

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 23 février 2018

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

**relatif à « une demande de modification des annexes de la directive 2008/38/CE
visant la création d'un nouvel objectif nutritionnel particulier
'soutien de la fonction cérébrale en cas d'épilepsie' chez les chiens »**

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 24 avril 2017 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande de modification des annexes de la directive 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 établissant une liste de destinations des aliments pour animaux visant la création d'un nouvel objectif nutritionnel particulier « *soutien de la fonction cérébrale en cas d'épilepsie* » chez les chiens.

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 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* ».

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.

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.

Le dossier du pétitionnaire vise à créer un nouvel objectif nutritionnel particulier « *soutien de la fonction cérébrale en cas d'épilepsie* » (« *support of brain function in the case of epilepsy* ») chez les chiens libellé comme suit :

Objectif nutritionnel particulier	Caractéristiques nutritionnelles essentielles	Espèce ou catégorie d'animaux	Déclarations d'étiquetage	Durée d'utilisation recommandée	Autres dispositions
Soutien de la fonction cérébrale en cas d'épilepsie (« <i>support of brain function in the case of epilepsy</i> »)	Régime cétoène avec teneur élevée en triglycérides à chaîne moyenne : ajout de minimum 5,5% de triglycérides à chaîne moyenne (« <i>ketogenic diet with high level of medium chain triglycerides : minimum 5,5% added medium chain triglycerides</i> »)	Chiens (« <i>dogs</i> »)	Teneur en triglycérides à chaîne moyenne (« <i>content of added medium chain triglycerides</i> »)	Au départ jusqu'à 6 mois (« <i>initially up 6 months</i> »)	- Indiquer sur l'étiquetage : « il est recommandé de demander l'avis d'un vétérinaire avant utilisation et avant prolongation de la durée d'utilisation » (« <i>indicate on the labelling : 'it is recommended that advice from a veterinarian be sought before use and before extending the period of use'</i> ») - Indiquer dans le mode d'emploi : « de l'eau doit être disponible en permanence » (« <i>indicate in the instructions for use : 'water should be available at all times'</i> »)

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 :

- un aliment correspondant à un régime cétoène, avec une haute teneur en triglycérides à chaînes moyennes (TCM) (au moins 5,5 % de TCM ajoutés), permet-il d'atteindre l'objectif de soutien de la fonction cérébrale d'un chien, en cas d'épilepsie ?
- la durée d'utilisation indiquée (jusqu'à 6 mois initialement) est-elle pertinente et adaptée à l'ONP visé ?
- les autres dispositions prévues (l'animal devrait toujours avoir de l'eau à disposition) sont-elles pertinentes et adaptées à l'ONP visé ?

Dans le cas où l'Anses considérerait que les caractéristiques nutritionnelles sont pertinentes, mais que leur définition gagnerait à être précisée pour garantir l'efficacité de l'aliment pour répondre à ces objectifs, il lui est demandé de proposer si possible un complément de définition.

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. Ces recommandations devront cependant figurer dans l'avis de manière clairement séparée des réponses apportées aux questions de la saisine.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ». L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

L'expertise collective portant sur l'adéquation scientifique du dossier au regard des caractéristiques nutritionnelles proposées a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Alimentation animale (ALAN) » sur la base d'un rapport initial rédigé par deux rapporteurs et présenté lors de la réunion du CES ALAN du 21 novembre 2017. L'analyse et conclusions du CES a été discutée et validée lors de la réunion du 19 décembre 2017.

L'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) a par ailleurs élaboré son rapport sur la catégorisation du produit au regard de la réglementation sur les médicaments vétérinaires. Dans ce cadre, l'analyse du dossier a été effectuée par la mission des affaires juridiques et contentieux de l'Anses-Agence nationale du médicament vétérinaire. Le département Autorisation de mise sur le marché a été consulté. Un échange a eu lieu entre le CES ALAN et l'ANMV le 19 décembre 2017.

Le présent document présente donc les conclusions du CES ALAN puis celles de l'ANMV et se termine par les conclusions de l'Agence

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ALAN

3.1. Contexte scientifique : l'épilepsie chez le Chien

3.1.1. Introduction

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique commune chez le chien, le plus souvent idiopathique. Sa prévalence est estimée à 0,6-0,75% de la population générale (Kearsley-Fleet *et al.* 2013, Heske *et al.* 2014), mais à plus de 18% dans certaines races prédisposées comme l'Irish Wolfhound (Casal *et al.* 2006). Tous les chiens atteints présentent des crises épileptiques récurrentes et, pour certains d'entre eux, des modifications comportementales post-ictales (Packer *et al.* 2016), le développement de comorbidités entre les crises (dont des atteintes cognitives (Packer *et al.* 2016) et une diminution de la longévité et de la qualité de vie (Volk 2015). La qualité de vie du propriétaire est également affectée (Volk 2015). En 2014, un groupe de spécialistes et non-spécialistes en neurologie a fondé l'International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF), dont les missions sont multiples. Celles-ci consistent principalement à fournir aux professionnels des positions consensuelles dans les domaines suivants : définition, terminologie, diagnostic, génétique, traitement médical et suivi des interventions thérapeutiques (Volk 2015, Berendt *et al.* 2015). Cependant à ce jour, aucun consensus n'a été publié sur l'intérêt d'une approche nutritionnelle complémentaire ; les seules recommandations en rapport avec l'alimentation sont d'éviter les brusques changements de régime chez les chiens traités (Hülsmeier *et al.* 2015).

Le traitement de l'épilepsie idiopathique, forme la plus fréquente chez le Chien, est basé sur l'administration à vie de médicaments antiépileptiques, pour réduire la fréquence et l'intensité des crises. Cependant, 30% des cas sont réfractaires au traitement (Lane et Blunch 1990) bien que de nouveaux antiépileptiques soient régulièrement mis sur le marché. Ces traitements ont des effets secondaires dont de l'ataxie, de la polyphagie, de l'incontinence et divers effets sur le comportement (Govendir *et al.* 2005). Par ailleurs, ils présentent une certaine toxicité hépatique (Bhatti *et al.* 2015) et pancréatique (Gaskill *et al.* 2000). Des atteintes métaboliques, comme une forte augmentation des triglycérides, sont rapportées (Larsen *et al.* 2014). La conséquence principale est que la durée de vie des chiens épileptiques peut être réduite, notamment du fait des crises non contrôlées conduisant à une euthanasie (Potschka *et al.* 2015).

Les similitudes entre l'Homme et le chien épileptiques, en termes de prévalence, de traitement antiépileptique et de réponse au traitement (jusqu'à 1/3 des sujets qui présentent toujours des crises difficiles à contrôler malgré le traitement), autorisent certaines comparaisons entre les deux espèces. Chez l'Homme, les traitements non médicamenteux (utilisés en plus du traitement médicamenteux), dont le traitement alimentaire, ont été largement étudiés. Un petit nombre de ces traitements adjuvants a fait l'objet d'une revue dans le cadre de l'épilepsie canine (Martlé *et al.* 2014).

3.1.2. Epilepsie et régimes alimentaires connus chez l'Homme

3.1.2.1. **Le régime cétogène**

Chez l'Homme, les effets antiépileptiques du jeûne ont été rapportés dès 1921 (Geyelin 1921). Le régime cétogène a été introduit la même année pour le traitement de l'épilepsie, et est devenu très populaire (Wilder 1921). Cependant, l'émergence de nouveaux médicaments antiépileptiques a fait régresser cette pratique. Depuis 1994, un regain d'intérêt est rapporté quant à son utilisation et aux recherches sur son efficacité suite à des cas réfractaires aux antiépileptiques et pour lesquels une approche diététique a eu un certain succès. Le régime cétogène est principalement conseillé pour les cas d'épilepsie réfractaire chez les enfants. Il est riche en graisses (80% de l'énergie), pauvre en glucides (5%), et présente un niveau adéquat de protéines (15%), basé sur des besoins minimaux (Tableau 1). On l'appelle aussi « régime riche en triglycérides à chaînes longues » ou « régime à ratio graisses/non gras 4/1 » (Wilder 1921). En dépit de multiples investigations, son mode d'action exact est inconnu. L'utilisation des corps cétoniques comme source d'énergie, en remplacement partiel du glucose, ne semble vraiment effective qu'en cas de jeûne selon Clark et Sokoloff (1999). Cependant, ils joueraient d'autres rôles en tant que modulateur des neurotransmetteurs ou dans la protection antioxydante (Lima *et al.* 2014). Il a été suggéré qu'une concentration élevée en corps cétoniques était responsable de l'effet anticonvulsivant *via* différentes actions au niveau cérébral : métabolisme énergétique, modification des membranes en termes de composition ou de potentiel, inhibition de la production de ROS (Reactive Oxygen Species), action sur les neurotransmetteurs ou leurs récepteurs (Martlé *et al.* 2014). Une hypothèse a été formulée pour expliquer cette efficacité, supérieure chez les enfants par rapport aux adultes : le jeune cerveau serait plus apte à extraire et utiliser les corps cétoniques que le cerveau adulte en raison d'une concentration plus élevée en enzymes et en transporteurs du métabolisme des corps cétoniques (Sokoloff 1973, Bliger et Nehlig 1992).

Chez les enfants épileptiques, les essais cliniques ont démontré que le régime cétogène entraînait une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises chez 50% des patients réfractaires aux traitements médicamenteux (Kossoff *et al.* 2009). De plus, une diminution de la fréquence des crises supérieure à 90% a été observée chez environ un tiers des patients (Kossoff *et al.* 2009). Néanmoins ces données sont critiquables car les essais n'étaient pas randomisés et la présence d'un groupe témoin n'était pas systématique (Martlé *et al.* 2014).

Le suivi d'un régime cétogène s'avère complexe, du fait d'importants problèmes d'appétence, de risque d'acidose métabolique justifiant une surveillance régulière de la cétonurie, d'effets secondaires, notamment des troubles digestifs chroniques (vomissements, constipation/diarrhée) requérant des traitements récurrents des symptômes. Ils nécessitent également un suivi régulier pour prévenir et/ou corriger des carences en certains nutriments (minéraux, oligoéléments et vitamines), voire en protéines, en raison d'une consommation inadéquate (Liu et Wang 2013).

3.1.2.2. **Les régimes enrichis en triglycérides à chaînes moyennes**

Chez l'Homme, suite aux effets négatifs des régimes cétogènes classiques, il a été proposé de modifier ces derniers en remplaçant une partie des triglycérides à chaînes longues par des triglycérides à chaînes moyennes (TCM ou MCT). Le plus connu est le régime « medium chain triacylglycerol ketogenic diet » (MCTKD), qui repose sur un apport journalier en lipides supérieur à 60% de l'énergie, mais dont un à deux tiers seraient constitués de TCM (C6-C12). Il s'agit donc bien d'un régime cétogène modifié de façon à augmenter la part d'énergie d'origine glucidique et

protéique, ce qui augmente la palatabilité et la tolérance, tout en minimisant les risques de carences nutritionnelles. Plusieurs auteurs s'accordent sur l'efficacité des TCM pour diminuer la fréquence des crises (un cas clinique rapporté, avec une dose peu précise - 8 cuillères à soupe par jour - Azzam et Azzar 2013, Liu et Wang 2013) et sur leur tolérance (Liu et Wang 2013) par rapport au régime céto-gène classique. En raison de leur mode de transport (absorption directe et transport au foie *via* le système porte), les TCM seraient plus céto-gènes que les triglycérides à chaînes longues. Cependant, chez l'Homme, toutes les études ne sont pas concordantes. Une étude randomisée du régime TCM comparé à un régime céto-gène classique ne montre pas de différence dans la fréquence des crises épileptiques chez 145 enfants (Neal *et al.* 2009), alors que certains auteurs le recommandent systématiquement (Liu et Wang 2013), la part d'énergie provenant des TCM variant de 40 à 70% dans l'ensemble des études. Dans le cas d'un régime dont l'énergie provient pour 60% des TCM, la ration journalière de TCM est de 108 g (Liu et Wang 2013). A titre de précaution, les TCM sont introduits progressivement et tous les effets secondaires gastro-intestinaux sont contrôlés par les médicaments *ad hoc*.

3.1.2.3. Les acides gras essentiels et l'épilepsie humaine

Les acides gras essentiels à chaînes longues exercent de nombreux effets au niveau cérébral. Il a été proposé que le DHA (acide docosahexaénoïque) modulerait les pompes ioniques de la membrane neuronale et pourrait donc exercer une activité anti-convulsivante. Néanmoins, il n'existe pas de consensus à ce sujet, en raison de résultats contradictoires (Taha *et al.* 2010).

3.1.3. Epilepsie et régimes alimentaires chez le Chien

3.1.3.1. Le régime céto-gène

Le résumé d'une étude randomisée (Patterson *et al.* 2005) relate l'utilisation d'un régime céto-gène (57% de lipides, 5,8% de glucides et 28% de protéines dans la matière sèche, *cf.* tableau 1 pour la contribution aux apports énergétiques), durant six mois, chez des chiens souffrant d'épilepsie idiopathique. Ces chiens recevaient un traitement antiépileptique constitué de phénobarbital et/ou de bromure de potassium et avaient présenté au moins trois crises dans les trois mois précédant la mise en place du régime céto-gène. Aucun effet positif de ce régime sur la fréquence des crises d'épilepsie n'a été observé malgré une forte augmentation des corps cétoniques sanguins chez les chiens traités, comparés au groupe contrôle.

Cette étude appelle plusieurs remarques :

- ✓ la méthode statistique employée est peu développée, et la réanalyse des données présentées ne confirme pas les résultats et conclusions de la publication ;
- ✓ les concentrations en corps cétoniques ne sont en rien comparables à celles rapportées dans des études chez l'Homme ;
- ✓ le nombre d'animaux était faible ;
- ✓ le métabolisme énergétique du chien est sensiblement différent de celui de l'Homme ;
- ✓ le suivi du régime chez des chiens de propriétaires est toujours questionnable ;
- ✓ au cours de l'essai, 3 chiens sur 9 dans le groupe traité ont développé une pancréatite, pour 2 dans le groupe témoin.

Les résultats de cette étude préliminaire n'ont pas fait l'objet d'une publication par la suite, et sont difficilement interprétables. Le CES ALAN note que Law *et al.* (2015) (*cf. infra*) se sont appuyés sur cette première étude pour déterminer le nombre de chiens à inclure dans leur essai.

Tableau 1. Comparaison des sources énergétiques des différents régimes testés

	Régime cétogène humain	Régime cétogène humain modifié	Régime cétogène testé chez le chien (Patterson <i>et al.</i> 2005)	Régime objet de la demande d'ONP ¹
Lipides (% de l'énergie)	80	60 (dont 2/3 TCM)	80	34 (dont 12,5 % TCM)
Protéines (% de l'énergie)	15	15	16	26
Glucides (% de l'énergie)	5	25	4	40

Le CES souligne que le traitement au phénobarbital, associé ou non au bromure de potassium, augmente la lipémie, ce qui peut favoriser une atteinte hépatique, voire pancréatique. Larsen *et al.* (2014) rapportent ainsi une forte sensibilité pancréatique chez les chiens traités pour épilepsie. Un aliment riche en matières grasses peut constituer un facteur de risque supplémentaire de pancréatite chez des chiens ainsi sensibilisés.

3.1.3.2. Les acides gras essentiels

Un seul cas rapporté fait état de résultats encourageants lors d'une supplémentation en huile de poisson chez un Grand Danois souffrant d'épilepsie idiopathique (Scorza *et al.* 2009). Cependant, aucune différence significative sur la fréquence des crises ou leur sévérité n'a été rapportée lors d'une étude ultérieure contrôlée, en crossing-over, avec 15 chiens épileptiques (Matthews *et al.* 2012).

En conclusion, l'analyse des données de la littérature n'apporte aucun élément sur la nécessité d'un soutien nutritionnel de la fonction cérébrale chez les chiens atteints d'épilepsie. Elle ne permet pas non plus de conclure que le régime cétogène (très riche en lipides), ou l'ajout systématique d'huile de poisson, source d'acides gras oméga 3 à longue chaîne, peuvent être retenus comme des approches diététiques permettant de réduire les crises lors d'épilepsie essentielle chez le Chien. Les régimes cétogènes et enrichis en triglycérides à chaînes moyennes destinés à l'Homme sont difficilement, voire non transposables chez le Chien du fait des problèmes d'appétence, de gestion des carences et de traitement des effets secondaires gastro-intestinaux plus ou moins permanents. En outre se pose la question d'éventuels effets négatifs de tels régimes, en particulier de pancréatite chez des chiens dont la sensibilité pancréatique est souvent accrue par la prise de médicaments antiépileptiques.

3.2. Analyse de l'argumentaire du pétitionnaire

Le dossier du pétitionnaire repose sur un argumentaire, 64 références bibliographiques fournies.

Bien que riche d'un grand nombre d'articles, la demande du pétitionnaire est basée sur une seule étude clinique (Law *et al.* 2015) de 2 x 3 mois, menée en crossing-over et randomisée, comparant un régime contenant des TCM à un placebo isolipidique chez des chiens recevant tous un traitement médicamenteux, à savoir des antiépileptiques. Cette étude a permis de mettre en évidence « une diminution significative de la fréquence des crises chez les individus recevant le régime enrichi en TCM ». Lors de cette même étude, des résultats supplémentaires concernant les modifications comportementales des chiens épileptiques ont été obtenus et ont fait l'objet d'une seconde publication (Packer *et al.* 2016). Néanmoins, il s'agit bien d'une seule et même étude. Brièvement, le profil comportemental des chiens enrôlés a été observé avant l'étude et ensuite, en

comparant les résultats des chiens recevant un placebo avec ceux recevant le régime TCM. Le profil comportemental est constitué de 11 items dont plusieurs en rapport avec des troubles de l'attention et de l'hyperactivité. Le profil comportemental est établi d'après un questionnaire validé constitué de 68 questions posées au propriétaire. Les auteurs notent chez les chiens épileptiques les scores les plus élevés pour les comportements suivants : excitabilité (52% des animaux extrêmement excités), poursuite et chasse d'autres animaux entrant dans leur environnement (52% des chiens chassant systématiquement tous les animaux) et difficultés d'apprentissage (67% des chiens). Le régime TCM a pour effets de diminuer les poursuites et la peur vis à vis des étrangers, ce qui est interprété comme une diminution de l'anxiété (Packer *et al.* 2016).

3.3. Réponses aux questions posées

3.3.1. Un aliment correspondant à un régime cétogène, avec une haute teneur en triglycérides à chaînes moyennes (TCM) (au moins 5,5 % de TCM ajoutés), permet-il d'atteindre l'objectif de soutien de la fonction cérébrale d'un chien, en cas d'épilepsie ?

- **Définition du régime cétogène**

Chez l'Homme, un régime cétogène correspond à un régime dont la majorité de l'énergie provient de sources lipidiques : 80% dans le régime cité ci-dessus, voire 87% (Huttenlocher *et al.* 1987). Or chez le Chien, comme indiqué plus haut, une teneur aussi élevée ne peut être envisagée.

Chez le Chien, dans l'étude citée en référence par le pétitionnaire (Law *et al.* 2015), la composition approximative de l'aliment est de « moins de 10% d'humidité, au moins 28% de protéines brutes, au moins 15% de lipides et 50% de glucides avec moins de 2% de fibres », et il présente une concentration énergétique de 373 kcal/100g. Dès lors, en utilisant les coefficients d'Atwater modifiés (NRC 2006), la part d'énergie d'origine lipidique peut être estimée à 34% ($(15 \times 8,5) / 373 = 0,34$), celle des protéines à 26% ($(28 \times 3,5) / 373 = 0,26$) et donc, le solde provenant des glucides digestibles à 40%. Cela correspond à la composition énergétique classique d'un aliment sec pour l'entretien d'un chien adulte sédentaire. La différence de composition est très importante par rapport au régime cétogène classique humain qui est très pauvre en glucides et par conséquent, a un index glycémique bas. Le régime testé n'est donc pas comparable à un régime cétogène en termes d'apport énergétique sous forme lipidique (*cf.* tableau 1).

Dans l'étude de Law *et al.* (2015), la concentration sérique en bêta-hydroxybutyrate a été significativement plus élevée chez les chiens du groupe recevant les TCM après 3 mois (+0,02 mM/l par rapport au groupe témoin, $P = 0,028$). Le CES ALAN souligne que cette augmentation, bien que statistiquement significative, est extrêmement faible.

Par conséquent, l'aliment objet de l'essai présenté en support de l'ONP ne correspond pas à un régime cétogène. En outre, les caractéristiques nutritionnelles essentielles ne quantifient que l'apport en TCM, et non la part d'énergie lipidique, qui pourrait donc être encore plus faible que dans l'essai présenté.

- **Notion de haute teneur en TCM**

La teneur en TCM proposée, soit au minimum 5,5% du régime, est qualifiée de « haute » dans les caractéristiques nutritionnelles essentielles, alors que dans Law *et al.* (2015), ainsi que dans d'autres publications de la même équipe (Taha *et al.* 2009), il est fait état de « low concentrations en MCT ». En outre, cette mention est imprécise, puisqu'il n'est pas indiqué si elle se rapporte à un aliment sec ou un aliment humide. En l'absence de teneur de référence (*a priori* les TCM sont peu employés dans les aliments pour chiens, si ce n'est qu'exceptionnellement sous forme de graisse de coco), la teneur ne peut être qualifiée de haute ou de faible. Si l'on se réfère aux études chez l'Homme, il s'agit d'une teneur faible. Dans ce cas précis, si l'on considère l'apport énergétique *via*

les TCM, 12,5% n'est pas une concentration élevée. L'utilisation d'une « teneur élevée » serait donc inappropriée pour qualifier l'aliment.

- **Efficacité du régime proposé**

L'objectif de « soutien de la fonction cérébrale en cas d'épilepsie » doit être le principal point d'attention. Les deux publications (Law *et al.* 2015, Packer *et al.* 2016) de la même étude rapportent des améliorations avec le régime enrichi en TCM, à savoir, dans l'étude de Law *et al.* (2015) :

- ✓ une diminution significative, bien que faible, de la fréquence mensuelle des crises d'épilepsie, *i.e.* 2,31 (0-9,9) avec le régime TCM versus 2,67 (0,3-23) avec le régime placebo ;
- ✓ pour 3 (14%) chiens sur 21, un arrêt total des crises au cours d'une période de 3 mois ;
- ✓ pour 7 (33%) chiens sur 21, une réduction de plus de 50% de la fréquence des crises ;
- ✓ pour 5 (24%) chiens, une réduction inférieure à 50% de la fréquence des crises ;
- ✓ pour 6 (29%) chiens, « aucune réponse (dans l'abstract) avec « sur l'ensemble une augmentation des crises » (dans les résultats). Cependant, l'examen du tableau 4 de la publication (en annexe du présent document) révèle que ces 6 animaux subissent une augmentation très variable de la fréquence des crises : de +7,9 à +389%. Ce tableau 4 présente des inexactitudes et incohérences, notamment un défaut de correspondance entre les numéros des chiens, entre fréquence des crises/mois et occurrence des crises par jour.

L'analyse de cette publication conduit aux remarques suivantes :

- ✓ l'amplitude de l'effet biologique est très faible ;
- ✓ une non-réponse dans 29% des cas, certains des chiens présentant même un accroissement de la fréquence des crises ;
- ✓ les réponses des animaux sont très hétérogènes. Il serait difficilement acceptable d'avoir une augmentation de la fréquence des crises dans près d'un tiers des cas ;
- ✓ les incohérences relevées dans le tableau 4 font émettre des doutes quant à la robustesse de l'étude et des résultats.

Par conséquent, si cette étude répond à certains critères de qualité (étude en double aveugle, randomisée, publiée dans une revue à comité de lecture à facteur d'impact élevé), elle produit des résultats significatifs mais dont l'amplitude de l'effet biologique observé est trop faible pour soutenir l'ONP. En outre, la fiabilité des résultats est questionable.

Par ailleurs, une publication traitant de l'effet placebo lors de trois études chez des chiens épileptiques a montré que la fréquence des crises avait diminué chez 22 chiens sur 28 (79%) recevant le placebo, en comparaison au niveau de départ, ce qui incite à considérer avec la plus grande prudence des modifications faibles de la fréquence des crises (Munana *et al.* 2010).

La publication de Packer *et al.* (2016) ajoute quelques données relatives aux troubles comportementaux, mais seuls deux items sur les 11 du profil comportemental sont modifiés favorablement et significativement par le régime, à savoir le comportement de poursuite qui bénéficie d'un score élevé chez les chiens épileptiques, et la peur des étrangers, qui n'est pas un comportement prédominant. Ces données sont donc insuffisantes pour valider l'ONP.

Dans deux autres études chez le chien, fournies dans le dossier du pétitionnaire, les TCM (mélange de 95 à 97% d'acide caprylique ou octanoïque et de 3 à 5% d'acide caprique) ont été testés dans le but d'améliorer la fonction cognitive des chiens âgés. Une équipe rapporte, après 2 mois, un enrichissement des lipides cérébraux en acides gras polyinsaturés oméga 3 et oméga 6 lorsque les chiens recevaient 2 g/kg de poids corporel du mélange cité plus haut (Taha *et al.* 2009). Le même régime que le régime objet de la demande d'ONP a également été testé dans ce cadre durant 8 mois (Pan *et al.* 2010). Les auteurs concluent que les résultats sont prometteurs. Cependant, ces études ne portent pas sur des chiens épileptiques et l'extrapolation du chien âgé au chien épileptique n'est pas argumentée par le pétitionnaire.

En conclusion, le dossier du pétitionnaire ne permet pas de valider scientifiquement l'ONP « *soutien de la fonction cérébrale en cas d'épilepsie* » chez le Chien, dans la mesure où :

- ✓ il n'apporte aucun élément sur la nécessité d'un soutien nutritionnel de la fonction cérébrale chez les chiens atteints d'épilepsie ;
- ✓ le régime testé dans la publication sur laquelle s'appuie le pétitionnaire (Law *et al.* 2015) ne peut être considéré ni comme cétogène, ni comme riche en TCM ;
- ✓ cette seule étude, dont les résultats présentent des incohérences, montre un effet très faible sur la fréquence des crises d'épilepsie, et des résultats négatifs dans près d'un tiers des cas. En outre, l'effet suivi est la fréquence des crises d'épilepsie, alors que l'ONP vise à un soutien de la fonction cérébrale en cas d'épilepsie. L'effet, rapporté dans la publication de Packer *et al.* (2016), sur l'amélioration des troubles comportementaux est très faible.

3.3.2. La durée d'utilisation indiquée (jusqu'à 6 mois initialement) est-elle pertinente et adaptée à l'ONP visé ?

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

3.3.3. Les autres dispositions prévues (l'animal devrait toujours avoir de l'eau à disposition) sont-elles pertinentes et adaptées à l'ONP visé ?

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

3.4. Autres remarques du CES ALAN

Le CES souligne que le dossier du pétitionnaire n'aborde pas la sécurité pour l'animal. Il aurait été pertinent de publier les données de l'étude de Law *et al.* relatives aux concentrations en triglycérides plasmatiques dans la mesure où les risques d'hypertriglycéridémie sont élevés chez les chiens épileptiques traités avec des antiépileptiques (Larsen *et al.* 2014). Par ailleurs, une élévation des triglycérides plasmatiques (augmentation de 23%, bien que non significative) chez des chiens sains recevant 5% de TCM (représentant 11% de l'énergie) avait été rapportée auparavant (Beynen *et al.* 2002).

Il apparaît que la dose de TCM assez faible proposée par le pétitionnaire est à mettre en relation avec un probable effet négatif des TCM à la dose de 15%. En effet, une étude réalisée chez le chien sain (4 groupes de 8 chiens, teneurs en TCM de 0, 5, 10 et 15% ajoutées à un régime conventionnel sec) a montré que l'incorporation de 10 ou 15% de TCM sur une période de 90 jours pouvait avoir des effets négatifs tels qu'une augmentation des concentrations plasmatiques d'urée, de potassium et de cholestérol ainsi qu'une diminution des concentrations en protéines plasmatiques et du volume urinaire (Matulka *et al.* 2009). La concentration préconisée par le pétitionnaire correspondrait donc « au plus haut niveau toléré chez le chien » plutôt qu'à un niveau « élevé ». Il conviendrait donc d'ajouter, dans les caractéristiques nutritionnelles essentielles, une teneur maximale de TCM.

D'autre part, compte tenu des concentrations élevées en triglycérides chez les chiens traités avec du phénobarbital et le risque accru de pancréatite associé (Larsen *et al.* 2014), il serait pertinent de fixer une concentration maximale en lipides ajoutés dans un aliment pour chiens épileptiques recevant un traitement par des antiépileptiques. De plus, un tel aliment devrait être distribué pendant quasiment toute la vie du chien, ce qui demande des précautions au niveau du suivi. En particulier, un suivi des lipides sanguins et de la fonction pancréatique devrait être mis en place.

Enfin, le CES ALAN rappelle que le diagnostic d'épilepsie repose sur l'avis d'un vétérinaire qui peut ensuite proposer la prise en charge adaptée.

3.5. Conclusions du CES ALAN

Sur la base de l'analyse des éléments transmis, le CES ALAN conclut que la validité scientifique de l'ONP n'est pas démontrée. En outre, bien que le dossier soit largement documenté par des études chez l'Homme, les compositions nutritionnelles des aliments pour chiens ne sont pas comparables et les termes « régime cétogène » et « teneur élevée en TCM » ne sont pas appropriés. Enfin la sécurité de l'aliment objet de l'ONP, pour l'animal traité par des médicaments antiépileptiques, devrait être évaluée.

4. ANALYSE ET CONCLUSIONS DE L'ANMV

4.1. Analyse

L'épilepsie est une maladie neurologique qui se caractérise par des crises convulsives dont la fréquence et l'intensité varient en fonction des individus mais également de l'évolution de la maladie. Cette maladie est susceptible d'affecter les humains ainsi que les chiens. Cette maladie, après un diagnostic établi par un vétérinaire, est prise en charge avec des traitements médicamenteux agissant sur le système nerveux central dont l'objectif thérapeutique est de prévenir la survenue des crises. Ces traitements médicamenteux sont principalement à base de phénobarbital ou de bromure de potassium.

Comme cela est relevé dans l'analyse et les conclusions du CES ALAN, le pétitionnaire a fourni un dossier en vue de démontrer l'effet d'un régime alimentaire cétogène, avec une haute teneur en triglycérides à chaînes moyennes (TCM) (au moins 5,5% de TCM ajoutés) sur la survenue et la fréquence des crises d'épilepsie chez le Chien.

La qualification de médicament vétérinaire s'apprécie au regard de la définition du médicament précisée à l'article L. 5111-1 du code de la santé publique (CSP). L'article L. 5141-1 du CSP dispose qu'« *on entend par médicament vétérinaire, tout médicament destiné à l'animal tel que défini à l'article L. 5111-1* ». L'article L. 5111-1 du CSP distingue le médicament « par présentation » défini comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales* », du médicament « par fonction » défini comme « *toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ».

La jurisprudence européenne établit que la notion de « présentation » devait être entendue de manière **extensive**. L'objectif est en effet de « *préserver les consommateurs non seulement des médicaments nocifs ou toxiques en tant que tels, mais aussi de divers produits utilisés en lieu et place des remèdes adéquats* » (CJCE, 30 novembre 1983, affaire C-227/82, Van Bennekom). Par conséquent, un produit est « *présenté* » comme un médicament lorsqu'il est décrit ou recommandé comme tel, « *mais également chaque fois qu'il apparaît, de manière même implicite mais certaine, aux yeux d'un consommateur avisé, que ledit produit devrait - eu égard à sa présentation - avoir un effet curatif ou préventif* » (même arrêt).

4.2. Conclusions de l'ANMV

En l'absence d'élément sur la nécessité d'un soutien nutritionnel de la fonction cérébrale chez les chiens atteints d'épilepsie, un aliment à objectif nutritionnel particulier « *soutien de la fonction cérébrale en cas d'épilepsie* » dont l'effet attendu serait de prévenir ou de diminuer la fréquence des crises chez le Chien épileptique répond à la définition d'un médicament par présentation. En effet, un consommateur propriétaire d'un animal diagnostiqué comme épileptique attendrait de ce produit un effet thérapeutique préventif ou curatif à l'égard des crises convulsives dont souffre son animal.

5. 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 de l'ANMV relatives à une demande d'avis sur une modification des annexes de la directive 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 visant la création d'un nouvel objectif nutritionnel particulier « *soutien de la fonction cérébrale en cas d'épilepsie* » chez les chiens.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Objectif nutritionnel particulier, chien, alimentation animale, épilepsie, cétogène, triglycérides à chaîne moyenne
Particular nutritional purpose, dog, animal feed, epilepsy, ketogenic, medium chain triglycerides

BIBLIOGRAPHIE

- Azzam R, Azar NJ (2013) Marked seizure reduction after MCT supplementation. *Neurol Med* 2013. doi.org/10.1155/2013/809151.
- Beynen AC, Kappert HJ, Lemmens AG, Van Dongen AM (2002) Plasma lipid concentrations, macronutrient digestibility and mineral absorption in dogs fed a dry food containing medium-chain triglycerides. *J Anim Physiol Anim Nutr* 86, 306-312.
- Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJ, Pakozdy A, Bhatti SF, De Risio L, Fischer A, Long S, Matiasek K, Muñana K, Patterson EE, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA (2015) International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res* 28, 11, 182. doi: 10.1186/s12917-015-0461-2.
- Bhatti SFM, De Risio L, Muñana K, Penderis J, Stein VM, Tipold A, Berendt M, Farquhar RG, Fischer A, Long S, Löscher W, Mandigers PJ, Matiasek K, Pakozdy A, Patterson EE, Platt S, Podell M, Potschka H, Rusbridge C, Volk HA (2015) International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res* 11, 176. doi 10.1186/s12917-015-0464-z.
- Casal ML, Munuve RM, Janis MA, Werner P, Henthorn PS (2006) Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J Vet Int Med* 20(1), 131–135.
- Clark et Sokoloff (1999) Chapter 31. Circulation and Energy Metabolism of the Brain. Clarke DD and Sokoloff L. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th edition.
- De Lima PA, de Brito Sampaio LP, Damasceno NRT (2014) Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics* 69(10), 699-705. doi:10.6061/clinics/2014(10)09.
- Gaskill CL, Cribb AE (2000) Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *Can Vet J* 41(7), 555–558.
- Geyelin HR (1921) Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec* 99, 1037–1039.

- Govendir M, Perkins M, Malik R (2005) Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Aus Vet J* 83(10), 602-608.
- Heske L, Nodtvedt A, Jaderlund KH, Berendt M, Egenvall A (2014) A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis. *Vet J* 202(3), 471-476.
- Huttenlocher PR et al. (1971) Medium chain triglycerides as therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurol* 21, 1097-1103.
- Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, Church DB, Brodbelt DC (2013) Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec* 172(13), 338.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al (2009) Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 50(2), 304–317. Doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x.
- Lane SB, Bunch SE (1990) Medical management of recurrent seizures in dogs and cats. *J Vet Int Med* 4, 26–39.
- Larsen JA, Owens TJ, Fascetti AJ (2014) Nutritional management of idiopathic epilepsy in dogs. *JAVMA* 245(5), 504-508.
- Law TH, Davies ESS, Pan Y, Zanghi B, Want E, Volk HA (2015) A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *British J Nut*, 114, 1438–1447.
- Liu IC, Wang HS (2013) Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomed J* 36(1), 9-15. Doi: 10.4103/2319-4170.107154.
- Martlé V, Van Ham L, Raedt R, Vonck K, Boon P, Bhatti S (2013) Non-pharmacological treatment options for refractory epilepsy: an overview of human treatment modalities and their potential utility in dogs. *Vet J* 199(3), 332-339. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.09.055. Epub Oct 30. Review.
- Matthews H, Granger N, Wood J, Skelly B (2012) Effects of essential fatty acid supplementation in dogs with idiopathic epilepsy: A clinical trial. *Vet J* 191, 396-398.
- Matulka RA, Thompson L, Burdock GA (2009) Lack of toxicity by medium chain triglycerides (MCT) in canines during a 90-day feeding study. *Food Chem Tox* 47, 35–39.
- NRC (2006) Nutrient requirements of dogs and cats. Animal Nutrition Series. National Research Council. The National Academies Press, Washington DC, 398p.
- Packer RMA, Law TH, Davies E, Zanghi B, Pan Y, Volk HA (2016) Effects of a ketogenic diet on ADHD-like behavior in dogs with idiopathic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 55, 62–68.
- Pan Y, Brian Larson B, Araujo JA, Lau W, Christina de Rivera C, Ruben Santana R, Gore A, Milgram NW (2010) Dietary supplementation with medium-chain TAG has long-lasting cognition-enhancing effects in aged dogs. *British J Nut* 103, 1746–1754.
- Patterson EE, Muñana KK, Kirk CA, Lowry SR, Armstrong PJ (2005) Results of a ketogenic food trial for dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Int Med*, 19, 421.
- Potschka H, Fischer A, Löscher W, et al (2015) International veterinary epilepsy task force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. *BMC Vet Research* 11, 177. Doi.org/10.1186/s12917-015-0465-y
- Sokoloff L (1973) Metabolism of ketone bodies by the brain. *Annual Review of Medicine* 24, 271–280.
- Taha AY, Henderson ST, Burnham WM (2009) Dietary enrichment with medium chain triglycerides (AC-1203) elevates polyunsaturated fatty acids in the parietal cortex of aged dogs: Implications for treating age-related cognitive decline. *Neurochem Res* 34, 1619–1625.
- Taha AY, Burnham WM, Auvin S (2010) Polyunsaturated fatty acids and epilepsy. *Epilepsia* 51, 1348–1358.

Volk HA (2015) International Veterinary Epilepsy Task Force consensus reports on epilepsy definition, classification and terminology, affected dog breeds, diagnosis, treatment, outcome measures of therapeutic trials, neuroimaging and neuropathology in companion animals. *BMC Vet Res* 11, 174. Doi 10.1186/s12917-015-0460-3

Wilder RM (1921) The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc* 2, 307–308.

ANNEXE

SupplementaryTable 4 Overview of seizure frequency per month and seizure day frequency per month in each dog during the placebo diet and MCTD respectively (n=21). Overall response is represented by the percentage change between outcome variables respectively. Wilcoxon matched paired t-tests were used to make comparisons between diet groups. Statistical significances between diets are presented as p-values and highlighted in blue (Law et al 2015)²

Seizure frequency per month (p=0.020)				Seizure day frequency per month (p=0.022)			
DOG SCN	Placebo	MCTD	Change (%)	DOG SCN	Placebo	MCTD	Change (%)
02	2.02	0.00	-100.0	15	1.69	0.00	-100.0
12	0.65	0.00	-100.0	29	0.65	0.00	-100.0
15	0.33	0.00	-100.0	33	0.33	0.00	-100.0
28	2.28	0.66	-71.1	23	4.04	1.00	-75.3
25	2.64	1.00	-62.1	28	1.30	0.33	-74.7
23	6.07	2.33	-61.5	02	1.67	0.67	-59.6
17	22.92	9.89	-56.9	09	1.58	0.67	-57.8
06	11.61	5.67	-51.2	25	1.98	1.00	-49.4
21	10.57	5.20	-50.8	17	13.82	7.58	-45.1
20	2.67	1.33	-50.0	27	4.04	2.31	-42.9
09	1.89	1.00	-47.2	19	3.09	1.98	-36.0
13	1.67	1.01	-39.3	21	7.50	4.90	-34.7
27	5.39	3.30	-38.9	14	3.51	2.33	-33.5
19	3.71	2.31	-37.8	30	2.70	2.00	-25.8
14	3.51	2.33	-33.5	20	1.67	1.33	-20.0
22	3.63	3.91	7.9	22	1.98	1.63	-17.6
16	2.02	2.28	12.9	16	1.01	0.98	-3.3
30	3.37	5.00	48.3	06	1.61	2.00	24.0
29	1.35	2.33	73.1	05	2.39	4.00	67.6
05	4.43	8.00	80.5	13	1.01	2.33	130.7
33	0.34	1.67	388.9	12	0.34	1.67	388.9

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635653/>