

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 29 juillet 2022

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

**relatif à « une demande de modification de la partie B de l'annexe
du règlement (UE) 2020/354 de la Commission du 4 mars 2020
établissant une liste de destinations des aliments pour animaux visant
des objectifs nutritionnels particuliers et abrogeant la directive 2008/38/CE,
visant la création d'un nouvel objectif nutritionnel particulier
'soutien du muscle cardiaque et du métabolisme
chez les félins atteints de cardiomyopathie hypertrophique subclinique' »**

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 26/10/2021 par la DGCCRF pour la réalisation de l'expertise suivante : demande de modification de la partie B de l'annexe du règlement (UE) 2020/354 de la Commission du 4 mars 2020 établissant une liste de destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers et abrogeant la directive 2008/38/CE, visant la création d'un nouvel objectif nutritionnel particulier pour les chats intitulé « *soutien du muscle cardiaque et du métabolisme chez les félins atteints de cardiomyopathie hypertrophique subclinique (CMHs).* »

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*

¹ Modifié en dernier lieu par le règlement n° 2018/1903 de la Commission du 5 décembre 2018

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.* ».

L'article 9 du chapitre 3 de ce règlement énonce 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* ».

Le règlement (UE) 2020/354 de la Commission du 4 mars 2020 établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des ONP et abrogeant la directive 2008/38/CE 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 créer un nouvel ONP pour les chats intitulé « *soutien du muscle cardiaque et du métabolisme chez les félins atteints de cardiomyopathie hypertrophique subclinique (CMHs)* ». Le demandeur propose dans son dossier des caractéristiques nutritionnelles essentielles, les conditions d'étiquetage, la durée d'utilisation recommandée et les autres dispositions associées comme suit :

Objectif nutritionnel particulier	Caractéristiques nutritionnelles essentielles	Espèces ou catégories d'animaux	Déclarations d'étiquetage	Durée d'utilisation recommandée	Autres dispositions
Soutien du muscle cardiaque et du métabolisme chez les félins atteints de cardiomyopathie hypertrophique subclinique (CMHs)	EPA + DHA ² ≥ 2,1 g/kg d'aliment complet pour animaux à 12 % d'humidité* et ENA ³ ≤ 201,7 g/kg d'aliment complet pour animaux à 12 % d'humidité* OU EPA + DHA ≥ 1,1 g/kg d'aliment complet pour animaux à 85 % d'humidité* et ENA ≤ 19,3 g/kg d'aliment complet pour animaux à 85 % d'humidité*	Chats	- EPA et DHA - Extractif non azote (ENA)	Au départ, jusqu'à 1 an, avec possibilité de prolongation suivant l'avis d'un vétérinaire	- L'aliment doit être mis sur le marché en tant qu'aliment complet - Indiquer dans les mentions d'étiquetage: « Il est recommandé de consulter un vétérinaire avant utilisation ou prolongation de la période d'utilisation. »

*Sur la base d'une alimentation dont la matière sèche (MS) a une densité énergétique de 4 000 kcal d'énergie métabolisable (EM) par kg, calculée au moyen de l'équation décrite dans les lignes directrices nutritionnelles de la FEDIAF (FEDIAF 2020). Les valeurs doivent être adaptées si la densité énergétique s'écarte de 4 000 kcal d'énergie métabolisable par kg.

² Acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA)

³ Extractif non azoté (ENA)

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.

Plus précisément, au cas d'espèce, l'avis de l'Anses est demandé sur les questions suivantes :

- 1) Les régimes suivants, prévus pour les chats :
 - teneur en EPA + DHA $\geq 2,1$ g/kg d'aliment complet à 12 % d'humidité et ENA $\leq 201,7$ g/kg d'aliment complet à 12 % d'humidité, ou
 - teneur en EPA + DHA $\geq 1,1$ g/kg d'aliment complet à 85 % d'humidité et ENA $\leq 19,3$ g/kg d'aliment complet à 85 % d'humidité, permettent-ils un soutien du muscle cardiaque et du métabolisme chez les félins atteints de cardiomyopathie hypertrophique subclinique (CMHs) ?
- 2) La durée d'utilisation recommandée est-elle pertinente et adaptée à l'objectif nutritionnel particulier visé ?
- 3) Les autres dispositions prévues, relatives aux mentions d'étiquetage et au mode d'emploi, sont-elles pertinentes et adaptées à l'objectif nutritionnel particulier visé ?
- 4) La composition de l'aliment et les modalités d'emploi proposées sont-elles susceptibles d'avoir un effet négatif sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien-être des animaux ?

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 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. 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'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « ALAN » (Alimentation animale) sur la base d'un rapport initial rédigé par quatre rapporteurs, dont deux rapporteurs externes au CES, et présenté lors de la réunion du CES ALAN du 17 mai 2022. Le document « analyse et conclusions du CES » a été discuté et validé lors de la réunion du 7 juillet 2022. L'expertise des rapporteurs s'est basée sur le dossier et la bibliographie fournis par le pétitionnaire, ainsi que sur quelques articles supplémentaires référencés dans le présent rapport.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin de prévenir 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 : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ALAN

3.1. Contexte scientifique

Le dossier vise à créer un nouvel objectif nutritionnel particulier (ONP) relatif au « soutien du muscle cardiaque et du métabolisme chez les félins atteints de cardiomyopathie hypertrophique subclinique (CMHs) ». Le demandeur propose un aliment dont les caractéristiques nutritionnelles essentielles (CNE) sont un apport spécifique en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en acide docosahexaénoïque (DHA), ainsi qu'une diminution de l'extractif non azotés (ENA).

Le CES ALAN note que, dans la mesure où ce dossier porte uniquement sur les chats, le terme « *cats* » aurait dû être utilisé dans l'intitulé de l'ONP proposé à la place du terme « *felines* ».

3.1.1. Cardiomyopathie hypertrophique féline

3.1.1.1. *Définition*

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est définie comme une augmentation diffuse ou régionale de l'épaisseur du septum interventriculaire⁴ et/ou de la paroi du ventricule gauche, sans que cette hypertrophie soit imputable à une autre affection, telle qu'une hypertension artérielle systémique ou une hyperthyroïdie.

3.1.1.2. *Epidémiologie*

Selon les études, la CMH concerne 10 à 15 % des chats (Paige et al. 2009, Stern et al. 2016, Freeman et al. 2017). Son incidence augmente avec l'âge. Elle est plus fréquente chez les mâles (Payne et al. 2010, Grandstrom et al. 2011), ainsi que chez les chats de grand format et en surpoids (Freeman et al. 2013).

Il existe une prédisposition raciale chez le Maine Coon, le Ragdoll, le British Shorthair, le Sphynx, le Chartreux, le Persan, le Domestic Shorthair, le Chat des forêts Norvégiennes (Fox et al. 2018), ainsi que le Sacré de Birmanie et le Bengal (Luis Fuentes et al. 2020). Chez le Maine Coon et le Ragdoll uniquement, deux mutations ont été identifiées sur le gène MYBPC3 (Meurs et al. 2005 et 2007).

3.1.1.3. *Pathogénie*

La paroi myocardique du ventricule gauche est constituée :

- du compartiment cellulaire (cardiomyocytes surtout, cellules interstitielles et vasculaires), qui représente environ 75 % de l'espace structurel myocardique ;
- de la matrice extracellulaire constituée de molécules de collagène de type I et III synthétisées par des fibroblastes. La composante extracellulaire représente environ 25 % de l'espace structurel myocardique.

Chez les chats atteints de CMH, de nombreux cardiomyocytes sont remplacés par du tissu fibreux très vascularisé (par activation des fibroblastes et dépôt de collagène de type I) avec une composante inflammatoire qui aggrave cette fibrose (Kitz et al. 2019). Une désorganisation des cardiomyocytes et de la distribution intracellulaire des mitochondries est observée (Christiansen et al. 2015). Les cardiomyocytes restant deviennent hypertrophiés.

⁴ le septum interventriculaire sépare les cavités ventriculaires droite et gauche. Il est constitué d'une portion membraneuse, à proximité de la base du cœur, et d'une portion musculaire, beaucoup plus importante.

3.1.1.4. Evolution des cardiomyopathies hypertrophiques félines

Le stade subclinique (cardiomyopathie hypertrophique subclinique - CMHs) est un stade précoce, sans signe clinique, sans ou avec un léger élargissement auriculaire⁵ gauche (Fuentes et al. 2020). Au fur et à mesure de l'évolution de la CMHs, une augmentation de la dilatation auriculaire gauche est observée avec, concomitamment, une augmentation du risque d'évolution vers des manifestations cliniques avec insuffisance cardiaque congestive (ICC) et/ou thromboembolie aortique. Ce risque d'évolution vers des manifestations cliniques est d'environ 30 %. Le risque de décès attribuable à une cause cardiaque est faible à 1 an post diagnostic de CMHs (6,7 %), moyen (22,8 %) à 5 ans et plus élevé (28,3 %) à 10 ans.

L'apparition des signes cliniques se traduit par une insuffisance cardiaque congestive, caractérisée cliniquement par une dyspnée et/ou la formation de thrombus intra-atrial migrant ensuite dans la circulation artérielle systémique (le plus souvent au niveau de l'aorte postérieure), d'où une paralysie brutale d'un ou de plusieurs membres, dont au moins un membre postérieur dans 86 % des cas (Smith et al. 2003).

L'*American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) (Fuentes et al. 2020) a récemment proposé une classification des stades des cardiomyopathies du chat, comme suit :

- **stade A** : chats prédisposés à la cardiomyopathie sans signe de maladie myocardique ;
- **stade B** : chats sans signe clinique, mais atteints de cardiomyopathie (critères échocardiographiques et exclusion des maladies systémiques) :
 - stade B1 : absence ou léger élargissement auriculaire gauche ;
 - stade B2: élargissement auriculaire gauche modéré à sévère.

Aux stades B1 et B2, on peut détecter à l'auscultation un souffle systolique, un bruit de galop, de l'arythmie dans plus de 80 % des cas. L'hypertrophie concentrique diminue la précharge ventriculaire gauche et entraîne un dysfonctionnement de l'appareil mitral avec une réouverture systolique de la valvule mitrale. Le reflux atrio-ventriculaire gauche qui en résulte entraîne une surcharge volumique de l'oreillette gauche. Celle-ci va d'abord s'adapter en se dilatant, la pression intra-atriale restant normale. Lorsque ces capacités d'adaptation sont dépassées, la pression intra-atriale gauche augmente, aboutissant à une congestion pulmonaire. Cela se traduit ensuite par une augmentation de la pression dans les veines pulmonaires, puis une hypertension des capillaires pulmonaires.

- **stade C** : les signes cliniques apparaissent. On observe à ce stade un œdème pulmonaire d'origine cardiogénique, avec une augmentation de la fréquence respiratoire, une dyspnée, un essoufflement. La phase congestive peut parfois être difficile à identifier par les propriétaires car le plus souvent, dans sa phase précoce, seule une augmentation discrète de la fréquence respiratoire est présente.

Le processus peut conduire à des arythmies telles qu'une fibrillation auriculaire, des arythmies ventriculaires, voire des arythmies malignes qui peuvent entraîner une mort subite.

- **stade D** : insuffisance cardiaque induite par la CMH ne rétrocedant pas au traitement courant : diurétiques, voire pimobendane, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA, vasodilatateurs) ou atenolol (bétabloquant) (Fuentes et al. 2020).

3.1.1.2. Acide eicosapentaénoïque (EPA), acide docosahexaénoïque (DHA) et extractif non azotés (ENA)

- **L'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA)** sont deux acides gras polyinsaturés de la famille des n-3 (ou AGPI n-3). Chez la plupart des mammifères, l'EPA et le DHA peuvent être synthétisés à partir de l'acide alpha-linoléique (ALA) par, notamment, des étapes d'élongation et de désaturation.

⁵ de l'oreillette, ou atrium

Cependant, du fait d'un déficit dans l'activité d'une des désaturases, la delta-6 (Hassam et al. 1977), le Chat ne peut produire suffisamment d'EPA et de DHA par cette voie pour répondre aux besoins de l'organisme, y compris avec des apports importants en ALA. L'EPA et le DHA sont donc considérés comme indispensables chez cette espèce.

L'EPA et le DHA exercent une action inhibitrice sur le métabolisme et les effets des dérivés de l'acide arachidonique, un acide gras polyinsaturé de la famille des n-6 (ou AGPI n-6). Ces AGPI n-6 et certains de leurs dérivés possèdent des propriétés pro-inflammatoires. Cependant, tous les dérivés de l'acide arachidonique ne sont pas systématiquement pro-inflammatoires, certains eicosanoïdes dérivés de l'acide arachidonique (PGE2, par exemple) présentent des propriétés anti-inflammatoires.

La production d'eicosanoïdes dérivés de l'acide arachidonique est diminuée par l'EPA et/ou le DHA. La famille des résolvine/protectine, composés dérivant de l'EPA/DHA, possède de puissantes propriétés anti-inflammatoires ainsi qu'un effet de résolution de l'inflammation. Aujourd'hui, il semble que la plupart (mais pas la totalité) des effets anti-inflammatoires du DHA et de l'EPA s'expliquent par la conversion de ces acides gras en ces médiateurs (Serhan 2006). L'EPA donne également naissance à une famille de prostaglandines (PGE3) qui présentent également des propriétés anti-inflammatoires et anti tumorales (Im 2012). Alors que la formation de résolvines et de protectines à partir d'EPA et/ou de DHA peut expliquer certaines propriétés bénéfiques de ces deux acides gras essentiels, plusieurs voies anti-inflammatoires contrôlées par l'EPA et le DHA ne sont pas associées à la formation de protectines et résolvines (Chatterjee et al. 2017).

Des travaux chez différentes espèces animales et chez l'humain ont montré qu'une augmentation des apports d'EPA et DHA modifiait de façon bénéfique plusieurs aspects de la fonction cardiovasculaire, y compris l'inflammation, la maladie artérielle périphérique, les événements coronariens majeurs et la coagulation (Djuricic et Calder 2021). Comme indiqué dans le dossier, des essais cliniques humains à grande échelle ont montré que l'apport alimentaire d'acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3 améliorait le pronostic des patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique ou d'infarctus du myocarde (Kris-Etherton et al. 2002).

- **L'extractif non azoté (ENA)** correspond au taux de glucides non cellulosiques. Il se calcule de la façon suivante :

$$\%ENA = 100 - \% \text{ Protéines} - \% \text{ Lipides} - \% \text{ Cendres} - \% \text{ Cellulose brute} - \% \text{ Humidité}$$

Cette valeur calculée n'est pas très précise mais permet d'avoir une idée de la proportion globale de glucides non cellulosiques, toutefois sans distinction entre les sucres, l'amidon, les substances pectiques et d'autres glucides pariétaux. Les chats sont des carnivores stricts et ont évolué avec une alimentation riche en protéines et pauvre en glucides. Même si les chats ont montré leur capacité à métaboliser avec succès plusieurs sources de glucides et que des niveaux élevés d'inclusion de glucides n'altèrent pas la digestibilité des macronutriments (Kris-Etherton et al. 2002), un excès de glucides pourrait favoriser l'obésité et le diabète sucré chez les chats avec un dérèglement hormonal, notamment de l'axe insulinaire.

Dans son dossier, le pétitionnaire justifie le choix de ces CNE par les propriétés anti-inflammatoires de l'EPA + DHA et par une réduction de la croissance des cardiomyocytes qui résulterait d'une diminution de l'ENA via une diminution des IGF-1 (insulin like growth factor-1).

3.2. Analyse du dossier du pétitionnaire

3.2.1. Présentation du dossier

Le dossier fourni par le pétitionnaire est un rapport de 176 pages, composé :

- d'une première partie présentant les données administratives et techniques de la demande ;
- d'une deuxième partie de description des caractéristiques nutritionnelles essentielles (CNE) de l'ONP proposé ;
- d'une troisième partie présentant la CMH (physiopathologie, épidémiologie...) et, plus particulièrement, le stade subclinique de l'affection ;
- d'une quatrième partie présentant la relation entre les CNE proposées et l'effet revendiqué ;
- d'une cinquième partie proposant un résumé global des données scientifiques présentées dans le reste du rapport ;
- d'une sixième partie constituée d'annexes, dont une étude confidentielle ayant pour but de démontrer l'effet revendiqué.

3.2.2. Identification des publications d'intérêt

Le pétitionnaire a soumis 127 publications et une étude confidentielle. Parmi ces publications, seules 60 portent sur le Chat, dont 39 sur des chats atteints de CMH et seules deux concernent des interventions nutritionnelles sur des chats atteints de CMH subclinique : Freeman, Rush et al. (2014) et van Hoek, Hodgkiss-Geere et al. (2020). Ces deux publications et l'étude confidentielle ont été conservées pour analyser la pertinence de l'ONP.

3.2.3. Analyse des publications retenues

Afin de comparer les aliments distribués dans les différentes études entre eux et avec les CNE de l'ONP proposé par le pétitionnaire, les constituants analytiques des aliments seront exprimés en g/Mcal EM (énergie métabolisable) dans la suite de l'analyse. De même, les CNE proposées par le pétitionnaire ont été traduites en g/Mcal EM en prenant en référence un aliment à 4 000 kcal/kg de matière sèche (MS), comme prévu dans la proposition d'ONP (cf. tableau 2).

Les experts soulignent que les CNE prévues dans la proposition d'ONP diffèrent notablement entre l'aliment humide et l'aliment sec, sans justification dans le dossier du pétitionnaire.

**Tableau 2 Correspondance en g/Mcal EM
des caractéristiques nutritionnelles essentielles de la proposition d'ONP**

	Aliment complet à 12% d'humidité (aliment sec)		Aliment complet à 85% d'humidité (aliment humide)	
	g/kg	g/Mcal EM	g/kg	g/Mcal EM
ENA	≤ 201,7	≤ 57,3	≤ 19,3	≤ 32,2
EPA+DHA	≥ 2,1	≥ 0,6	≥ 1,1	≥ 1,8

L'ENA comprend principalement des fibres solubles, de l'amidon plus ou moins rapidement digéré et du saccharose, constituants dont les implications digestives et métaboliques peuvent être très différentes, en particulier en matière d'effet sur la glycémie ou l'insulinémie. Il en résulte que des aliments très différents pourraient être conformes aux CNE de l'ONP, qui ne portent que sur une teneur en ENA, tout en ne correspondant pas qualitativement à des compositions dont les effets sur la CMHs auraient été prouvés.

3.2.3.1. *Etude de Freeman, Rush et al. (2014)*

Dans cette étude, 29 chats atteints de CMHs au stade B1 ont été aléatoirement affectés à l'un des six aliments présentés dans le Tableau 3 et suivis pendant six mois. Des paramètres échocardiographiques et biologiques ont été mesurés chez ces chats au début et à la fin de l'étude.

Tableau 3 Aliments de l'étude de Freeman, Rush et al. (2014)
En vert les valeurs respectant le critère proposé par le pétitionnaire ; en rouge celles ne le respectant pas

	Aliment A		Aliment B		Aliment C	
	Sec	Humide	Sec	Humide	Sec	Humide
Énergie métabolisable (kcal/kg)	3942	952	3960	1001	3301	941
ENA (g/Mcal)	17	36	36	39	95	72
EPA+DHA (g/Mcal)	0,58	0,21	0,05	0,8	0,25	1,11

L'analyse de cette étude a conduit le CES ALAN à souligner les points suivants :

- L'étude ne précise pas :
 - le nombre de chats ingérant soit un aliment sec soit un aliment humide ;
 - la quantité d'aliments ingérée par chaque chat. Il est uniquement mentionné que les propriétaires devaient donner une quantité permettant de maintenir le poids du chat au cours de l'étude et d'ajuster les quantités en cas de variation de poids de l'animal.
- L'absence de ces informations constitue un biais majeur de l'étude.
- Concernant les aliments :
 - aucun des aliments n'a une composition correspondant aux CNE de l'ONP :
 - l'aliment le plus proche est l'aliment sec A ;
 - l'aliment sec C a une densité énergétique inférieure de 15 % à celles des autres aliments secs, ce qui constitue un biais puisqu'on ne sait pas si ses effets sont liés à ses teneurs en ENA et EPA+DHA ou à sa valeur énergétique, ceci pourrait expliquer la perte de poids des animaux recevant l'aliment C ;
 - la composition de l'ENA n'est pas détaillée, ce qui constitue un biais de l'étude ;
 - les teneurs en EPA + DHA par rapport à l'apport énergétique des aliments secs et humides d'un même groupe différent, sans logique apparente ni justification du pétitionnaire. Ainsi, le rapport calorique en EPA + DHA de l'aliment humide est 0,36 fois, 16 fois ou 4,4 fois celui de l'aliment sec pour les groupes A, B ou C respectivement ;
- Les trois lots d'animaux ne sont pas homogènes : le groupe C compte trois chats de races prédisposées à la CMH sur neuf, vs un sur dix pour le groupe B et aucun pour le groupe A.

Ces limites méthodologiques (méconnaissance des quantités d'aliments distribuées/ingérées, de la quantité d'énergie consommée, de la composition de l'ENA) ne permettent pas de conclure sur la base des résultats obtenus. Les experts notent que les meilleurs résultats échocardiographiques ont été obtenus avec un aliment ne correspondant à aucune des CNE de l'ONP proposé. De plus, les aliments tests de l'étude ne correspondent pas aux CNE de l'ONP et ne permettent pas de les valider. Par conséquent, cette étude ne permet pas de valider scientifiquement les caractéristiques nutritionnelles essentielles de l'ONP.

3.2.3.2. Etude de van Hoek, Hodgkiss-Geere et al. (2020b)

Il s'agit de la principale étude correspondant à la demande d'ajout de l'ONP. Dans cette étude prospective, avec allocation aléatoire et en double aveugle, 44 chats atteints de CMHs ont été répartis en deux groupes, l'un recevant deux aliments (un sec et un humide) respectant les caractéristiques de la demande, et un autre recevant deux aliments d'entretien ne respectant pas ces caractéristiques. Le Tableau 4 reprend les éléments principaux des aliments de l'étude.

Tableau 4 Aliments de l'étude de van Hoek, Hodgkiss-Geere et al. (2020)
En Vert les valeurs respectant le critère pertinent proposé par le pétitionnaire et en rouge celles ne le respectant pas.

	Aliments tests		Aliments témoins	
	Sec	Humide	Sec	Humide
Protéines (g/Mcal)	125	133,6	63,6	113,4
Matières grasses (g/Mcal)	34,8	41,3	36,8	38,5
ENA (g/Mcal)	57,3	32,2	117,9	59,5
% ENA hors amidon	32	39	3	21
EPA+DHA (g/Mcal)	0,6	1,8	0,019	0,05
Source d'amidon	Orge	Amidon de maïs	Riz, blé, maïs, farine de blé	Céréales (sans plus de spécification)

L'analyse de cette étude a conduit le CES ALAN à souligner les points suivants concernant les aliments :

- les quantités globales ingérées quotidiennement par les chats ne sont pas connues. La publication ne précise pas la proportion d'aliment sec vs humide ingérée par chaque chat, alors que leurs compositions sont différentes. Il n'est donc pas possible de connaître la teneur en ENA et EPA+DHA des rations consommées par les animaux. La méconnaissance de ces informations constitue un biais méthodologique majeur de l'étude ;
- outre des quantités d'ENA et d'EPA + DHA différentes entre les aliments tests et les aliments témoins, la nature de l'ENA est également différente. Ainsi, une part plus importante de l'ENA des aliments tests n'est pas de l'amidon, mais des fibres ;
- pour obtenir des aliments relativement équivalents en matière de concentrations énergétiques, lorsqu'il y a moins d'ENA, la teneur en protéines sera de fait plus élevée. Il n'est donc pas possible d'attribuer un éventuel effet de l'aliment à l'ENA et non aux protéines ;
- l'aliment sec témoin a un rapport protidocalorique, très en deçà des aliments communément distribués aux chats. Il s'agit donc d'un aliment très bas de gamme, ce qui pourrait contribuer à biaiser les résultats ;
- de grandes différences existent entre les rapports caloriques de l'aliment sec et ceux de l'aliment humide, pour l'ENA comme pour l'EPA et DHA⁶, sans qu'une justification soit apportée (comme pour la publication précédente).

Ces limites méthodologiques ne permettent pas de conclure sur les résultats obtenus. Par conséquent, cette étude ne permet pas de valider scientifiquement les caractéristiques nutritionnelles essentielles de l'ONP.

3.2.3.3. Etude non publiée du dossier du pétitionnaire

Il ne s'agit pas d'une nouvelle étude en tant que telle, mais d'une étude sur un nombre limité de chats issus de l'essai de van Hoek *et al.* (2020) revus en consultation après une période de temps très variable (quelques mois à plus de deux ans).

Suite à la première étude, les chats sont revenus à une alimentation pour chats adultes, sans aucune précision sur la composition de ces aliments, ni sur les quantités distribuées/ingérées.

Compte tenu de ce manque d'information, associé au petit nombre de chats inclus et à la variation importante des délais entre fin de l'étude et visite de suivi, cette étude ne permet pas de valider les CNE de l'ONP.

⁶ Pour l'ENA, le rapport calorique de l'aliment sec est environ deux fois supérieur à celui de l'aliment humide. Pour l'EPA + DHA, le rapport calorique de l'aliment humide est trois fois supérieur à celui de l'aliment sec.

3.3. Conclusion : réponses aux questions

3.3.1. Question 1 : « Les régimes suivants, prévus pour les chats :

- Teneur en EPA + DHA $\geq 2,1$ g/kg d'aliment complet à 12 % d'humidité et ENA $\leq 201,7$ g/kg d'aliment complet à 12 % d'humidité,

ou

- Teneur en EPA + DHA $\geq 1,1$ g/kg d'aliment complet à 85 % d'humidité et ENA $\leq 19,3$ g/kg d'aliment complet à 85 % d'humidité,

permettent-ils un soutien du muscle cardiaque et du métabolisme chez les félins atteints de cardiomyopathie hypertrophique subclinique (CMHs) ? »

Le CES ALAN conclut que l'ONP n'est pas justifié par les données scientifiques fournies par le pétitionnaire, du fait en particulier de biais méthodologiques dans les trois études retenues par les experts.

Au-delà de ces biais méthodologiques majeurs, il ne serait pas possible de valider scientifiquement cet ONP sur la base d'une teneur en ENA qui est une donnée très imprécise quant à ses implications nutritionnelles. Par ailleurs, même si les essais démontraient que les teneurs en EPA+DHA des deux aliments testés permettaient d'atteindre l'objectif, il serait impossible d'en déduire que ces valeurs sont les minima nécessaires.

3.3.2. Questions : « La durée d'utilisation recommandée est-elle pertinente et adaptée à l'objectif nutritionnel particulier visé ? Les autres dispositions prévues, relatives aux mentions d'étiquetage et au mode d'emploi, sont-elles pertinentes et adaptées à l'objectif nutritionnel particulier visé ? La composition de l'aliment et les modalités d'emploi proposées sont-elles susceptibles d'avoir un 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, ces questions sont sans objet.

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 et donne un avis défavorable au dossier visant à l'ajout de l'objectif nutritionnel particulier « *soutien du muscle cardiaque et du métabolisme chez les félins atteints de cardiomyopathie hypertrophique subclinique (CMHs).* » En effet, par manque de robustesse, les données disponibles ne permettent pas de démontrer l'efficacité des caractéristiques nutritionnelles proposées au regard de l'objectif nutritionnel particulier visé pour le Chat.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Objectif nutritionnel particulier, chat, alimentation animale, cardiomyopathie hypertrophique
Particular nutritional purpose, cat, animal feed, hypertrophic cardiomyopathy

BIBLIOGRAPHIE

- Borgeat K, Sherwood K, Payne J, et al. Plasma cardiac troponin I concentration and cardiac death in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2014;28: 1731-1737
- Chatterjee A, Komshian S, Sansbury BE, Wu B, Mottola G, Chen M, Spite M, Conte MS. Biosynthesis of proresolving lipid mediators by vascular cells and tissues. *FASEB J.* 2017 Aug;31(8):3393-3402. doi: 10.1096/fj.201700082R. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28442547; PMCID: PMC6207217.
- Djuricic I, Calder PC. Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. *Nutrients.* 2021 Jul 15;13(7):2421. doi: 10.3390/nu13072421. PMID: 34371930; PMCID: PMC8308533.
- Fox et al, International collaborative study to assess cardiovascular risk and evaluate long-term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and apparently healthy cats: The REVEAL Study *J Vet Intern Med*, 2018, 32; 930-43.
- Freeman L.M., Rush J.E., Cunningham S.M., Bulmer B.J. (2014) A Randomized Study Assessing the Effect of Diet in Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*; 28:847–856.
- Fuentes V.L., Abbott J., Chetboul V., Côté E., Fox P.R., Häggström J., Kittleson M.D., Schober K., Stern J.A. (2020) ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cat. *J Vet Intern Med.* 2020;34: 1062–1077.
- Hassam AG, Rivers JPW, Crawford MA (1977) The Failure of the Cat to Desaturate Linoleic Acid; Its Nutritional Implications. *ANM. Karger Publishers* 21(5):321-8.
- Hertzsch S, Roos A, Wess G. Evaluation of a sensitive cardiac troponin I assay as a screening test for the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy in cats. *J Vet Intern Med.* 2019;33: 1242-1250.
- Hori Y, Iguchi M, Heishima Y, et al. Diagnostic utility of cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2018; 32:922-929.
- Im DS. Omega-3 fatty acids in anti-inflammation (pro-resolution) and GPCRs. *Prog Lipid Res.* 2012 Jul;51(3):232-7. doi: 10.1016/j.plipres.2012.02.003. Epub 2012 Apr 20. PMID: 22542696.
- Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002 Nov 19;106(21):2747-57. doi: 10.1161/01.cir.0000038493.65177.94. Erratum in: *Circulation.* 2003 Jan 28;107(3):512. PMID: 12438303.
- Meurs et al. (2005). A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy.
- Meurs et al. (2007). A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in Ragdoll hypertrophic cardiomyopathy.
- Serhan CN. Novel chemical mediators in the resolution of inflammation: resolvins and protectins. *Anesthesiol Clin.* 2006 Jun; 24(2):341-64. doi: 10.1016/j.atc.2006.01.003. PMID: 16927933.
- Smith SA, Tobias AH, Jacob KA, Fine DM, Grumbles PL. (2003) Arterial thromboembolism in cats: acute crisis in 127 cases (1992-2001) and long-term management with low-dose aspirin

in 24 cases. *J Vet Intern Med.* Jan-Feb;17(1):73-83. doi: 10.1892/0891-6640(2003)017<0073:aticac>2.3.co;2. PMID: 12564730.

van Hoek I., Hodgkiss-Geere H., Bode E. F., Hamilton-Elliott J., Mötsküla P., Palermo V., Martinez Pereira Y., Culshaw G. J., Ivanova A., Dukes-McEwan J. (2020a) Associations among echocardiography, cardiac biomarkers, insulin metabolism, morphology, and inflammation in cats with asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* : 1-9. DOI: 10.1111/jvim.15730.

van Hoek I., Hodgkiss-Geere H., Bode E. F., Hamilton-Elliott J., Mötsküla P., Palermo V., Martinez Pereira Y., Culshaw G. J., Laxalde J., Dukes-McEwan J. (2020b) Association of diet with left ventricular wall thickness, troponin I and IGF-1 in cats with subclinical hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* :1-14. DOI: 10.1111/jvim.15925.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Avis de l'Anses relatif à une demande de modification de la partie B de l'annexe du règlement (UE) 2020/354 de la Commission du 4 mars 2020 établissant une liste de destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers et abrogeant la directive 2008/38/CE, visant la création de l'objectif nutritionnel particulier pour les chats « *soutien du muscle cardiaque et du métabolisme chez les félins atteints de cardiomyopathie hypertrophique subclinique (CMHs)* ». (saisine 2021-SA-0194). Maisons-Alfort : Anses, 12 p.