

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 1<sup>er</sup> août 2024

## 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, concernant la création d'un nouvel objectif  
nutritionnel particulier « soutien du métabolisme énergétique cérébral 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 5 mars 2024 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'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, concernant la création d'un nouvel objectif nutritionnel particulier « soutien du métabolisme énergétique cérébral 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 2009 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des aliments pour animaux prévoit, dans son chapitre 3, la mise sur le marché de types spécifiques d'aliments pour animaux, 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

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 ONP » comme « un aliment pour animaux capable de répondre à un ONP du fait de sa composition particulière ou de son procédé de fabrication particulier, qui le distingue clairement des aliments pour animaux ordinaires. ».

Le chapitre 3 énonce à l'article 9 que « les aliments pour animaux visant des ONP 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 (CNE) correspondant à l'ONP 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'ONP 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 ONP. Cette liste doit mentionner la destination précise, à savoir l'intitulé de l'ONP, les CNE, les déclarations d'étiquetage et, le cas échéant, les indications particulières d'étiquetage.

Selon les termes de la saisine, « le dossier vise à créer un nouvel ONP soutien du métabolisme énergétique cérébral en cas d'épilepsie (*support of brain energy metabolism in the case of epilepsy*) chez les chiens. Le dossier déposé par le pétitionnaire avait fait l'objet d'une expertise de l'Anses et de l'ANMV (saisine 2017-SA-0077), ainsi que de l'agence allemande BLV (*Federal office of consumer protection and food safety*). Sur la base de l'avis des experts de l'Anses, les autorités françaises avaient émis un avis défavorable à l'ajout de cette nouvelle entrée. Le pétitionnaire a transmis un nouveau dossier afin de répondre aux réserves des experts et suivre leurs recommandations. Les éléments sont détaillés dans le dossier *PARNUT application epilepsy – Reply to authority questions* transmis.

Plus particulièrement, le pétitionnaire a :

- reformulé l'intitulé de l'ONP (§ 3.5 et 5.1) afin que celui-ci se rapporte à une altération du métabolisme comme prévu par la définition d'un ONP (§ 3.1.n) du règlement (CE) n° 767/2009 ;
- retiré les termes 'régime cétogène' (§ 4.1.2) et 'teneur élevée en triglycérides à chaîne moyenne – TCM' (§ 4.1.3), comme recommandé par les experts de l'Anses ;
- ajouté une teneur maximale en TCM, comme recommandé par les experts de l'Anses ;
- complété son dossier avec de nouvelles publications (de 2020 et 2021) visant à démontrer l'efficacité de l'ONP revendiqué (tableau 1 et § 4.2.1), les experts ayant notamment signalé que la seule étude fournie se rapportant à l'ONP produisait des 'résultats significatifs mais dont l'amplitude de l'effet biologique observé est trop faible pour soutenir l'ONP'.

Conformément aux dispositions du règlement (CE) n°767/2009, la saisine ne porte pas sur une évaluation des CNE optimales pour répondre à l'ONP, 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 CNE proposées au regard de l'ONP 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 : sur la base des données déjà fournies lors de l'expertise 2017-SA-0077 et des nouvelles données scientifiques :

1. le fait de prévoir une teneur dans l'aliment allant de 52 à 143 g de TCM par kg d'aliment complet pour animaux à 12 % d'humidité permet-il d'atteindre l'objectif de soutien du métabolisme énergétique cérébral en cas d'épilepsie chez le chien ?
2. la durée d'utilisation recommandée est-elle pertinente et adaptée à l'ONP visé ?
3. 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 (notamment au regard de la teneur maximale en TCM proposée dans la nouvelle version de l'ONP) ?
4. les autres dispositions prévues, relatives aux mentions d'étiquetage et au mode d'emploi, sont-elles pertinentes et adaptées à l'ONP visé ?

« 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'expertise collective 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 4 juin 2024. Le document « Analyse et conclusions du CES » a été discuté et validé lors de la réunion du 9 juillet 2024. L'expertise des deux rapporteurs s'est fondée sur le dossier et la bibliographie fournis par le pétitionnaire, l'audition le 30 avril 2024 du Dr Vétérinaire Thomas Dzen, praticien hospitalier en nutrition clinique à l'École vétérinaire d'Alfort et ancien praticien en neurologie, ainsi que sur les articles supplémentaires référencés dans la partie bibliographie du présent avis.

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 : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

Au sein de l'Anses, l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) sollicitée à cet effet, s'est par ailleurs prononcée sur la catégorisation de la nouvelle version du produit proposée par le pétitionnaire au regard de la réglementation sur les médicaments vétérinaires. Un échange a eu lieu entre le CES ALAN et l'ANMV le 4 juin 2024.

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ALAN

Pour rappel, le contexte scientifique de l'épilepsie chez les chiens a été développé dans l'avis de l'Anses du 23 février 2018 (saisine 2017-SA-0077, Anses 2018)<sup>1</sup>.

#### 3.1. Présentation du dossier du pétitionnaire

Le nouveau dossier du pétitionnaire comprend :

- un document « *PARNUT application epilepsy – Reply to authority questions* » apportant des éléments de réponse aux remarques du BLV, de l'Anses et de l'ANMV, et les publications qui y sont référencées ;
- trois annexes, i.e. trois publications, Molina *et al.* (2020), Berk *et al.* (2020 et 2021) ;
- un courriel du 25 mars 2024 dans lequel le pétitionnaire fournit des publications manquantes au dossier transmis à l'Anses. Dans ce courrier, le pétitionnaire cite une publication supplémentaire, Han *et al.* (2021), publiée après la rédaction de son dossier, en indiquant qu'elle peut être utile à l'évaluation du dossier.

La nouvelle proposition d'ONP est formulée par le pétitionnaire comme suit :

ONP	CNE	Espèce animale ou catégorie d'animaux	Déclarations d'étiquetage	Durée d'utilisation recommandée	Autres dispositions
Soutien du métabolisme énergétique cérébral en cas d'épilepsie	Minimum de 52 g et maximum de 143 g/kg d'huile de TCM* / kg d'aliment complet à 12 % d'humidité	Chiens	Quantité d'huile de TCM ajoutée	Au départ jusqu'à 3 mois	Indiquer dans les mentions d'étiquetage : « il est recommandé de demander l'avis d'un vétérinaire avant utilisation et prolongation de la période d'utilisation »

\*TCM : triglycérides à chaîne moyenne

#### 3.2. Analyse du dossier actualisé du pétitionnaire

Dans son dossier, le pétitionnaire met en avant trois nouvelles publications en appui de sa demande, qui font l'objet de l'analyse ci-après.

Le CES ALAN note que la revue de littérature, objet de la publication de Han *et al.* (2021), mentionnée dans le courriel du 25 mars 2024, renvoie aux publications analysées dans l'avis Anses (2018) et aux trois publications en appui de sa nouvelle demande. Elle ne constitue donc pas en elle-même une nouvelle étude étayant la demande du pétitionnaire

##### 3.2.1. Analyse de la publication de Molina *et al.* (2020) *Efficacy of medium chain triglyceride oil dietary supplementation in reducing seizure frequency in dogs with idiopathic epilepsy without cluster seizures: a non-blinded, prospective clinical trial*

Cette étude clinique prospective, sans placebo ni groupe contrôle, inclut initialement 22 chiens. Un chien en a été retiré pour n'avoir consommé que 60 % de l'aliment test le deuxième mois et ne pas l'avoir consommé le troisième mois. Tous les chiens présentent une épilepsie idiopathique sans comorbidité ni crises groupées (au moins deux crises en 24 heures) et sont traités par des médicaments antiépileptiques depuis au moins un an. Lors de l'inclusion, un historique des crises convulsives au cours des 30 derniers jours est effectué, ainsi qu'une évaluation rétrospective par les propriétaires de la fréquence et de la gravité des crises, de la qualité de vie des chiens, de la sédation et de l'ataxie. Cette période d'un mois est utilisée par

<sup>1</sup> <https://www.anses.fr/fr/system/files/ALAN2017SA0077.pdf>

la suite comme période de référence de la fréquence moyenne des crises par mois et du nombre moyen de jours de crises par mois pour les tests statistiques. Ensuite, tous les animaux sont nourris avec l'aliment Purina® Pro Plan® NC NeuroCare (6,5 % de TCM dans un aliment à 7,5 % d'humidité), et suivis pendant 12 semaines après la mise en place de l'alimentation, avec des visites à 28, 56 et 84 jours. L'étude rapporte :

- une diminution significative du nombre de crises d'épilepsie ;
- pour deux chiens sur 21 (10 %), un arrêt total des crises au cours d'une période de trois mois ;
- pour sept chiens sur 21 (33 %), une réduction de plus de 50 % de la fréquence des crises ;
- pour sept chiens (33 %), une réduction inférieure à 50 % de la fréquence des crises ;
- pour un chien (5 %), une absence de changement de la fréquence des crises ;
- pour quatre chiens (19 %), une augmentation de la fréquence des crises.

L'étude indique que cinq chiens (24 %) ont présenté au moins un épisode de crises groupées.

L'analyse de l'étude conduit le CES ALAN à formuler les remarques suivantes :

- la teneur en TCM de l'aliment utilisé (6,5 % de TCM dans un aliment à 7,5 % d'humidité) équivaut à un apport de 62 g/kg d'un aliment complet à 12 % d'humidité, ce qui ne justifie ni la teneur minimale ni la teneur maximale proposées dans l'ONP ;
- la composition en TCM, i.e. la part respective des différents acides gras, n'est pas donnée ;
- les auteurs notent que le mécanisme d'action exact des TCM est mal connu, plusieurs mécanismes étant suggérés (source d'énergie alternative pour le cerveau, modification du métabolisme énergétique, effets sur les neurotransmetteurs cérébraux) ;
- la période de référence précédant l'inclusion des chiens est d'une durée d'un mois alors que la période test dure trois mois. Dans le cas de l'épilepsie, les experts estiment cette durée d'un mois trop courte compte tenu de la fréquence variable des crises d'épilepsie pour un animal donné ;
- l'étude ne précise pas s'il y a eu des modifications des traitements antiépileptiques (molécules et doses) ni la durée depuis la dernière modification du traitement médicamenteux, qui peuvent avoir une influence sur l'évolution de la fréquence des crises. En effet, plusieurs mois peuvent être nécessaires pour que certains traitements antiépileptiques soient efficaces (Bhatti *et al.* 2015). Un suivi régulier des chiens traités est nécessaire, avec ajustement du traitement antiépileptique (modification de la dose, ajout d'autres médicaments). Ainsi, il n'est pas possible de savoir si l'évolution de la fréquence des crises relève de l'évolution de la maladie (variabilité individuelle de la fréquence des crises, liée notamment à certains facteurs tels que des situations stressantes ou des facteurs hormonaux, Forsgard *et al.* 2018), du traitement médicamenteux ou d'un effet éventuel de l'aliment. Ce manque d'information constitue un biais majeur pour prendre en compte les résultats de l'étude ;
- il n'y a pas de groupe contrôle, i.e. de groupe recevant un placebo à la place des TCM. Par conséquent, même si un effet de l'aliment était observé, il ne pourrait pas être imputable aux TCM ;
- l'évolution des crises est très hétérogène d'un chien à l'autre, ce qui rend l'effet très faible. De plus, cinq (24 %) des 21 chiens ont exprimé des crises groupées lors de la

phase de test, alors qu'à l'inclusion ils n'en présentaient pas, ce qui est à l'opposé de l'effet attendu d'un aliment visant cet ONP ;

- bien que prévue dans la partie matériels et méthodes, la sévérité des crises n'est ni évaluée, ni rapportée, ni discutée alors qu'il serait pertinent de la prendre en compte dans le suivi des chiens.

3.2.2. Analyse des publications de Berk et al. (2020) *A multicenter randomized controlled trial of medium-chain triglyceride dietary supplementation on epilepsy in dogs* et Berk et al. (2021) *Medium-chain triglycerides dietary supplement improves cognitive abilities in canine epilepsy*

Ces deux articles sont fondés sur la même expérience. L'étude de Berk et al. (2020) est un essai croisé prospectif, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et multicentrique d'une durée de six mois (trois mois pour chaque complément), comparant un complément alimentaire contenant des TCM (50 %-65 % d'acide caprylique [C8] et 30 %-50 % d'acide caprique [C10]) à un complément alimentaire à base d'huile d'olive (11% d'acides gras – AG - saturés, 11 % d'AG polyinsaturés et 78 % d'AG monoinsaturés).

L'étude a inclus 28 animaux atteints d'épilepsie idiopathique, pour lesquels la présence de crises groupées n'est pas précisée à l'inclusion, qui ont terminé l'essai (sur 36 recrutés). Hormis l'ajout du complément alimentaire à concurrence de 9 % de l'énergie métabolisable (EM) de la ration, l'alimentation des animaux n'est pas modifiée au cours de l'étude (82,1 % des chiens reçoivent principalement des croquettes, 10,1 % une ration crue et 7,1 % une ration ménagère). L'étude rapporte :

- une baisse statistiquement significative du nombre de crises, ainsi que du nombre de jours de crise par rapport au groupe contrôle, respectivement en médiane 2,51 vs 2,67 crises/mois et 1,68 vs 1,99 jours/mois ;
- pour deux chiens (7 %) sur 28, un arrêt total des crises ;
- pour trois chiens (11 %) sur 28, une réduction de plus de 50 % de la fréquence des crises ;
- pour 12 chiens (43 %) sur 28 une réduction inférieure à 50 %, de la fréquence des crises ;
- pour trois chiens (11 %) sur 28, une absence de changement de la fréquence des crises ;
- pour huit chiens (28 %) sur 28, une augmentation de la fréquence des crises.

Le second article (Berk et al. 2021) rapporte les données concernant la capacité de ces mêmes chiens à réaliser différents exercices cognitifs et montre une amélioration statistiquement significative chez les chiens utilisant le complément alimentaire contenant des TCM par rapport au groupe contrôle. Les auteurs notent que (i) les effets sont limités, (ii) tous les chiens sont traités par des antiépileptiques dont les effets secondaires (ataxie, polyphagie) constituent des facteurs limitants pour l'étude de troubles cognitifs chez des chiens épileptiques.

Le CES ALAN souligne que :

- un apport à 9 % de l'EM équivaut, pour un aliment à 4 000 kcal/kg MS (matière sèche), à moins de 4 % de TCM<sup>2</sup> en brut pour un aliment à 12 % d'humidité, ce qui est inférieur à la teneur minimale en TCM proposée par le pétitionnaire ;
- les résultats obtenus dans ces deux articles avec une composition précise en acide caprylique (C8) et en acide caprique (C10) ne peuvent pas être étendus à tout aliment

---

<sup>2</sup> Pour ce calcul, le facteur d'Atwater de 8,5 kcal d'énergie métabolisable par gramme de lipide a été utilisé.

répondant à des CNE uniquement basées sur les TCM sans distinction de leur composition précise. Ainsi, dans les publications de Berk *et al.* (2020 et 2021), il n'est pas fait mention de l'acide caproïque et de l'acide laurique (C12), ce dernier étant largement présent dans certaines huiles de TCM (43,2 % en moyenne dans l'huile de coco et 47 % en moyenne dans l'huile de palmiste). Ces acides gras n'ont pas fait l'objet d'investigations dans le cadre de la prise en charge nutritionnelle de l'épilepsie idiopathique canine. En outre, les experts s'interrogent sur la composition de l'huile de TCM testée. En effet, selon Berk *et al.*, il s'agit d'un complément alimentaire de TCM purifié à partir d'huile de palme et de colza contenant 50 à 65 % d'acide octanoïque (C8) et 30 à 50 % d'acide décanoïque (C10). Cependant, l'huile de palme (à la différence de l'huile de palmiste) et l'huile de colza ne contiennent pas ces TCM, mais uniquement une faible proportion d'acide laurique (C12)<sup>3</sup> (Mancini *et al.* 2015) ;

- l'évolution des crises est très hétérogène d'un chien à l'autre, ce qui rend l'effet très faible. Une augmentation de la fréquence des crises est observée dans 28 % des cas, ce qui est à l'opposé de l'effet attendu d'un aliment visant cet ONP.

### 3.2.3. Mécanisme physiopathologique et démonstration ou non du rôle des TCM

Le pétitionnaire présente un argumentaire basé sur une relation entre crise d'épilepsie et un métabolisme glucidique cérébral ralenti. Il présente un schéma de l'ensemble du métabolisme intermédiaire et y indique des cibles potentielles en relation avec des observations sur des TEP scan (tomographie par émission de positons). Ce métabolisme glucidique réduit justifie, selon lui, l'intérêt de l'apport de cétones et d'acides gras à chaîne moyenne dérivés des TCM.

Le CES ALAN souligne que, de manière générale, le lien entre l'hypométabolisme cérébral et l'épilepsie chez les chiens n'est pas systématique. En effet, certaines études montrent que tous les chiens épileptiques ne présentent pas un hypométabolisme cérébral, et que ce dernier peut également être observé chez des chiens en bonne santé (Jokinen *et al.* 2014, Viitmaa *et al.* 2014). Le pétitionnaire ne montre pas non plus que l'apport de TCM restaure le métabolisme énergétique chez certains chiens épileptiques. Ainsi, les données fournies relatives à la fréquence des crises d'épilepsie ne sont pas illustratives d'un soutien du métabolisme énergétique cérébral en cas d'épilepsie.

### 3.2.4. Sécurité pour le chien épileptique d'une teneur de 15% d'huile de TCM dans un aliment complet sec. Justification des apports en huile de TCM

L'étude de Matulka *et al.* (2009) teste une alimentation avec différents niveaux de TCM (de 0 à 15%) sur des chiens de race Beagle pendant trois mois, dans le cadre d'un établissement utilisateur d'animaux à des fins scientifiques. Les auteurs ne mettent en évidence aucune différence significative de la cholestérolémie chez les chiens recevant des TCM. L'étude de Beynen *et al.* (2002) teste le remplacement d'huile de maïs par un apport isoénergétique en TCM sur des chiens de race Beagle en essais croisés sur deux semaines, l'étude ne mettant en évidence aucune différence significative. Ces études portent sur des chiens non épileptiques et ne permettent donc pas de garantir qu'un chien épileptique sous traitement, notamment avec du phénobarbital susceptible d'entraîner une augmentation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie (Larsen *et al.* 2014, Bhatti *et al.* 2015) ne présente pas de risque d'hypertriglycéridémie et/ou de pancréatite en recevant un aliment contenant 15 % de TCM sur le long terme.

<sup>3</sup> <https://feedtables.com/fr/content/huile-de-colza> et <https://feedtables.com/fr/content/huile-de-palme>

Chez l'être humain, plusieurs études rapportent que l'huile de coco entraînerait une augmentation de la cholestérolémie et des taux élevés de LDL-C (*Low Density Lipoprotein – Cholesterol*), notamment du fait de la présence d'acide laurique, d'où des recommandations d'apport quotidien limité (Neelakantan, Seah et van Dam 2020, Santos *et al.* 2019). Des signes de toxicité ont été rapportés chez des modèles murins épileptiques ayant reçu des doses élevées d'acide caproïque (Pierog *et al.* 2023). Compte tenu de ces observations, les experts estiment qu'il conviendrait de mener des études chez le chien pour étudier les éventuels effets indésirables de ces acides gras.

### 3.3. Réponses aux questions posées

#### 3.3.1. Est-ce que le fait de prévoir une teneur allant de 52 g/kg à 143 g d'huile de TCM /kg d'aliment complet à 12% d'humidité permet d'atteindre l'objectif de soutien du métabolisme énergétique cérébral en cas d'épilepsie chez le chien ?

Le dossier du pétitionnaire ne permet pas de valider scientifiquement l'ONP « soutien du métabolisme énergétique cérébral en cas d'épilepsie » chez les chiens dans la mesure où :

- il ne fournit pas les données permettant d'affirmer d'une part une modification du métabolisme énergétique cérébral chez les chiens épileptiques et, d'autre part, que l'apport de TCM permet ce soutien du métabolisme énergétique cérébral en cas d'épilepsie (§ 3.2.3). Les études présentées ne portent que sur la fréquence des crises d'épilepsie alors que l'ONP vise à un soutien du métabolisme énergétique cérébral en cas d'épilepsie ;
- les CNE ne précisent pas la composition en TCM, i.e. la part respective des différents acides gras (dont l'apport devrait être exprimé en g/Mcal EM). Les effets de certains de ces TCM devraient au préalable être étudiés chez les chiens (§ 3.2.4) ;
- la teneur minimale proposée en TCM n'est pas justifiée par les nouvelles études, dans lesquelles les teneurs sont soit supérieures, soit inférieures à ce minimum (§ 3.2.1 et 3.2.2). La teneur maximale provient d'études sur des chiens sains où plusieurs doses ont été testées. Ces résultats ne démontrent pas que la teneur maximale de TCM proposée n'a pas d'effets négatifs sur la santé de chiens épileptiques traités par des médicaments antiépileptiques (§ 3.2.4) ;
- à l'instar de la publication de Law *et al.* (2015) analysée dans l'avis Anses (2018), les nouvelles études fournies par le pétitionnaire montrent des réponses très hétérogènes rendant l'effet biologique très faible et des résultats négatifs (augmentation du nombre de crises, apparition de crises groupées) dans un nombre élevé de cas, ce qui est à l'opposé de l'effet attendu d'un aliment visant cet ONP (cf. Tableau 1) (§ 3.2.1 et 3.2.2).

**Tableau 1. Résultats obtenus par Law *et al.* (2015), Molina *et al.* (2020) et Berk *et al.* (2020)**

Publication (N=nombre de chiens de l'étude)	Arrêt total des crises	Réduction de la fréquence des crises > 50% et < 100%	Réduction de la fréquence des crises < 50%	Pas de changement de la fréquence des crises	Augmentation de la fréquence des crises
Law <i>et al.</i> (2015) (N=21)	N= 3 (14 %)	N= 7 (33 %)	N= 5 (24 %)	N= 6 (29 %)	
Molina <i>et al.</i> (2020) (N=21)	N= 2 (10 %)	N= 7(33 %)	N= 7 (33 %)	N= 1 (5 %)	N= 4 chiens (19 %)
				N= 5 chiens (24%)	
Berk <i>et al.</i> (2020) (N=28)	N= 2 (7 %)	N= 3 (11 %)	N= 12 (43 %)	N= 3 (11 %)	N= 8 (28 %)
				N= 11 (39 %)	



3.3.2. La durée d'utilisation recommandée 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. 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 (notamment au regard de la teneur maximale en TCM proposée dans la nouvelle version de l'ONP) ?

Le pétitionnaire ne démontre pas l'absence d'effets négatifs de la teneur maximale en TCM proposée sur la santé de chiens épileptiques traités par des médicaments antiépileptiques (§ 3.2.4).

3.3.4. 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.

#### 4. ANALYSE ET CONCLUSIONS DE L'ANMV

La formulation initiale proposée par le pétitionnaire, « soutien de la fonction cérébrale en cas d'épilepsie » avait conduit l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), en 2018, à classer ce produit comme relevant de la définition d'un médicament vétérinaire par présentation (Anses 2018).

Dans sa nouvelle demande, le pétitionnaire a modifié l'intitulé de l'ONP et propose « soutien du métabolisme énergétique cérébral en cas d'épilepsie » chez les chiens. Le pétitionnaire a fourni un dossier en vue de démontrer l'effet d'un régime alimentaire avec un ajout de TCM sur la survenue et la fréquence des crises d'épilepsie chez le Chien. L'ANMV a réalisé une évaluation au regard de la réglementation relative aux médicaments vétérinaires d'un produit répondant aux caractéristiques de cet ONP.

La qualification de médicament vétérinaire s'apprécie au regard de la définition du médicament vétérinaire précisée dans l'article 4 1) du règlement (UE) 2019/6 du 11 décembre 2018 qui prévoit qu'est un médicament :

- a) par présentation « toute substance ou association de substances présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales » ;
- b) par fonction « toute substance ou association de substances utilisée chez l'animal ou administrée en vue de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

La jurisprudence européenne établit que la notion de « présentation » doit 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 » (Cour de justice des Communautés européennes - 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 » (référence faite au même arrêt).

Par ailleurs, le nouveau libellé proposé est assez similaire à des ONP déjà mentionnés en annexe du règlement (UE) 2020/354.

D'après les éléments transmis, sur la partie qualification par présentation, le produit associé à cet ONP n'est pas présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard d'une maladie animale. Les mentions présentées ne constituant pas des allégations thérapeutiques au sens du règlement 2019/6 CE, ce type de produit n'est pas considéré comme un médicament vétérinaire par présentation.

En ce qui concerne l'analyse de la « fonction (nutritionnelle) » d'un aliment avec un apport en TCM, celle-ci n'entre pas dans le cadre de la réglementation du médicament vétérinaire. En effet, les « caractéristiques nutritionnelles (minimum de 52 g et maximum de 143 g/kg d'huile de TCM /kg d'aliment complet avec une teneur en humidité de 12 %) » ne correspondent pas à « une substance administrée à l'animal ».

Aucun autre indice sur les modalités d'emploi, la connaissance qu'en ont les consommateurs et les risques que peut entraîner son utilisation ne permet de conclure à une qualification de médicament vétérinaire par fonction. Compte tenu de l'ensemble de ses caractéristiques, le produit en cause ne paraît donc pas relever de la définition du médicament vétérinaire par fonction.

En conclusion, en tenant compte des éléments fournis dans le dossier du pétitionnaire, que cela soit par sa présentation ou par sa fonction, il n'y a pas lieu de considérer le produit associé à l'ONP comme un médicament vétérinaire.

## 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 donne un avis défavorable à la demande de création de l'ONP « soutien du métabolisme énergétique cérébral en cas d'épilepsie » chez les chiens. En outre, après analyse par l'ANMV - partie intégrante de l'Anses -, il est établi qu'il n'y a pas lieu de considérer le produit associé à l'ONP comme un médicament vétérinaire.

Pr Benoît Vallet

## MOTS-CLÉS

Objectif nutritionnel particulier, chien, alimentation animale, épilepsie, triglycérides à chaîne moyenne

Particular nutritional purpose, dog, animal feed, epilepsy, medium chain triglycerides

## BIBLIOGRAPHIE

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.

Berk BA, Law TH, Packer RMA, Wessmann A, Bathen-Nothen A, Jokinen TS, Knebel A, Tipold A, Pelligand L, Meads Z, Volk HA: A multicenter randomized controlled trial of medium-chain triglyceride dietary supplementation on epilepsy in dogs. *J Vet Intern Med* 2020, 34:1248-59.

Berk BA, Packer RMA, Law TH, Wessmann A, Bathen-Nothen A, Jokinen TS, Knebel A, Tipold A, Pelligand L, Volk HA: Medium-chain triglycerides dietary supplement improves cognitive abilities in canine epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021, 114:107608.

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 a Anim Nutr* 86, 306-312.

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.

Charalambous M, Shivapour SK, Brodbelt DC, Volk HA. Antiepileptic drugs' tolerability and safety--a systematic review and meta-analysis of adverse effects in dogs. *BMC Vet Res*. 2016 May 21;12:79. doi: 10.1186/s12917-016-0703-y. PMID: 27206489; PMCID: PMC4875685.

Forsgård JA, Metsähonkala L, Kiviranta AM, Cizinauskas S, Junnila JJT, Laitinen-Vapaavuori O, Jokinen TS. Seizure-precipitating factors in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2019 Mar;33(2):701-707. doi: 10.1111/jvim.15402. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30576009; PMCID: PMC6430923.

Jokinen TS, Haaparanta-Solin M, Viitmaa R, Grönroos TJ, Johansson J, Bergamasco L, Snellman M, Metsähonkala L. FDG-PET in healthy and epileptic Lagotto Romagnolo dogs and changes in brain glucose uptake with age. *Vet Radiol Ultrasound*. 2014 May-Jun;55(3):331-41. doi: 10.1111/vru.12129. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24354474.

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.

Mancini A, Imperlini E, Nigro E, Montagnese C, Daniele A, Orrù S, Buono P. Biological and Nutritional Properties of Palm Oil and Palmitic Acid: Effects on Health. *Molecules*. 2015 Sep 18;20(9):17339-61. doi: 10.3390/molecules200917339. PMID: 26393565; PMCID: PMC6331788.

Matulka RA, Thompson DV, Burdock GA. Lack of toxicity by medium chain triglycerides (MCT) in canines during a 90-day feeding study. *Food Chem Toxicol*. 2009 Jan;47(1):35-9. doi: 10.1016/j.fct.2008.06.080. PMID: 19135768.

Molina J, Jean-Philippe C, Conboy L, Anor S, de la Fuente C, Wrzosek MA, Spycher A, Luchsinger E, Wenger-Riggenbach B, Montoliu P, Gandini G, Menchetti M, Ribeiro JC, Varejao A, Ferreira A, Zanghi B, Volk HA: Efficacy of medium chain triglyceride oil dietary supplementation in reducing seizure frequency in dogs with idiopathic epilepsy without cluster seizures: a non-blinded, prospective clinical trial. *Vet Rec* 2020.

Neelakantan N, Seah JYH, van Dam RM. The Effect of Coconut Oil Consumption on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Circulation*. 2020 Mar 10;141(10):803-814. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043052. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31928080.

Pieróg M, Socała K, Nieoczym D, Wyska E, Samorek-Pieróg M, Wlaź P. Anticonvulsant Profile of Selected Medium-Chain Fatty Acids (MCFAs) Co-Administered with Metformin in Mice in Acute and Chronic Treatment. *Molecules*. 2023 Apr 29;28(9):3810. doi: 10.3390/molecules28093810. PMID: 37175220; PMCID: PMC10179922.

Santos HO, Howell S, Earnest CP, Teixeira FJ. Coconut oil intake and its effects on the cardiometabolic profile - A structured literature review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019 Sep-Oct;62(5):436-443. doi: 10.1016/j.pcad.2019.11.001. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31707063.

Viitmaa R, Haaparanta-Solin M, Snellman M, Cizinauskas S, Orro T, Kuusela E, Johansson J, Viljanen T, Jokinen TS, Bergamasco L, Metsahonkala L: Cerebral glucose utilization measured with high resolution positron emission tomography in epileptic Finnish Spitz dogs and healthy dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2014, 55:453-61.

## CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2024). 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, visant la création d'un nouvel objectif nutritionnel particulier « soutien du métabolisme énergétique cérébral en cas d'épilepsie » chez les chiens (saisine 2024-SA-0029). Maisons-Alfort : Anses, 12 p.