



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 15 juillet 2015

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 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

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 29 décembre 2014 par la DGCCRF pour la réalisation de l'expertise suivante : 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 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. Ce chapitre 3 énonce à l'article 9 que « *les aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers ne peuvent être commercialisés en tant que tels que si leur destination est incluse sur la liste établie conformément à l'article 10 et s'ils répondent aux caractéristiques nutritionnelles essentielles correspondant à l'objectif nutritionnel particulier qui figure sur cette liste* ». L'article 10, point 1, du même règlement, prévoit que « *la*

¹ Modifié en dernier lieu par le règlement (UE) n° 939/2010 de la Commission du 20 octobre 2010 et rectifié au JOUE L 192 du 22.07.2011, page 71.

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 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.

Ce dossier vise à modifier les caractéristiques nutritionnelles et les conditions d'étiquetage et d'emploi associées à l'ONP « soutien de la fonction hépatique en cas d'insuffisance hépatique chronique » chez les équidés. Cet objectif nutritionnel particulier est déjà autorisé à l'heure actuelle par la directive 2008/38/CE.

La présentation de ce dossier fait suite à l'engagement pris par la BETA² de proposer des caractéristiques nutritionnelles plus précises et davantage contrôlables, conformément à la volonté de la Commission européenne et des Etats - Membres d'améliorer les garanties associées aux aliments diététiques.

Selon les termes de la saisine, l'avis de l'Anses est exclusivement demandé sur les questions suivantes :

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

- 1) Apport de protéines entre 1,2 g/kg de poids vif et 1,5 g/kg de poids vif
- 2) Apport faible de glucides non-structuraux (<0,5 g/kg de poids vif et par repas)
- 3) Ajout d'huile végétale (minimum 0,1 mL/kg de poids vif dans le cas général et entre 0,75 mL/kg de poids vif et 1 mL/kg de poids vif pour les animaux nécessitant un gain corporel)
- 4) Utilisation de fibres hautement digestibles
- 5) Ajout de vitamine B
- 6) Ajout de vitamine A, D et E à une teneur supérieure à deux fois le niveau recommandé par le NRC sur les besoins nutritionnels des chevaux à l'entretien
- 7) Absence de fer ajouté

B. L'ajout des substances suivantes est-il indispensable pour assurer l'efficacité de l'objectif nutritionnel particulier :

² British Equine Trade Association

- 1) Silymarine
- 2) Ajout de zinc hautement biodisponible (chélates)

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 est demandé à l'Anses 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. En particulier, s'il existe des études disponibles, l'Anses pourra recommander :

- 1) Des critères permettant de caractériser les fibres hautement digestibles
- 2) D'autres caractéristiques (vitamines notamment) qui seraient nécessaires à la réalisation de l'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 rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisés «Alimentation animale» (CES ALAN) le 02 Juillet 2015. Elle s'est appuyée sur le rapport commun de deux rapporteurs, rapport réalisé sur la base des documents fournis dans le dossier du pétitionnaire. L'analyse et les conclusions du CES ont été validées à l'unanimité.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ALAN

3.1. Analyse de la demande

Les caractéristiques nutritionnelles essentielles présentées dans l'annexe actuelle de la directive 2008/38 concernant le « soutien de la fonction hépatique en cas d'insuffisance hépatique chronique » sont « *faible teneur en protéines, mais protéines de qualité et hydrates de carbone très digestibles* ». Le pétitionnaire propose de remplacer ces caractéristiques par :

- Apport de protéines entre 1,2 g/kg de poids vif et 1,5 g/kg de poids vif sans dépassement excessif des besoins protéiques ;

- Apport faible de glucides non-structuraux (<0,5 g/kg de poids vif et par repas) en cas d'insulino-résistance. Il est à noter que la restriction au cas d'insulino-résistance figure dans la demande du pétitionnaire en p2 de son argumentaire mais pas dans son tableau p4. Par ailleurs cette restriction n'apparaît pas dans le libellé de la saisine ;

- Ajout d'huile végétale (jusqu'à 1 mL/kg de poids vif pour les animaux nécessitant un gain corporel). Le pétitionnaire mentionne par ailleurs que l'apport d'huile se fait pour éviter d'avoir un recours massif aux glucides non structuraux. Là encore existe une différence entre la demande du pétitionnaire et le libellé de la saisine qui indique : minimum 0,1 mL/kg de poids vif dans le cas général et entre 0,75 mL/kg de poids vif et 1 mL/kg de poids vif pour les animaux nécessitant un gain corporel ;

- Utilisation de fibres hautement digestibles ;

- Ajout de vitamine B ;

- Ajout de vitamine A, D et E à une teneur supérieure à deux fois le niveau recommandé par le NRC sur les besoins nutritionnels des chevaux à l'entretien ;

- Absence de fer ajouté.

Par rapport aux caractéristiques nutritionnelles actuelles, les modifications demandées portent sur : un apport recommandé en protéines (entre 1,2 g/kg de poids vif et 1,5 g/kg de poids vif vs faible teneur en protéines), la « nature » des glucides (glucides non structuraux vs hydrates de carbone) et un apport recommandé en ces glucides (<0,5 g/kg de poids vif et par repas) restreint au cas d'insulino-résistance. La caractéristique « fibres hautement digestibles » remplace celle de « glucides hautement digestibles ». La caractéristique actuelle « protéines de qualité » est supprimée. Le pétitionnaire propose en outre de nouvelles caractéristiques à prendre en compte : l'ajout d'huile végétale lors de gain corporel, celui de vitamines B, A, D et E dont l'apport est précisé pour ces trois dernières et enfin l'absence de fer ajouté.

Les déclarations d'étiquetage actuelles qui sont : « *source(s) de protéines et de fibres, hydrates de carbone très digestibles, le cas échéant traités, méthionine, choline, et teneur en acides gras n-3 si ajoutés* » sont toutes supprimées et remplacées par :

- Matières premières à digestibilité élevée, incluant leur traitement si approprié ;

- Teneur en glucides non structuraux ;

- Teneur en huile ;

- Vitamines B ;

- Vitamines liposolubles ;

- Source de zinc ajoutée.

Les impératifs d'étiquetage proposés sont globalement en accord avec les caractéristiques nutritionnelles proposées, à trois réserves près:

- 1) Il est fait mention de matières premières à la place de protéines et glucides non structuraux ;

- 2) Si on se réfère aux dispositions générales prévues dans l'annexe 1 (partie A alinéa 1) de la directive 2008/38/CE: « *Au regard de chaque option figurent, à la colonne 4, les déclarations*

d'étiquetage correspondantes à fournir », les déclarations « ajout de zinc » et « ajout de vitamines » ne sont pas conformes. En effet :

- l'ajout de zinc apparaît alors qu'il n'est pas présenté dans la liste des caractéristiques nutritionnelles ;

- il est fait mention d'ajout de vitamines liposolubles alors que sont précisément citées les vitamines A, D et E dans la liste des caractéristiques nutritionnelles. Les vitamines A, D et E doivent être clairement annoncées car la mention « vitamines liposolubles » peut aussi englober la vitamine K ;

3) La nature de l'huile ajoutée n'est pas précisée.

La durée d'utilisation recommandée actuelle est « *Au départ jusqu'à 6 mois* » que le pétitionnaire propose de remplacer par « *Sur le long terme ou jusqu'à résolution du problème* », sans argumenter cette notion d'exception.

Le pétitionnaire propose aussi d'autres dispositions, telles que des indications supplémentaires sur la taille des repas et l'apport de fourrages, l'inclusion facultative de source de zinc bio disponible telle les chélates et l'inclusion facultative de sylimarine.

3.2. Remarques préliminaires

Le dossier technique fourni par le pétitionnaire est constitué d'un argumentaire succinct de 7 pages et de 4 articles scientifiques.

Trois remarques préliminaires s'imposent:

1/ Dans le dossier technique, à aucun moment le pétitionnaire ne définit « l'insuffisance hépatique chronique », les origines, la fréquence, les mécanismes de cette maladie. Il précise juste que « l'insuffisance hépatique » peut conduire à une perturbation de l'homéostasie et de la disponibilité en nutriments, asseyant cette assertion sur une référence bibliographique relative aux maladies d'origine intestinale (Durham, 2013). Le principal symptôme observé est la perte de poids, ce qui est loin d'être spécifique de cette insuffisance, mais qui légitime un traitement alimentaire, tout en maintenant un équilibre entre apport nutritionnel et fonctionnement hépatique (surcharge) ;

2/ L'argumentaire est bâti sur 4 articles scientifiques (fournis dans le dossier) en lien avec les maladies hépatiques chez l'homme : un essai portant sur l'absorption des lipides en absence de vitamines liposolubles (Jenkins *et al.*, 1976), une synthèse concernant le métabolisme hépatique chez des patients cirrhotiques (Arakawa *et al.*, 2004), une synthèse relative à la relation alimentation/maladies hépatiques chroniques (Okita 2004) et enfin un article général sur les effets hépatoprotecteurs de la sylimarine (Vargas-Mendoza *et al.*, 2014). Dans le dossier, les seules références relatives aux équidés sont : les recommandations d'apports du NRC (2007), un article de synthèse de Durham (2013) portant sur les maladies d'origine intestinale et un article sur les aliments pour équidés (Lindberg, 2013) (non fournis dans le dossier). Il est important de préciser que cet argumentaire n'est pas étayé par des observations cliniques et/ou résultats expérimentaux obtenus chez des équidés atteints d'insuffisance hépatique chronique.

3/ Le pétitionnaire justifie le besoin de modification des caractéristiques nutritionnelles actuelles pour deux raisons: i) tenir compte des nouvelles connaissances des problèmes associés à l'insuffisance hépatique chez les équidés et ii) pour prendre en considération les besoins nutritionnels particuliers

des animaux atteints. Si tel est le cas, ces deux points sont essentiels pour l'argumentaire mais ils ne sont pas développés dans le dossier.

L'expertise a donc consisté dans un premier temps à essayer de définir « l'insuffisance hépatique chronique » chez les équidés et faire un point sur l'état des connaissances dans ce domaine.

Les maladies du foie sont fréquentes chez les équidés mais ne conduisent à des dysfonctionnements hépatiques graves que si une fraction importante du foie est atteinte. La distinction entre maladie hépatique et dysfonctionnement hépatique est donc fondamentale, dans un objectif de diagnostic (Barton 2004).

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 ». Selon certains auteurs (Barton et Morris, 1998 ; Divers, 1992 ; Divers, 2002), elle 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 et protéique, 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 pathologie 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 et 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). L'insuffisance hépatique est donc associée à un large spectre de maladies. La voie nutritionnelle est souvent évoquée comme traitement de support à des traitements spécifiques. A notre connaissance, les besoins nutritionnels d'équidés atteints d'insuffisance hépatique ne sont, à ce jour, ni étudiés ni, *a fortiori*, établis. Si des recommandations d'ordre nutritionnel sont proposées, elles restent cependant qualitatives et très générales: (i) couvrir les besoins énergétiques; (ii) couvrir les besoins en protéines sans excès (faible teneur en protéines en cas d'hyperammoniémie); (iii) maintenir un ratio acides aminés à chaîne ramifiée) / acides aminés aromatiques élevé; (iv) limiter la teneur en matières grasses et minéraux de la ration, (v) limiter la teneur en amidon de la ration, (vi) favoriser l'apport alimentaire de facteurs lipotropes (sorbitol, choline, méthionine, acide folique, vitamine B12), (vii) donner un complément vitaminique pauvre en fer, (viii) fractionner les repas (Lewis, 1995a).

L'analyse de la bibliographie ne montre pas de réelles « nouveautés » quant à la connaissance des problèmes associés à l'insuffisance hépatique chez les équidés, contrairement à ce qu'avance le pétitionnaire. Reste une bibliographie très générale sur laquelle, *a minima*, le pétitionnaire aurait dû se baser. On ne dispose pas de données sur les besoins nutritionnels d'équidés présentant une insuffisance hépatique, qui de plus, est chronique. Seules des recommandations d'ordre nutritionnel très générales sont proposées.

Les nouvelles caractéristiques nutritionnelles revendiquées prennent en partie en compte ces recommandations déjà anciennes pour essayer de viser un ensemble de dysfonctionnements du foie liés à l'insuffisance hépatique.

3.3. Réponses aux questions posées

3.3.1. *Question 1: Les caractéristiques nutritionnelles suivantes, lorsqu'elles sont combinées, permettent-elles de soutenir la fonction hépatique en cas d'insuffisance hépatique : Apport de protéines entre 1,2 g/kg de poids vif et 1,5 g/kg de poids vif sans dépassement excessif des besoins protéiques ; Apport faible de glucides non-structuraux (<0,5 g/kg de poids vif et par repas) en cas d'insulino-résistance; Ajout d'huile végétale jusqu'à 1 mL/kg de poids vif pour les animaux nécessitant un gain corporel; Utilisation de fibres hautement digestibles ; Ajout de vitamine B; Ajout de vitamines A, D et E à une teneur supérieure à deux fois le niveau recommandé par le NRC sur les besoins nutritionnels des chevaux à l'entretien ; Absence de fer ajouté.*

3.3.1.1. Apport de protéines entre 1,2 g/kg de poids vif et 1,5 g/kg de poids vif sans dépassement excessif des besoins protéiques

Par rapport à l'actuelle caractéristique, le pétitionnaire propose donc de ne pas restreindre le niveau de protéines de la ration chez les équidés atteints d'insuffisance hépatique chronique, faisant référence à la carence en protéines observée fréquemment chez l'humain atteint d'insuffisance hépatique. Le pétitionnaire propose un seuil d'apport quotidien de protéines compris entre 1,2 et 1,5 g/kg de poids vif, valeurs qui se rapprochent des besoins protéiques établis pour un cheval à l'entretien d'un poids vif de 500 kg: 1,26 g/kg de poids vif comme besoin moyen et 1,44 g/kg de poids vif comme besoin maximum (NRC, 2007). En ce sens, la proposition du pétitionnaire rejoint une des recommandations générales qui est de couvrir les besoins d'entretien en protéines sans excès. Toutefois, les seuils proposés par le pétitionnaire ne font l'objet d'aucune justification étayée par des observations cliniques ou des résultats expérimentaux obtenus sur des équidés atteints d'insuffisance hépatique chronique. Par ailleurs, le pétitionnaire ne propose aucune valeur pour les chevaux en croissance ou au travail.

3.3.1.2. Apport faible de glucides non-structuraux (<0,5 g/kg de poids vif et par repas) en cas d'insulino-résistance

Concernant le seuil d'apport proposé, le pétitionnaire rejoint une des recommandations générales qui est de limiter les apports en glucides non structuraux. Dans son avis du 04 juin 2015 portant sur la compensation de l'insuffisance chronique de la fonction de l'intestin grêle, l'Anses soulignait le caractère ambigu du concept de « glucides non structuraux » et la difficulté de sa quantification : « *les glucides non-structuraux sont des produits d'analyse (Van Soest, 1963, Van Soest et al., 1991) et correspondent aux glucides hydrolysables. Ils renferment les glucides solubles dans l'éthanol ou l'eau, ou obtenus par hydrolyse enzymatique. Les glucides non-structuraux correspondent essentiellement aux sucres et à l'amidon (Hoffman, 2013). Les premiers sont hydrolysés en sucres simples et absorbés au niveau de l'intestin grêle. L'amidon résistant à l'hydrolyse enzymatique, est fermenté dans le gros intestin chez le cheval sain et produit des acides gras volatils (Hoffman, 2013)*».

Par ailleurs ce seuil d'apport est également celui préconisé par le pétitionnaire dans ses demandes concernant les ONP « Insuffisance de l'intestin grêle » et « Insuffisance du gros Intestin » (en cas de diarrhée). Il est difficile de concevoir qu'une même recommandation nutritionnelle puisse s'appliquer à des ONP aussi hétérogènes.

De plus, il semble que ce seuil d'apport limité ne soit recommandé qu'en cas d'insulino-résistance, ce qui sous-entend que celle-ci n'est pas toujours associée à l'insuffisance hépatique. Un tel profil métabolique associant insulino-résistance et insuffisance hépatique ne semble pouvoir se produire qu'en cas de lipidose, ce qui restreint fortement l'ONP. Le pétitionnaire justifie sa proposition par le fait que généralement, l'insulino-résistance est associée à l'insuffisance hépatique et que cette insulino-résistance est d'autant plus exacerbée que les aliments ont un index glycémique élevé, ce qui est sans doute vrai mais, à notre connaissance, non démontré chez l'équidé atteint d'insuffisance hépatique chronique. Dans ce cadre, la limitation de l'apport de glucides non structuraux risque de se traduire par une limitation du flux de glucose absorbé dans l'intestin grêle, obligeant l'animal à solliciter plus fortement la néoglucogénèse hépatique afin de maintenir son homéostasie glucidique, ce qui suppose un fonctionnement hépatique normal, apparemment à l'inverse de l'ONP.

Le seuil proposé ne fait l'objet d'aucune justification étayée par des observations cliniques ou des résultats expérimentaux obtenus sur des équidés atteints d'insuffisance hépatique chronique.

3.3.1.3. Ajout d'huile végétale (jusqu'à 1 mL/kg de poids vif)

La justification d'un ajout d'huile végétale est basée sur le résumé, un peu rapide, que fait le pétitionnaire des informations fournies dans les articles de Jenkins *et al.* (1976) et d'Okita (2004), à savoir que l'absorption des matières grasses n'est pas véritablement un problème chez l'humain et le chien atteints d'insuffisance hépatique. En fait, Jenkins *et al.* (1976) concluent qu'un déficit en bile chez l'homme n'empêche pas l'absorption des matières grasses et Okita (2004) qu'un rapport en AGn6/AGn3 compris entre 2,8 et 3,2 doit être maintenu en cas de maladie hépatique chronique chez l'homme. Le lien direct avec la caractéristique nutritionnelle proposée est donc loin d'être évident et l'extrapolation de l'Homme au cheval est osée. Un calcul d'équivalence énergétique sur une base d'EM entre l'apport proposé d'huile pour les différents stades physiologiques et la réduction de glucides non structuraux proposée aurait été utile. Le seuil d'apport proposé n'est pas justifié par des résultats issus d'études conduites chez les équidés atteints d'insuffisance hépatique chronique.

3.3.1.4. Apport de fibres hautement digestibles

Dans un contexte de limitation des apports en glucides non structuraux chez des équidés atteints d'insuffisance hépatique, la couverture du besoin énergétique par un apport de fibres hautement digestibles ne paraît pas illogique. Toutefois, dans le dossier, la justification de cette caractéristique nutritionnelle est totalement absente. Néanmoins cette substitution entre glucides non structuraux digérés au niveau de l'intestin grêle vs fibres hautement digestibles dans le colon suppose de nouveau que les AGV produits durant cette étape sont activement métabolisés : ceci n'est probablement pas tout à fait le cas chez des chevaux atteints d'insuffisance hépatique qui induirait une probable limitation de la capacité néoglucogénique du foie.

3.3.1.5. Ajout de vitamines B ; Ajout de vitamines A, D et E à une teneur supérieure à deux fois le niveau recommandé par le NRC sur les besoins nutritionnels des chevaux à l'entretien

Il n'existe pas dans le dossier de donnée scientifique relative aux particularités nutritionnelles des chevaux atteints d'insuffisance hépatique chronique concernant les vitamines et donc pas de données permettant de préciser les apports qui seraient nécessaires à la réalisation de l'objectif nutritionnel particulier. L'intérêt de retenir, pour l'ajout de vitamines A, D et E, une teneur deux fois supérieure au niveau recommandé par le NRC n'est pas justifié par le pétitionnaire.

3.3.1.6. Absence de fer ajouté

Le pétitionnaire n'a pas pris soin de justifier cette proposition. Il est connu que l'administration fréquente de fer ou de préparations contenant du fer pour améliorer les performances du cheval constitue un risque d'intoxication au niveau hépatique du fait d'une accumulation tissulaire puis d'une dégénérescence du tissu hépatique (Lewis, 1995a,b). L'intoxication au fumarate ferreux a été rapportée pour être l'une des causes d'insuffisance hépatique (Mullaney et Brown, 1988). Au regard de ces deux références, la caractéristique nutritionnelle "absence de fer ajouté" pourrait être pertinente. Cependant, il n'existe pas de données permettant de savoir quelles formes de fer et quelles doses sont à l'origine d'insuffisance hépatique chez les équidés.

3.3.2. *Question 2 : L'ajout des substances suivantes est-il indispensable pour assurer l'efficacité de l'objectif nutritionnel particulier : Silymarine ; Ajout de zinc hautement biodisponible (chélates)*

3.3.2.1. Concernant l'ajout de silymarine

Les propriétés hépatoprotectrices de la silymarine (extraite du Chardon-Marie et constituée de trois flavonoïdes dont la silybinine, molécule la plus active) sont bien documentées bien que ses mécanismes d'action ne soient pas encore clairement explicités (Hackett *et al.*, 2013a). Elle agit de façon directe sur les hépatocytes, rendant plus difficile la captation de toxines, stimulant leur élimination et favorisant la régénération du tissu hépatique. Tout comme d'autres flavonoïdes, la silymarine a également de puissantes propriétés anti-radicalaires, empêchant ainsi certains produits toxiques de causer des lésions hépatiques. Il a été montré chez le rat qu'un traitement par la silymarine ou la silybinine protège les animaux du stress oxydatif causé dans le foie par l'éthanol ou le paracétamol (Valenzuela *et al.*, 1985). Concernant la recommandation en silymarine, le pétitionnaire se base sur un article de synthèse (Vargas- Mendoza *et al.*, 2014) rapportant, via diverses études conduites chez l'homme, les effets hépatoprotecteurs de cette substance. Toutefois, ces auteurs mentionnent que les données obtenues restent encore très contradictoires. Chez le cheval sain, Hackett *et al.* (2013b) ont montré que la silybinine n'était pas toxique et présentait une faible biodisponibilité orale (0,6%). Ces auteurs précisent bien que des études conduites chez des chevaux atteints au niveau hépatique sont indispensables pour confirmer l'intérêt de cette substance.

3.3.2.2. Concernant l'ajout de zinc hautement biodisponible

Outre la notion de "hautement biodisponible" qui mériterait d'être définie, aucune argumentation solide n'est présentée concernant l'intérêt d'un ajout de zinc hautement biodisponible chez les équidés atteints d'insuffisance hépatique chronique.

3.3.3. *Autres recommandations*

3.3.3.1. Critères permettant de caractériser les fibres hautement digestibles

La digestibilité des fibres dépend de leur composition chimique : des fibres hautement digestibles sont des fibres riches en pectines voire hémicelluloses plutôt qu'en cellulose, et peu lignifiées. Ces

différents critères peuvent être contrôlés par analyse. Cependant, il n'existe aucune étude permettant de fixer des seuils de composition chimique discriminant entre fibres peu et hautement digestibles.

3.3.3.2. *D'autres caractéristiques (vitamines notamment) qui seraient nécessaires à la réalisation de l'objectif nutritionnel particulier*

Comme déjà dit au point 3.3., il n'existe pas dans le dossier de donnée scientifique relative aux particularités nutritionnelles des chevaux atteints d'insuffisance hépatique chronique concernant les vitamines et donc pas de données permettant de préciser les apports qui seraient nécessaires à la réalisation de l'objectif nutritionnel particulier.

3.4. Conclusions

Les caractéristiques métaboliques et fonctionnelles de l'insuffisance hépatique chronique chez les équidés restent, en l'état des connaissances, peu définies. Le dossier du pétitionnaire est basé exclusivement sur des généralités, le plus souvent extrapolées de données obtenues chez d'autres espèces que celles visées par l'ONP. Les apports nutritionnels proposés ne sont étayés par aucune donnée scientifique établie sur des équidés. Ces propositions ne sont effectuées que pour des chevaux à l'entretien sans indication particulière (hormis l'apport d'huile) pour les autres stades physiologiques.

Par ailleurs, sur la base des données scientifiques publiées, il n'est pas possible de considérer qu'il existe un support scientifique quant à l'ONP « soutien de la fonction hépatique en cas d'insuffisance hépatique chronique » tel que décrit dans la directive 2008/38/CE.

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 et recommandations du CES « Alimentation animale ».

Marc Mortureux

MOTS - CLES

Directive 2008/38/CE, aliment pour animaux à objectif nutritionnel particulier, insuffisance hépatique, cheval, glucides non-structuraux, protéines, fibres, huile végétale, sylimarine, zinc, vitamines.

BIBLIOGRAPHIE

- Arakawa Y., Moriyama M. (2004). Liver cirrhosis and metabolism (sugar, protein, fat and trace elements). *Hepatology Research* **30**: 46-58.
- Barton MH., Morris DD. (1998). Diseases of the liver. In: Equine internal medicine, Reed SM and Bayly WM, (eds). Philadelphia: W. B. Saunders Company, 707-738.
- Barton MH., (2004). Disorders of the liver - Chapter 14. In: Equine internal medicine. éd. Saunders Elsevier, 951-994.
- Bergero D., Nery J. (2008). Hepatic diseases in horses. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, **92** : 345-355.
- Divers TJ. (1992). Hepatic disease. In: Robinson NE, ed. Current therapy in equine medicine, 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 253-259.
- Divers TJ. (2002). Acute hepatic disease with failure. In: Manual of equine gastroenterology, Mair T, Divers T, Ducharme N. (eds). Philadelphia: W. B. Saunders Company, 381-384.
- Durham A. (2013). Intestinal disease In : Equine applied clinical nutrition, Geor R.J, Harris P.A, Coenen M. (eds), Elsevier, 568 - 581
- Hackett ES., Twedt DC., Gustafson DL. (2013a). Milk thistle and its derivative compounds: a review of opportunities for treatment of liver disease. *J. Vet. Intern. Med.*, **27**:10-16.
- Hackett ES., Mama KR., Twedt DC., Gustafson DL. (2013b). Pharmacokinetics and safety of silibinin in horses. *Am. J. Vet. Res.*, **74**:1327-1332.
- Hoffman R. (2013). Carbohydrates In : Equine Clinical and Applied nutrition, Geor R.J, Harris P.A, Coenen M. (eds), Elsevier, 156 -167
- Jenkins DJ., Gassull M.A., Leeds AR. (1976). The relation of impaired vitamin A and E tolerance to fat absorption in biliary diversion. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research.*, **46** (2): 226-230.
- Kroneman J., Wintzer HJ. (1989). Affections métaboliques. Maladies du cheval. Wintzer HJ., éd. Maloine, 454-456.
- Lewis LD. (1995a). Feeding and care of horses with health problems. In: Equine clinical nutrition – Feeding and Care, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 289–299.
- Lewis LD. (1995b). Minerals for horses. In: Equine Clinical Nutrition – Feeding and Care, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 19-41.
- Lindberg J.E. (2013). Feedstuffs for horses In : Equine Clinical and Applied nutrition, Geor R.J, Harris P.A, Coenen M (eds), Elsevier, 319 - 331
- Mullaney TP., Brown CM. (1988). Iron toxicity in neonatal foals. *Equine Veterinary Journal.*, **20**:119-124.
- NRC (2007). Nutrient requirement of horses, 6th revised edition. National Academies Press, Washington DC, USA

Okita M. (2004). Chronic hepatic disease and dietary instruction. *Hepatology Research.*, **30**:92-95

Valenzuela A., Lagos C., Schmidt K., Videla LA. (1985). Silymarin protection against hepatic lipid peroxidation induced by acute ethanol intoxication in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, **34** (12): 2209-2212.

Van Soest, PJ. (1963). The use of detergents in the analysis of fibrous feeds II. A rapid method for the determination of fiber and lignin. *J Assoc Off Anal Chem* **46** : 829 - 835.

Van Soest PJ., Robertson JB., Lewis BA. (1991). Methods for dietary fiber, neutral detergent fiber and nonstarch polysaccharides in relation to animal nutrition. *J Dairy Sci.*, **74** : 3583 - 3597.

Vargas-Mendoza N., Madrigal-Santillán E., Morales-González A., Esquivel-Soto J., Esquivel-Chirino C., García-Luna Y., González-Rubio M., Gayosso-de-Lucio JA., Morales-González JA. (2014). Hepatoprotective effect of silymarin. *World Journal of Hepatology.* Mar 27; **6**(3):144-149.