

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 26 juin 2015

## **AVIS**

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

**relatif à une demande d'avis  
sur une modification des annexes de la directive 2008/38/CE de la Commission  
du 5 mars 2008 concernant les objectifs nutritionnels particuliers  
« dissolution des calculs de struvite » et « réduction de la formation de calculs de struvite »  
chez les chiens et chats**

---

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

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

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

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

*Ses avis sont rendus publics.*

---

L'Anses a été saisie le 6 janvier 2015 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis sur une modification des annexes de la directive 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 concernant les objectifs nutritionnels particuliers « dissolution des calculs de struvite » et « réduction de la formation récidivante de calculs de struvite » chez les chiens et chats.

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

Le règlement (CE) n° 767/2009 du Parlement européen et du Conseil du 13 juillet 2009<sup>1</sup> 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 et qu'il n'a pas d'effets négatifs sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien-être des animaux* ».

---

<sup>1</sup> Modifié en dernier lieu par le règlement (UE) n° 939/2010 de la Commission du 20 octobre 2010.

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 a été prise en application de la directive 93/74/CEE qui prévoit l'établissement d'une liste positive des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers. Cette liste doit mentionner la destination précise, à savoir l'objectif nutritionnel particulier, les caractéristiques nutritionnelles essentielles, les déclarations d'étiquetage et, le cas échéant, les indications particulières d'étiquetage.

Ce dossier vise à modifier les caractéristiques nutritionnelles et les conditions d'étiquetage et d'emploi associées aux objectifs nutritionnels particuliers « dissolution des calculs de struvites » (« *Dissolution of struvite uroliths* ») et « réduction de la formation de calculs d'urates » (« *Reduction of urate stones formation* ») pour les chiens et chats. Cet objectif nutritionnel particulier, que le pétitionnaire se propose de fusionner pour ce qui concerne la dissolution des calculs de struvite, est déjà autorisé à l'heure actuelle par la directive 2008/38/CE.

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

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

**A) Pour l'objectif « Dissolution des calculs de struvite » :**

- 1) Un aliment avec des propriétés permettant la sous-saturation de l'urine en ions phosphate, magnésium et ammonium (telle que définie par le pétitionnaire) permet-il de dissoudre les calculs de struvite ?
- 2) Un aliment avec des propriétés d'acidification de l'urine, permettant un pH urinaire  $\leq 6,5$  et une teneur en magnésium inférieure à 1,8 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité permet-il de dissoudre les calculs de struvite ?
- 3) La combinaison de ces deux exigences permet-elle de dissoudre les calculs de struvite ?

**B) Pour l'objectif « Réduction de la formation récidivante de calculs de struvite » :**

- 1) Un aliment avec des propriétés permettant la sous-saturation de l'urine ou la métastabilisation de l'urine (telle que définie par le pétitionnaire, c'est-à-dire que la RSS (Relative Super Saturation) est supérieure au produit de solubilité de l'ion sans formation de cristal) en ions phosphate, magnésium et ammonium, telles que définies par le pétitionnaire permet-il de réduire le risque de nouvelle survenue de calculs de struvite ?
- 2) Un aliment avec des propriétés d'acidification de l'urine, permettant un pH urinaire  $\leq 6,5$  et une teneur en magnésium inférieure à 1,8 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité permet-il de réduire le risque de nouvelle survenue de calculs de struvite ?
- 3) La combinaison de ces deux exigences permet-elle de réduire le risque de nouvelle survenue de calculs de struvite ?

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, 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. En particulier, s'il existe des études disponibles, l'ANSES pourra recommander des critères permettant de caractériser les propriétés de l'aliment permettant une sous-saturation ou une métastabilisation de l'urine.

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé «Alimentation animale» (ALAN) réuni les 19 mai 2015 et 16 juin 2015. Elle s'est appuyée sur le rapport d'un expert rapporteur. L'analyse et les conclusions du CES ont été validées le 16 juin 2015.

## 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ALIMENTATION ANIMALE

### 3.1. Analyse du dossier

Le dossier constitutif de la demande du pétitionnaire peut être résumé comme suit :

- pour chacun des deux objectifs nutritionnels particuliers (ONP) « dissolution des calculs de struvite » et « réduction de la formation récidivante de calculs de struvite », un regroupement des chiens et chats sous des caractéristiques nutritionnelles essentielles communes est proposé ;
- conformément à l'engagement pris par la FEDIAF, une caractéristique nutritionnelle essentielle fait l'objet d'une précision chiffrée. Une valeur maximale est proposée concernant le pH urinaire (pH ≤ 6,5) et que la consommation de l'aliment doit permettre de garantir
- une autre caractéristique nutritionnelle essentielle fait l'objet d'une précision chiffrée. Une valeur maximale pour le magnésium dont le taux ne doit pas dépasser 1,8 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité ;
- pour l'ONP « dissolution des calculs », la référence à une 'teneur réduite en protéines mais de qualité élevée' est supprimée pour les chiens ;
- pour l'ONP « prévention des récives », la référence à un taux modéré en magnésium est également supprimée pour chiens et chats ;
- il est introduit comme caractéristique nutritionnelle essentielle la notion de sous-saturation des urines et/ou celle de métastabilité des urines en lien avec la formation/dissolution des urolithes de phosphate ammoniac-magnésien dit struvite en langue anglaise.

Le tableau qui suit reprend la formulation actuelle de l'annexe I de la directive 2008/38/CE et les propositions de modifications du pétitionnaire.

	Objectif nutritionnel particulier	Caractéristiques nutritionnelles essentielles	Espèce ou catégorie d'animaux	Déclarations d'étiquetage	Durée d'utilisation recommandée	Autres dispositions
Formulation actuelle	Dissolution des calculs de struvite	Propriétés d'acidification de l'urine Faible teneur en magnésium Teneur réduite en protéines mais protéines de qualité élevée	Chiens	Sources de protéines Calcium Phosphore Sodium Magnésium Potassium Chlorures Soufre Substances acidifiant l'urine	5 à 12 semaines	Indiquer dans le mode d'emploi : « Eau disponible en permanence »  Indiquer sur l'emballage, le récipient ou l'étiquette : « Avant utilisation, il est

		Propriétés d'acidification de l'urine ; Faible teneur en magnésium	Chats	Calcium Phosphore Sodium Magnésium Potassium Chlorures Soufre Taurine totale Substances acidifiant l'urine		recommandé de demander l'avis d'un vétérinaire »
Formulation proposée	Dissolution des calculs de struvite	Propriétés de sous-saturation de l'urine permettant la dissolution des calculs de struvite  ET / OU Propriétés d'acidification de l'urine (pH ≤ 6,5)  Faible teneur en magnésium (≤ 1,8 g/kg d'aliment à 12% d'humidité*)	Chiens & Chats	Calcium Phosphore Sodium Magnésium Potassium Chlorures Soufre	5 à 12 semaines	Indiquer dans le mode d'emploi : « Eau disponible en permanence »  Indiquer sur l'emballage, le récipient ou l'étiquette : « Avant utilisation, il est recommandé de demander l'avis d'un vétérinaire »  Les données relatives aux propriétés d'acidification et/ou de sous-saturation de l'urine doivent être mise par le fabricant à la disposition des autorités compétentes à leur demande

\*basé sur un régime à densité énergétique de 4 000kcal/kg MS calculée selon l'équation décrite dans les lignes directrices nutritionnelles FEDIAF de mai 2014 (annexe 2, paragraphe 2.2.2a) (FEDIAF, 2012). Ces valeurs doivent être adaptées si la densité énergétique s'écarte de 4 000 kcal/kg MS.

	Objectif nutritionnel particulier	Caractéristiques nutritionnelles essentielles	Espèce ou catégorie d'animaux	Déclarations d'étiquetage	Durée d'utilisation recommandée	Autres dispositions
Formulation actuelle	Réduction de la formation récidivante de calculs de struvite	Propriétés d'acidification de l'urine  Teneur modérée en magnésium	Chiens & Chats	Calcium Phosphore Sodium Magnésium Potassium Chlorures Soufre Substances acidifiant l'urine	Jusqu'à 6 mois	Indiquer sur l'emballage, le récipient ou l'étiquette : « Avant utilisation, il est recommandé de demander l'avis d'un vétérinaire »

Formulation proposée	Réduction de la formation récidivante de calculs de struvite *	Propriétés de sous-saturation ou métastabilisation de l'urine permettant de réduire la formation des calculs de struvite  ET / OU  Propriétés d'acidification de l'urine (pH ≤ 6,5)	Chiens  &  Chats	Calcium Phosphore Sodium Magnésium Potassium Chlorures Soufre	Jusqu'à 6 mois	<p>Indiquer dans le mode d'emploi : « Eau disponible en permanence »</p> <p>Indiquer sur l'emballage, le récipient ou l'étiquette : « Avant utilisation, il est recommandé de demander l'avis d'un vétérinaire »</p> <p>Les données relatives aux propriétés d'acidification et/ou de sous-saturation ou de métastabilisation de l'urine doivent être mise par le fabricant à la disposition des autorités compétentes à leur demande</p>
----------------------	--	---	------------------------------	---	----------------	---

\*Pour les aliments destinés aux chats, la mention « Affections du bas appareil urinaire du chat » ou « Syndrome urologique du félin » pourra compléter l'objectif nutritionnel particulier.

Le dossier technique (32 pages) transmis par le pétitionnaire est composé d'un argumentaire s'appuyant sur des données issues d'une revue très complète de la littérature (65 références sont indexées dont près de la moitié sont des articles relatifs à des données expérimentales ou des essais cliniques).

Ce dossier présente successivement :

- un bref rappel des données épidémiologiques relatives aux affections du bas appareil urinaire (ABAU) et plus particulièrement aux urolithiases chez le Chien et chez le Chat, affections représentant jusqu'à 3% des consultations vétérinaires. Est notamment soulignée la différence de profil des populations concernées : sont principalement décrites dans la littérature des urolithiases associées à une infection urinaire chez les chiennes adultes (5 à 6 ans) alors que chez les chattes concernées, âgées de 1 à 7 ans, les urolithes sont très majoritairement stériles ;
- les modifications proposées de l'annexe I de la directive 2008/38/CE rappelées ci-dessus ;
- une revue (sous forme de tableau) compilant les résultats de 28 articles relatifs au suivi de chiens (5 articles) et de chats (24 articles) atteints d'ABAU et recevant des aliments du type de l'ONP ciblant la dissolution et/ou la prévention de récurrence de calculs de phosphate ammoniaco-magnésien (PAM ou struvite) ;
- au terme d'une discussion finale, le pétitionnaire souligne le rôle prépondérant du ratio de sursaturation des urines (RSS) par rapport au seul pH des urines en tant que facteur de risque de formation/précipitation des minéraux, et le rôle devenu quelque peu anecdotique du taux de magnésium des aliments ;
- le pétitionnaire propose ainsi de retenir comme caractéristique nutritionnelle essentielle :
  - pour l'ONP « *Dissolution des calculs de struvite* », un aliment ayant des propriétés de sous-saturation de l'urine permettant la dissolution des calculs de struvite ET / OU des propriétés d'acidification de l'urine (pH ≤ 6,5) ainsi qu'une faible teneur en magnésium (≤ 1,8 g/kg d'aliment à 12% d'humidité) ;
  - pour l'ONP « *Réduction de la formation récidivante de calculs de struvite* », un aliment ayant des propriétés de sous-saturation ou de métastabilisation de l'urine permettant de prévenir la formation des calculs de struvite ET / OU des propriétés d'acidification de l'urine (pH ≤ 6,5) (sans référence au magnésium).

Au total, le dossier fourni par le pétitionnaire rapporte de façon assez complète les données publiées relatives aux conditions qui président à la formation ou à la dissolution des urolithes à PAM (struvite). Il s'appuie pour ce faire sur un nombre important d'articles scientifiques, notamment de données expérimentales obtenues sur les espèces cibles.

### 3.2. Réponses aux questions posées

#### 3.2.1. Pour l'objectif « *Dissolution des calculs de struvite* »

En préambule, il convient de noter que le regroupement des espèces chiens et chats pour cet ONP est justifié. La distinction entre les deux espèces était liée à la caractéristique nutritionnelle « *teneur réduite en protéines, mais protéines de qualité élevée* », spécifique aux chiens. Cette caractéristique a été supprimée car elle est prise en compte dans la nouvelle caractéristique « *propriétés de sous-saturation de l'urine* ».

- **Question 1** : *Un aliment avec des propriétés permettant la sous-saturation de l'urine en ions phosphate, magnésium et ammonium (telle que définie par le pétitionnaire) permet-il de dissoudre les calculs de struvite ?*

Dans une solution simple, la concentration limite d'une substance minérale correspond à un état d'équilibre entre la solution et la phase insoluble de ses ions constitutifs ; on parle de produit de solubilité thermodynamique (Kps). Celui-ci dépend de la température, du pH mais aussi de la force ionique du solvant. Dans des conditions données, il n'existe donc que deux états : si la concentration est inférieure à Kps, tout le minéral est dissous ; si la concentration initiale est supérieure au Kps, la solution est saturée et le minéral précipite.

Les urines ne sont pas une solution simple, et la fraction de chaque ion réellement disponible peut ainsi varier de 0 à 1 (on parle de coefficient d'activité  $\gamma$ ), ce qui signifie que la quantité d'une substance minérale dissoute pourra être beaucoup plus élevée que dans une solution simple.

La connaissance du produit d'activité (AP) d'une substance minérale [ $AP = \gamma_1 (A^{n+}) \times \gamma_2 (A^{n-})$ ] permet d'estimer la concentration des deux ions qui vont pouvoir interagir et donc précipiter ou non.

Cette donnée est difficilement accessible pour les solutions complexes associant un grand nombre d'ions susceptibles d'interagir. Des logiciels spécifiques ont été développés en urologie humaine (Equil). Certains ont fait l'objet d'une adaptation pour l'urologie des carnivores domestiques (Supersat & Equil-2, [Robertson et al, 2002]).

La sursaturation des urines peut être appréciée selon deux méthodes reflétant un même phénomène. Le ratio de sursaturation relative (RSS) est le rapport du produit d'activité d'un sel dans les urines d'un animal avec son produit de solubilité thermodynamique. Le ratio des produits d'activité (APR) mesure quant à lui le rapport entre les produits d'activité d'un sel dans les urines d'un animal, avant et après ajout d'un noyau cristallogène. Ces deux ratios permettent d'évaluer les risques de formation d'un cristal à partir du pH, du volume et de la concentration minérale de l'urine. S'ils sont inférieurs à 1, on se situe dans la zone de sous saturation relative dans laquelle il y aura 1) ni précipitation, ni agrégation ou croissance des cristaux, et 2) dissolution des cristaux et calculs existants. Ils peuvent aussi excéder de peu cette valeur ; on se trouve alors dans la zone de saturation métastable dans laquelle il n'y aura pas formation de nouveaux cristaux, mais seulement agrégation des cristaux existants. Dans le cas des PAM (struvite), la zone de sursaturation relative sera atteinte pour un RSS ou un APR supérieurs à 2,5. Dans cette zone, de nouveaux cristaux et calculs se forment et les cristaux et calculs existant croissent (Bartges *et al.*, 1999).

De nombreuses publications viennent étayer l'hypothèse d'un rôle déterminant de la sous-saturation des urines mesurée par le RSS ou l'APR dans la dissolution des calculs de PAM (Markwell, 1999 ; Bartges et Kirk, 2004 ; Tournier et Biourge, 2008 ; Tournier *et al.*, 2008 ; Van Hoek *et al.*, 2009 ; Buckley *et al.*, 2011 ; Bartges *et al.*, 2013). Un RSS ou un APR inférieur à 1 est systématiquement associé à une dissolution des calculs de PAM, la dissolution étant d'autant plus rapide que le ratio est plus bas (par exemple 17 jours avec un RSS de 0,19 vs 34 jours avec un RSS de 0,45) (Tournier *et al.*, 2008).

**En conclusion**, le dossier démontre de façon satisfaisante qu'un aliment induisant une sous-saturation en ions phosphate, magnésium et ammonium appréciée au travers de la mesure du RSS ou de l'APR des PAM et conduisant à une valeur inférieure ou voisine de 1 permet une

dissolution des cristaux et calculs de PAM (struvite). La valeur effective du RSS ou de l'APR des urines des animaux ayant consommé l'aliment doit pouvoir être mise à la disposition de l'administration, à sa demande, par le fabricant de cet aliment à objectif nutritionnel particulier.

- **Question 2 :** *Un aliment avec des propriétés d'acidification de l'urine, permettant un pH urinaire  $\leq 6,5$  et une teneur en magnésium inférieure à 1,8 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité, permet-il de dissoudre les calculs de struvite ?*

Le pH des urines est un facteur important de la dissolution et du maintien en solution des matières minérales en modifiant la valence et l'activité des ions. Dans le cas des PAM, lorsque le milieu s'acidifie, celui-ci s'appauvrit rapidement en phosphate anionique [ $\text{PO}_4^{3-}$ ], élément le plus déterminant dans la précipitation du cristal, puis en phosphate monoacide [ $\text{HPO}_4^{2-}$ ], au profit du phosphate diacide [ $\text{H}_2\text{PO}_4$ ], beaucoup plus soluble. *A contrario*, lorsque le pH urinaire passe de 6,8 à 7,4, et pour une même teneur en phosphate, la concentration en phosphate anionique est multipliée par 6 (Burns et Finlayson, 1982). Le phosphate anionique est alors disponible en excès pour se combiner avec les ions  $\text{NH}_4^+$  et  $\text{Mg}^{2+}$  et former des cristaux de PAM.

Le paramètre pH urinaire est beaucoup plus important à prendre en compte que l'apport alimentaire en magnésium (Mg). Entre deux séries d'aliments apportant la même quantité de Mg (inférieure à 1,8 g/kg), aucun cas d'ABAU ne fut observé avec les aliments garantissant un pH urinaire de 6,5 *a contrario* de ceux dont le pH urinaire induit était de 7,0 (Skoch *et al.*, 1991). Autrefois considéré comme déterminant, il est désormais admis que c'est la forme chimique du Mg utilisée dans la formulation de l'aliment (oxyde, *i.e.* une forme alcaline, vs chlorure, *i.e.* un sel acide) qui détermine la formation de cristaux plus que l'apport en valeur absolue, du fait de l'impact de cette forme chimique sur le pH urinaire (Buffington *et al.*, 1985). La forme chimique du Mg et le pH de l'aliment sont complètement dépendants l'un de l'autre.

Aussi peut-on considérer qu'avec un pH urinaire induit  $\leq 6,5$ , un apport de magnésium  $\leq 0,2\%$  de la MS (soit  $\leq 1,8$  g/kg d'aliment complet à 12 % d'humidité), tout en couvrant les besoins nutritionnels du Chat, limite l'excrétion urinaire de cet élément et peut être compatible avec la mise en solution des PAM. Il est cependant difficile d'argumenter sur un seuil maximum de magnésium, du fait que ce paramètre pèse peu dans la balance en comparaison du pH urinaire et surtout du RSS.

En effet, il convient de remarquer que la garantie apportée par un pH urinaire  $\leq 6,5$  et un taux réduit de magnésium est beaucoup moins fiable que celle apportée par un RSS ou un APR inférieur à 1. Comme le soulignent divers auteurs, du fait de la diversité des facteurs intervenant sur la saturation des urines, le RSS (ou l'APR) est un bien meilleur paramètre prédictif de la dissolution des PAM que le seul pH urinaire. Ainsi, un aliment peut induire un pH urinaire plus bas qu'un autre (6,02 vs 6,27) mais un RSS supérieur (0,58 vs 0,16) et donc une dissolution moins rapide des PAM (Markwell, 1999). De même, Smith *et al.* (1998) soulignent l'absence de corrélation systématique entre le pH des urines et leur RSS pour les PAM (respectivement 6,11 et 19,12 pour un aliment et 6,42 et 1,63 pour un autre). Bartges et Kirk (2004) font une observation identique. Ils notent, avec trois aliments différents, des valeurs de RSS non significativement différentes alors que les pH urinaires diffèrent fortement et s'échelonnent de 6,2 à 7,1.

**En conclusion**, le dossier ne démontre pas qu'un pH urinaire  $\leq 6,5$  peut, à lui seul, même avec un taux de magnésium réduit à moins de 1,8 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité, garantir de façon certaine la dissolution des calculs de phosphate ammoniaco-magnésien (PAM ou struvite).

- **Question 3 :** *La combinaison de ces deux exigences (aliment avec des propriétés permettant une sous-saturation et une acidification des urines et ayant une teneur en magnésium inférieure à 1,8 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité) permet-elle de dissoudre les calculs de struvite ?*

Compte tenu de ce qui a été décrit, la combinaison de ces deux exigences (aliment avec des propriétés permettant une sous-saturation et une acidification des urines et ayant une teneur en magnésium inférieure à 1,8 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité) permet de dissoudre les

calculs de struvite de façon quasi-certaine, la première exigence étant suffisante. Le pH urinaire prédictif n'en est pas moins une information intéressante.

**En conclusion**, le dossier démontre de façon satisfaisante qu'un aliment combinant les deux exigences suivantes, à savoir :

- 1) une sous-saturation des urines en ions phosphate, magnésium et ammonium appréciée au travers de la mesure du RSS ou de l'APR des phosphates ammoniacomagnésien et conduisant à une valeur inférieure ou voisine de 1 ;
- 2) un pH urinaire  $\leq$  à 6,5 et un taux de magnésium réduit à moins de 1,8 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité

permet une dissolution quasi-certaine des cristaux et calculs de PAM (struvite), dans la mesure où la première exigence a été démontrée.

Il convient de souligner que la première exigence est essentielle et doit être retenue sans autre alternative. L'ajout du pH prévisionnel des urines et de la teneur en magnésium n'est pas essentiel, mais constitue une information complémentaire utile pour le vétérinaire prescripteur.

Les valeurs effectives du pH urinaire et du RSS ou de l'APR des urines des animaux ayant consommé l'aliment doivent pouvoir être mises à la disposition de l'administration, à sa demande par le fabricant de cet aliment à objectif nutritionnel particulier.

### 3.2.2. Pour l'objectif « Réduction de la formation récidivante de calculs de struvite »

- **Question 1** : *Un aliment avec des propriétés permettant la sous-saturation de l'urine ou la métastabilisation de l'urine (telle que définie par le pétitionnaire, c'est-à-dire que la RSS (Relative Super Saturation) est supérieure au produit de solubilité de l'ion sans formation de cristal) en ions phosphate, magnésium et ammonium, telles que définies par le pétitionnaire permet-il de réduire le risque de nouvelle survenue de calculs de struvite ?*

Après une phase de dissolution réussie, la prévention de la récurrence nécessite une composition urinaire telle :

- qu'il ne se forme pas de nouveaux cristaux ;
- que les cristaux éventuellement encore présents s'agrègent le moins possible et soient éliminés par la vidange vésicale.

Ce sont par définition les caractéristiques de la zone de saturation métastable (Bartges *et al.*, 1999).

Dans le cas particulier des PAM, cela impose seulement de rester en deçà du seuil de formation (RSS de 2,5) sans forcément coller au seuil de solubilité (RSS de 1), ce qui était recherché pour assurer la dissolution.

Les publications citées précédemment viennent étayer l'hypothèse selon laquelle il est nécessaire, pour éviter la formation de cristaux, et donc la récurrence, de s'éloigner de la zone de sursaturation des urines mesurée par le RSS ou l'APR (Markwell, 1999 ; Bartges et Kirk, 2004 ; Tournier et Biourge, 2008 ; Tournier *et al.*, 2008 ; Van Hoek *et al.*, 2009 ; Buckley *et al.*, 2011 ; Bartges *et al.*, 2013). Par exemple, avec un RSS de 7,3, les cristaux ne font que croître (Van Hoek *et al.*, 2009). D'après Bartges *et al.* (1999), il convient d'obtenir un RSS ou un APR inférieur à 2,5 pour se situer dans la zone de métastabilisation des urines.

**En conclusion**, le dossier démontre de façon satisfaisante qu'un aliment entraînant la sous-saturation ou la métastabilisation des urines en ions phosphate, magnésium et ammonium, appréciées par une mesure du RSS ou de l'APR des PAM inférieure à 2,5, permet de réduire le risque de nouvelle survenue de cristaux et de calculs de PAM (struvite).

La valeur effective du RSS ou de l'APR des urines des animaux ayant consommé l'aliment doit pouvoir être mise à la disposition de l'administration, à sa demande par le fabricant qui commercialise cet aliment à objectif nutritionnel particulier.

- **Question 2:** *Un aliment avec des propriétés d'acidification de l'urine, permettant un pH urinaire  $\leq 6,5$  et une teneur en magnésium inférieure à 1,8 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité permet-il de réduire le risque de nouvelle survenue de calculs de struvite ?*

L'argumentaire présenté antérieurement reste valide.

Le pH des urines est un facteur important du maintien en solution des matières minérales en modifiant la valence et l'activité des ions. Un pH urinaire  $\leq 6,5$  augmente la part du phosphate diacide, très soluble, au détriment des autres formes qui le sont moins. Cependant ce paramètre n'est pas une garantie absolue. Lors d'une enquête faite sur 110 chats présentés à la consultation d'urologie de l'ENVA entre 1999 et 2000, 30% des chats ayant des calculs (dont plus de 50% de PAM) consommaient des aliments acidifiants (Vedrenne *et al.*, 2003). Cela souligne que le contrôle du pH ne peut en aucune façon constituer une garantie suffisante et exclusive.

Il en est de même pour l'apport alimentaire en magnésium (Mg) dont le taux dans l'aliment, n'est pas un facteur clé, sans pour autant devoir être complètement négligé. La mention d'une teneur modérée en magnésium devrait être conservée.

Aussi peut-on considérer qu'avec un pH urinaire induit  $\leq 6,5$ , un apport de magnésium  $\leq 0,2\%$  de la MS (soit  $\leq 1,8$  g/kg d'aliment complet) pourra satisfaire les besoins nutritionnels du Chat en magnésium, tout en limitant l'excrétion urinaire de cet élément et permettre le maintien en solution des PAM. Il convient cependant de garder en mémoire que cette garantie reste beaucoup moins fiable que celle apportée par un RSS ou un APR inférieur à 2,5. Ce sont très probablement les variations (généralement non mesurées en pratique) du RSS ou de l'APR qui expliquent la survenue de récurrences malgré la distribution d'aliments acidifiants dont le pH urinaire prévisionnel a pu être calculé et le taux de magnésium contrôlé.

**En conclusion**, le dossier ne démontre pas qu'un pH urinaire  $\leq 6,5$  peut à lui seul, même avec un taux de magnésium réduit à moins de 1,8 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité, garantir de façon certaine l'absence de risque de nouvelle survenue de calculs de phosphate ammoniacomagnésien (PAM ou struvite).

- **Question 3:** *La combinaison de ces deux exigences (aliment avec des propriétés permettant une sous-saturation ou une métastabilisation et une acidification des urines et ayant une teneur en magnésium inférieure à 1,8 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité) permet-elle de réduire de nouvelle survenue de calculs de struvite ?*

Compte tenu de ce qui a été décrit la combinaison de ces deux exigences (aliment avec des propriétés permettant une sous-saturation et une acidification des urines et ayant une teneur en magnésium inférieure à 1,8 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité) permet de dissoudre les calculs de struvite de façon quasi-certaine.

**En conclusion**, le dossier démontre de façon satisfaisante qu'un aliment combinant les deux exigences suivantes, à savoir :

- 1) une sous-saturation ou une métastabilisation des urines en ions phosphate, magnésium et ammonium appréciée au travers de la mesure du RSS ou de l'APR des phosphates ammoniacomagnésien et conduisant à une valeur inférieure à 2,5,
- 2) un pH urinaire  $\leq 6,5$  et un taux de magnésium réduit à moins de 1,8 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité,

permet le maintien en solution des ions phosphate, ammonium et magnésium et contribue ainsi à prévenir façon quasi-certaine le risque de nouvelle survenue de cristaux et calculs de PAM (struvite) dans la mesure où la première exigence a été démontrée.

Il convient de souligner que la première exigence est essentielle et doit être retenue sans autre alternative. L'ajout du pH prévisionnel des urines et de la teneur en magnésium n'est pas essentiel, mais constitue une information complémentaire utile pour le vétérinaire prescripteur.

Les valeurs effectives du pH urinaire et du RSS ou de l'APR des urines des animaux ayant consommé l'aliment doivent pouvoir être mises à la disposition de l'administration, à sa demande par le fabricant qui commercialise cet aliment à objectif nutritionnel particulier.

### 3.3. Conclusion du CES ALAN

Le dossier fourni par le pétitionnaire rapporte de façon assez complète les données publiées relatives aux conditions qui président à la formation ou à la dissolution des calculs de PAM (struvite). Il s'appuie pour ce faire sur un nombre important d'articles scientifiques et notamment sur de nombreuses données expérimentales obtenues sur les espèces cibles.

Le dossier démontre de façon satisfaisante qu'un aliment :

- induisant une sous-saturation en ions phosphate, magnésium et ammonium conduisant à une valeur du RSS ou de l'APR des PAM inférieure ou voisine de 1 permet une dissolution des cristaux et calculs de PAM (struvite) ;
- éloignant les urines de la zone de sursaturation en ions phosphate, magnésium et ammonium conduisant à une valeur du RSS ou de l'APR des PAM inférieure à 2,5 permet de réduire le risque de nouvelle survenue de cristaux et de calculs de PAM (struvite).

Pour les deux ONP, cette « caractéristique nutritionnelle » est essentielle et doit être retenue sans autre alternative. La valeur effective du RSS ou de l'APR des urines des animaux ayant consommé de l'aliment doit pouvoir être mise à la disposition de l'administration, à sa demande par le fabricant de cet aliment à objectif nutritionnel particulier.

Pour les deux ONP, le dossier ne démontre pas qu'un pH urinaire  $\leq$  à 6,5 peut à lui seul, même avec un taux de magnésium réduit à moins de 1,8 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité, garantir de façon certaine la dissolution des calculs de phosphate ammoniaco-magnésien (PAM ou struvite) et la réduction du risque de nouvelle survenue de cristaux et de calculs de PAM (struvite). L'ajout du pH prévisionnel des urines et de la teneur en magnésium n'est pas essentiel, mais constitue une information complémentaire utile pour le vétérinaire prescripteur.

## 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 relatives à une demande d'avis sur une modification des annexes de la directive 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 concernant les objectifs nutritionnels particuliers « dissolution des calculs de struvite » et « réduction de la formation récidivante de calculs de struvite » chez les chiens et chats.

Marc Mortureux

### MOTS-CLES

Directive 2008/38/CE, objectif nutritionnel particulier, Chien, Chat, calculs, struvite, aliment diététique

### BIBLIOGRAPHIE

Burns JR., Finlayson B (1982) Solubility product of magnesium ammonium phosphate hexahydrate at various temperatures. *Journal of Urology*, 128: 426-428.

Robertson W.G., Jones J.S., Heaton M.A., Stevenson A.E., Markwell P.J. (2002) Predicting the crystallization potential of urine from cats and dogs with respect to calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate (struvite). *J. Nutr.*, 2002 June ; 132(6) : 1637S-1641S

Vedrenne N., Cotard JP., Paragon B.-M. (2003) L'urolithiase féline : actualité épidémiologique. *Le Point Vétérinaire*, 232 : 2-6