

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 6 janvier 2015

## **AVIS**

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

relatif à une demande d'ajout à l'annexe I de la directive 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 de l'objectif nutritionnel particulier

**« soutien des chiens et des chats faisant face à des réactions au stress,  
ce qui réduira les comportements associés »**

---

*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 17 Juin 2014 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis sur l'ajout à l'annexe I de la directive 2008/38/CE de l'objectif nutritionnel particulier « *soutien des chiens et des chats faisant face à des réactions au stress, ce qui réduira les comportements associés* ».

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

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 vise à créer un nouvel objectif nutritionnel particulier intitulé « *soutien des chiens et des chats faisant face à des réactions au stress, ce qui réduira les comportements associés* » (« *support dogs and cats coping with stressful situations, which will lead to the reduction of associated behaviour* »).

La rédaction de l'ONP proposée par le pétitionnaire est la suivante :

Objectif nutritionnel particulier	Caractéristiques nutritionnelles essentielles	Espèce ou catégorie d'animaux	Déclarations d'étiquetage	Durée d'utilisation recommandée	Autres indications
Soutien des chiens et des chats faisant face à des réactions au stress, ce qui réduira les comportements associés	Minimum 15 mg/kg de poids corporel d'un hydrolysat trypsique de caséine bovine  ou  1 à 3 g/kg d'aliment complet à 12% d'humidité	Chiens  et  Chats	Teneur en hydrolysat de caséine bovine	Au départ, jusqu'à deux mois	Il est recommandé de demander l'avis d'un vétérinaire ou d'un nutritionniste animal avant utilisation ou avant prolongation de la durée d'utilisation

Une première demande d'autorisation de cet ONP avait été déposée par une première société. Elle avait fait l'objet de l'avis Anses 2012-SA-0167 qui considérait que le produit devait être catégorisé comme médicament par présentation. Le CMDV Borderline Working Group (comité en charge de l'évaluation, au niveau européen, des produits frontières au regard du statut comme médicament vétérinaire) avait rendu un avis similaire le 6 juillet 2012.

Ce produit a été racheté par une autre société qui présente une nouvelle version du dossier, tenant compte des observations issues des différentes évaluations. Ce nouveau dossier est soumis à l'Anses pour évaluation.

La DGCCRF précise que, 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'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 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 la question suivante : le dossier démontre-t-il de manière satisfaisante qu'un apport de 1-3 g d'un hydrolysate de caséine bovine par kg d'aliment complet conduit à une réduction des comportements associés au stress chez les chiens et les chats faisant face à une réaction au stress ?

Par ailleurs, si l'Agence l'estime nécessaire, elle pourra émettre toute recommandation qu'elle juge souhaitable sur les caractéristiques des aliments pour animaux destinées à répondre à cet ONP.

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

Il est par ailleurs demandé à l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) de statuer, au niveau national, sur la catégorisation en tant que médicament vétérinaire du produit des laboratoires VETOQUINOL, dans sa présentation actuelle, en relation avec l'inscription du nouvel objectif nutritionnel particulier. Afin de répondre à la saisine actuelle l'analyse a été reprise en ne tenant compte que du dossier de 2014 déposé par les laboratoires Vétoquinol.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale » (ALAN) réuni les 7 octobre, 18 novembre et 9 décembre 2014. Elle s'est appuyée sur l'audition d'un expert le 7 octobre 2014, puis sur le rapport de trois experts du CES. L'expertise effectuée par les rapporteurs a consisté à répondre aux questions posées en tenant compte du dossier scientifique fourni.

L'ANMV a par ailleurs élaboré son rapport sur la catégorisation du produit au regard de la réglementation sur les médicaments vétérinaires. L'analyse du dossier a été effectuée par l'unité surveillance du marché et le service 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 18 novembre 2014.

L'analyse et les conclusions du CES ALAN ont été discutées le 18 novembre et validées le 7 décembre 2014.

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. Rappels sur la saisine 2012-SA-0167**

Le premier dossier, présenté en 2012 et objet de la saisine 2012-SA-0167, portait sur un hydrolysate trypsique de caséine bovine (HTCB) contenant au moins 1,8 % d' $\alpha$ -casozépine avec une dose minimale de 15 mg/kg de poids corporel. Le libellé de l'ONP proposé était « *atténuation des réactions au stress* ».

Dans son avis du 7 décembre 2012 relatif à l'évaluation de ce dossier, l'Anses concluait, pour l'analyse scientifique, que :

- « *l'alpha-casozépine contenue dans l'hydrolysate trypsique de caséine bovine possède une activité sur les récepteurs GABA de type A, 10 000 fois inférieure à celle du diazépam ;*
- *les essais cliniques présentés montrent des propriétés anxiolytiques chez le Rat, une efficacité sur des troubles liés au stress chez certaines personnes et une efficacité sur certains troubles d'origine purement émotionnelle chez le Chien. Chez le Chat, une efficacité sur les manifestations de l'anxiété suggérée par l'essai présenté doit être confirmée par d'autres études.* »

D'un point de vue réglementaire, l'Anses concluait que « *le produit en cause devrait être considéré comme un médicament vétérinaire par présentation* ».

### 3.2. Analyse du nouveau dossier

Le nouveau dossier objet de la présente saisine s'appuie sur 52 références portant sur :

- les apports nutritionnels (Chien, Chat) ;
- le stress et ses conséquences physiopathologiques (Homme, Chien, bovins, Chat), ainsi que l'incidence des troubles du comportement chez le Chien ;
- la méthodologie sur un test d'évaluation du comportement ;
- l' $\alpha$ -casozépine (chez l'Homme, le Rat, le Chien, le Chat, le Poney) notamment des études comparant les effets de l' $\alpha$ -casozépine avec ceux de médicaments (diazépam, sélégiline) ;
- l'effet de certains nutriments sur le comportement chez l'Homme, le Chien, le Rat.

Cette bibliographie comprend les principales références du précédent dossier, notamment les articles relatifs à des essais d'efficacité de l' $\alpha$ -casozépine, un décapeptide ayant une affinité pour les récepteurs GABA-adrénergiques, issu du lait, par hydrolyse  $\alpha$ -S1 trypsique de la caséine bovine. Ces essais ont été conduits chez l'Homme, le Rat, le Chien, le Chat et le Poney.

Dans le nouveau dossier, le pétitionnaire a retiré dans le texte toute mention à l' $\alpha$ -casozépine et ne parle plus que d'« hydrolysate trypsique de caséine bovine », sans autre précision. Bien que le nom n'apparaisse plus, la spécificité du produit proposé tient toujours à la présence du décapeptide issu de l'hydrolyse  $\alpha$ -S1 trypsique de la caséine bovine, dénommé  $\alpha$ -casozépine, au taux minimal de 1,8 % comme le démontre la littérature.

De plus, le pétitionnaire a ajouté six publications étudiant l'effet de différents autres nutriments sur le comportement, ces publications tendant à montrer que l'HTCB s'apparente à un aliment

### 3.3. Réponses aux questions posées

#### 3.3.1. Question 1 sur « l'adéquation des preuves fournies par le demandeur pour démontrer l'efficacité des caractéristiques nutritionnelles au regard de l'objectif nutritionnel particulier recherché » et « l'absence d'effets négatifs sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien-être des animaux ».

Les éléments scientifiques apportés dans le nouveau dossier (pour une large part déjà présentés dans le précédent dossier) fournissent des éléments de preuves pour démontrer qu'un apport minimal par voie orale de 15 mg/kg de poids corporel d'un HTCB élaboré dans les conditions strictes rappelées par le pétitionnaire (avec une concentration minimale de 1,8% d' $\alpha$ -casozépine – un élément sur lequel le pétitionnaire ne revient pas) permet de « soutenir des chiens et des chats faisant face à des réactions au stress ». Cependant, le pétitionnaire ne mentionne plus :

- l' $\alpha$ -casozépine, qui a démontré ses propriétés calmantes (Miclo, 2001),
- la concentration minimale efficace de 1,8 % d' $\alpha$ -casozépine.

Dans ce nouveau dossier, toute référence à une action de l' $\alpha$ -casozépine en lien avec les récepteurs GABA de type A et les études comparant l'effet de l' $\alpha$ -casozépine avec ceux de médicaments connus pour leurs effets psychotropes (séléginine chez le Chien, diazépam chez le Rat) ont disparu. Ces études restent néanmoins présentes dans la bibliographie.

Le dossier ne mentionne pas non plus d'autres peptides bioactifs issus des protéines du lait (Shah, 2000), qui peuvent également soutenir directement (Hou, Suzuki *et al.* 2011; Mizushige, Sawashi *et al.* 2013; Yamada, Mizushige *et al.* 2014) ou indirectement (Hernandez-Ledesma, del Mar Contreras *et al.* 2011; Malinowski, Klempt *et al.* 2014) un animal soumis au stress.

Le pétitionnaire tente de justifier, dans le présent dossier, un lien nutritionnel entre le stress et l'apport d'un HTCB. Il a construit et décrit un cercle vicieux dans lequel le stress induirait des perturbations de la motricité digestive et des sécrétions pancréatiques, notamment une réduction de la sécrétion de trypsine, d'où une malnutrition protéique. Cette malnutrition altérerait le comportement des animaux, d'où l'installation du cercle vicieux.

Pour valider ce mécanisme, le pétitionnaire cite les travaux de (Thompson, Richelson *et al.* 1983) qui ont suivi les sécrétions trypsique et gastriques, ainsi que la vidange gastrique, chez neuf hommes soumis à un stress réitéré, en l'occurrence l'immersion répétée d'une main dans de l'eau froide. Il a été observé un retard de la vidange gastrique et l'apparition d'un cycle bi-phasique des sécrétions gastriques et pancréatiques, dont l'impact sur l'efficacité digestive n'a cependant pas été mesuré. Cette étude, qui ne concerne ni le Chien ni le Chat, ne démontre pas le cercle vicieux décrit par le pétitionnaire.

Il convient en outre de noter que l'association entre stress et troubles digestifs n'est pas systématique. Ainsi, les comptes rendus de deux essais cliniques conduits avec le produit chez le Chien et le Chat (Beata, Beaumont-Graff *et al.* 2007a; Beata, Beaumont-Graff *et al.* 2007b) indiquent que l'HTCB a contribué à la réduction des désordres comportementaux liés au stress, sans qu'aucun signe digestif ne soit rapporté dans les études. Aucun des bénéfices rapportés n'a donc été relié à une modification siégeant au niveau digestif. De plus, chez les carnivores, l'activité enzymatique, notamment protéolytique pancréatique, est très largement en surcapacité. Par conséquent, il semble peu probable (et cela n'a jamais été démontré) qu'une maldigestion des protéines par déficit trypsique puisse être liée à un état de stress chez le Chien et le Chat comme le décrit le présent dossier.

Enfin, le dossier du pétitionnaire précise clairement que l'activité trypsique résiduelle du produit est contrôlée et doit être nulle. Par conséquent, le produit ne peut agir en améliorant la digestibilité trypsique des protéines alimentaires. Il ne peut contribuer à un apport protéique car 15 mg/kg d'HTCB sont négligeables par rapport aux besoins en protéines brutes d'un chien et d'un chat.

#### Réponse à la question 1

Les éléments fournis par le pétitionnaire sont basés sur le dossier présenté en 2012, complété par quelques références récentes sur les effets du Zylkène. Or, dans ce premier dossier comme dans les publications récentes (Kato, Miyaji *et al.* 2012), la démonstration d'efficacité est liée à une teneur de l'HTCB élaboré dans les conditions strictes et ayant une concentration minimale de 1,8% d' $\alpha$ -casozépine, peptide pour lequel des propriétés calmantes ont été démontrées. Toute référence à l' $\alpha$ -casozépine à une teneur minimale garantie ayant été retirée, sans faire davantage référence à d'autres peptides bioactifs, les effets revendiqués ne peuvent être acceptés.

Le nouveau dossier décrit un mécanisme liant stress, troubles digestifs et déficit en HTCB qui justifierait l'intérêt nutritionnel de l'HTCB, mais n'en apporte pas les preuves scientifiques.

Par conséquent, le demandeur ne démontre pas l'efficacité des caractéristiques nutritionnelles décrites au regard de l'objectif nutritionnel particulier recherché

Sur l'absence d'effet négatif sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien être, l'ensemble des publications citées montre clairement l'absence d'effet délétère de l'HTCB sur la santé ou le bien être des animaux, ce produit étant par ailleurs un dérivé du lait. L'environnement n'est en revanche pas mentionné dans le dossier. Même si on peut s'attendre à une absence d'effet sur l'environnement, le dossier du pétitionnaire doit le mentionner.

**3.3.2.Question 2 : « le dossier démontre-t-il de manière satisfaisante qu'un apport de 1 à 3 g d'HTCB par kg d'aliment complet conduit à une réduction des comportements associés au stress chez les chiens et les chats faisant face à une réaction au stress ? »**

La suppression d'une teneur minimale garantie en  $\alpha$ -casozépine dans l'HTCB, ou de tout autre peptide bio-actif rend la démonstration impossible. Le dossier ne démontre donc pas de manière satisfaisante qu'un apport de 1 à 3 g d'HTCB par kg d'aliment complet conduit à une réduction des comportements associés au stress chez les chiens et les chats faisant face à une réaction au stress

### 3.4. Conclusions et recommandations du CES ALAN

Toute référence à l' $\alpha$ -casozépine à une teneur minimale garantie a été retirée, sans mentionner d'éventuels autres peptides bio-actifs. De plus, le nouveau dossier décrit un mécanisme liant stress, troubles digestifs et déficit en HTCB qui justifierait l'intérêt nutritionnel de l'HTCB, mais n'en apporte pas les preuves scientifiques. Par conséquent, le demandeur ne démontre pas l'efficacité des caractéristiques nutritionnelles au regard de l'objectif nutritionnel particulier recherché

Le dossier présenté par le pétitionnaire ne permet pas de montrer que l'apport de 1-3 g de HTCB/kg d'aliment complet d'un hydrolysate tryptique de caséine bovine garantit un « soutien des chats et chiens faisant face à des réactions au stress, ce qui réduira les comportements associés », dans la mesure où la suppression d'une teneur minimale garantie en  $\alpha$ -casozépine dans l'HTCB, ou de tout autre peptide bio-actif rend la démonstration impossible.

## 4. ANALYSE ET CONCLUSIONS DE L'ANMV

### 4.1. Le produit expertisé peut-il être considéré comme un médicament vétérinaire ?

Selon l'article 1<sup>er</sup> de la directive 2001/82/CEE du 6 novembre 2001 modifiée<sup>1</sup>, dans sa rédaction issue de la directive 2004/28/CE du 31 mars 2004, « on entend par médicament vétérinaire » :

*a) toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ; ou*

*b) toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical. »*

La définition du médicament vétérinaire reprise par le Code de la santé publique aux articles L.5111-1 et L.5141-1 comporte deux notions. Un produit peut être qualifié de médicament :

- ✓ soit en considération de la **présentation** qui en est faite ;
- ✓ soit sur la base de son action sur les **fonctions** physiologiques.

Ces deux notions alternatives de la définition du médicament ont été confirmées par la jurisprudence communautaire et française. Les deux aspects sont donc étudiés.

---

<sup>1</sup> Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, modifiée en dernier lieu par le règlement (CE) n° 596/2009 du Parlement et du Conseil du 18 juin 2009.

#### 4.1.1. Le produit en cause est-il un médicament vétérinaire par présentation ?

L'allégation utilisée pour définir le nouvel objectif nutritionnel particulier revendiqué est la suivante : « soutien des chiens et chats faisant face à des réactions au stress, ce qui réduira les comportements associés ».

C'est cette allégation qui présente le produit.

Il est à noter que l'« atténuation des réactions au stress » est une allégation déjà inscrite à la directive 2008/38/CE pour les porcs et les équidés.

##### a) Le produit est-il présenté comme ayant des propriétés curatives ou préventives ?

Le produit en cause est-il présenté comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies des chiens et des chats au regard de l'allégation « soutien des chiens et chats faisant face à des réactions au stress, ce qui réduira les comportements associés » ?

En première analyse, plusieurs raisons nous conduisent à une réponse négative :

- ✓ le mot traitement n'apparaît pas dans l'allégation revendiquée pour le produit en cause.
- ✓ le stress en lui-même n'est pas une maladie. En effet, celui-ci peut-être défini comme une pression (ou contrainte) environnementale qui déclenche une réaction des individus et les force à s'adapter au contexte ou bien encore à un état qui survient lorsqu'il y a déséquilibre entre la perception qu'un sujet a des contraintes que lui impose son environnement et la perception qu'il a de ses propres ressources pour y faire face. Les pathologies du « trouble de l'adaptation » ou encore de « troubles anxieux » notamment représentent des troubles de la santé mentale face à un stress trop fort ou prolongé mais le stress intrinsèquement ne constitue pas une pathologie.
- ✓ les indications des médicaments vétérinaires enregistrés en France ou en Europe dans les troubles de l'anxiété ont une formulation très éloignée de ce libellé et ne mentionnent pas le terme « stress ».

##### b) Le produit est-il perçu comme ayant de telles propriétés ?

Il faut **ensuite** apprécier quelle peut être la **perception** du produit en cause **par un consommateur moyennement avisé**.

La **forme de l'aliment est définie** par l'article 3, paragraphe u) du règlement (CE) n° 767/2009 précité comme « *la forme, l'aspect ou l'emballage de l'aliment pour animaux et les matériaux d'emballage utilisés pour celui-ci, ainsi que la façon dont il est présenté et le cadre dans lequel il est disposé.* »

La **forme physique** du produit en cause est un des éléments à prendre en compte. Dans le cas présent, le produit est présenté sous forme de gélules (en flacon ou en boîte de blisters). La présentation du produit en gélules (Blister ou Flacon) peut contribuer à suggérer pour l'utilisateur qu'il s'agit d'un médicament.

Selon le rapport de la Cour de cassation précité, « *la CJCE a précisé qu'il fallait tenir compte de l'attitude du consommateur moyennement avisé auquel la forme donnée à un produit pourrait inspirer une confiance particulière, du type de celle qu'inspirent normalement les médicaments compte tenu des garanties qui entourent leur fabrication comme leur commercialisation (CJCE, 15 novembre 2007, Commission des Communautés européennes c. République fédérale d'Allemagne, affaire n° C-319/05, Recueil de jurisprudence 2007, p. I-9811, § 47).*

Elle a par ailleurs rappelé dans le même arrêt (p. I-9811, § 52) que, selon une jurisprudence constante, **la forme extérieure donnée à un produit ne saurait**, bien qu'elle constitue un indice sérieux de l'intention du vendeur ou du fabricant de la commercialiser en tant que médicament, **constituer un indice exclusif et déterminant** sous peine d'englober certains produits d'alimentation traditionnellement présentés sous des formes analogues à celles des médicaments (par exemple, la présentation sous forme de gélules ne suffit pas à elle seule).

Faisant application de ces règles, la chambre criminelle a rendu de nombreuses décisions sur cette notion, et notamment plusieurs décisions récentes aux termes desquelles il appartient au juge de rechercher si les produits sont présentés comme possédant des propriétés curatives et préventives à l'égard des maladies humaines. » (plusieurs arrêts du 5 mai 2009 et un arrêt du 19 mai 2009).

#### c) Conclusion

Le produit n'étant pas présenté comme possédant des propriétés curatives et préventives à l'égard d'une maladie animale, la seule présentation sous forme de gélules ne nous semble pas déterminante pour retenir cette catégorisation au regard de la multiplication de compléments alimentaires mis sur le marché sous cette forme ou sous forme de comprimés.

Nous concluons que le produit ne doit pas être considéré comme un médicament du fait de sa présentation actuelle dans le dossier.

#### 4.1.2. Le produit en cause est-il un médicament vétérinaire par fonction ?

Selon le rapport annuel 2011 de la Cour de cassation précité, « il convient de remarquer que, à la différence de la notion de médicament par présentation qui a donné lieu à une interprétation extensive de la part de la CJCE ayant pour objectif de préserver les consommateurs des produits qui n'auraient pas l'efficacité qu'ils seraient en droit d'attendre, **la notion de médicament par fonction est interprétée de façon restrictive**, afin de concilier l'objectif de protection de la santé publique avec le principe de libre circulation des marchandises. »

C'est ainsi, poursuit la Cour de cassation, que « la CJCE rappelle avec constance que, pour décider si un produit relève de la définition du médicament par fonction, les autorités nationales, agissant sous le contrôle du juge, doivent se prononcer au cas par cas, en tenant compte de l'ensemble des caractéristiques du produit, dont notamment sa composition, ses propriétés pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques telles qu'elles peuvent être établies en l'état actuel de la connaissance scientifique, ses modalités d'emploi, l'ampleur de sa diffusion, la connaissance qu'en ont les consommateurs et les risques que peut entraîner son utilisation »

Si on procède à l'**analyse concrète** du produit en cause selon les différents critères, il ressort, à **partir de l'analyse du dossier**, les éléments suivants :

- ✓ composition du produit : le produit est à base de caséine bovine trypsine hydrolysée. Il s'agit d'un hydrolysate de protéine de lait.
- ✓ propriétés pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques permettant d'apprécier si le produit est capable de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques de manière significative. D'après le dossier, l'apport en caséine bovine trypsine hydrolysée permettrait de combler une carence existant en cas de stress et d'agir en aidant à la digestion des protéines.
- ✓ modalités d'emploi : la durée d'utilisation est spécifiée jusqu'à 2 mois ;
- ✓ ampleur de sa diffusion : pas d'information dans le dossier

- ✓ connaissance qu'en ont les consommateurs : ce point ne peut être évalué pour le produit tel que nouvellement présenté mais il convient de prendre en compte le fait que ce produit est commercialisé sous le même nom depuis plusieurs années. En effet, si le demandeur s'est attaché à supprimer toute référence au caractère médicamenteux du produit : révision du libellé de l'objectif, modification de la dénomination du composé principal (caséine bovine trypsine hydrolysée au lieu de casozépine), disparition de la revendication d'une action sur les récepteurs GABA, malgré tout, ces éléments ont été présentés au consommateur pendant une période importante.
- ✓ risques que peut entraîner son utilisation pour la santé : le pétitionnaire signale que le produit est dépourvu d'effet secondaire.

Au total, compte tenu de l'ensemble de ses caractéristiques, le produit en cause ne nous paraît pas relever de la définition du médicament vétérinaire par fonction.

#### **4.2. Conclusions et recommandations de l'ANMV**

Si l'on compare le dossier antérieur à l'actuel, on peut souligner le fait que le demandeur s'est attaché à supprimer toute référence au caractère médicamenteux du produit. Toutefois, il peut être signalé que le ZYLKENE est connu et est commercialisé mondialement depuis plusieurs années et que, par conséquent, les références médicamenteuses précitées ont été largement diffusées.

En conclusion, malgré cette dernière remarque, en ne tenant compte que des éléments fournis dans le dossier 2014 par les laboratoires Vétoquinol, il n'y a pas lieu de considérer le produit comme un médicament vétérinaire que cela soit par présentation ou par fonction. Toutefois, l'ANMV recommande que le produit soit commercialisé sous une autre dénomination afin d'éviter toute confusion chez le consommateur.

### **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 et donne un avis défavorable au dossier visant à créer un nouvel objectif nutritionnel particulier intitulé « *soutien des chiens et des chats faisant face à des réactions au stress, ce qui réduira les comportements associés* », le demandeur ne démontrant pas l'efficacité des caractéristiques nutritionnelles au regard de l'objectif nutritionnel particulier recherché.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande en outre que le pétitionnaire envisage à l'avenir une autre dénomination pour ce produit, afin d'éviter toute confusion chez le consommateur vis-à-vis du ZYLKENE, dont les références médicamenteuses ont été largement diffusées.

Marc Mortureux

## MOTS-CLES

Directive 2008/38/CE, objectif nutritionnel particulier, Chien, Chat, stress, caséine bovine hydrolysée avec de la trypsine

## BIBLIOGRAPHIE

Beata C, Beaumont-Graff E, Coll V, Cordel J, Marion M, Massal N, Marlois N, Tauzin J (2007a) Effect of alpha-casozepine (Zylkene) on anxiety in cats. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research* **2**(2), 40-46. [In English]

Beata C, Beaumont-Graff E, Diaz C, Marion M, Massal N, Marlois N, Muller G, Lefranc C (2007b) Effects of alpha-casozepine (Zylkene) versus selegiline hydrochloride (Selgian, Anipryl) on anxiety disorders in dogs. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research* **2**(5), 175-183. [In English]

Hernandez-Ledesma B, del Mar Contreras M, Recio I (2011) Antihypertensive peptides: production, bioavailability and incorporation into foods. *Adv Colloid Interface Sci* **165**(1), 23-35. [In eng]

Hou IC, Suzuki C, *et al.* (2011) beta-Lactotensin derived from bovine beta-lactoglobulin exhibits anxiolytic-like activity as an agonist for neurotensin NTS(2) receptor via activation of dopamine D(1) receptor in mice. *J Neurochem* **119**(4), 785-90. [In eng]

Kato M, Miyaji K, Ohtani N, Ohta M (2012) Effects of prescription diet on dealing with stressful situations and performance of anxiety-related behaviors in privately owned anxious dogs. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research* **7**(1), 21-26. [In English]

Malinowski J, Klempt M, Clawin-Radecker I, Lorenzen PC, Meisel H (2014) Identification of a NFkappaB inhibitory peptide from tryptic beta-casein hydrolysate. *Food Chem* **165**, 129-33. [In eng]

Mizushige T, Sawashi Y, Yamada A, Kanamoto R, Ohinata K (2013) Characterization of Tyr-Leu-Gly, a novel anxiolytic-like peptide released from bovine alphaS-casein. *FASEB J* **27**(7), 2911-7. [In eng]

Thompson DG, Richelson E, Malagelada JR (1983) Perturbation of upper gastrointestinal function by cold stress. *Gut* **24**(4), 277-283. [In English]

Yamada A, Mizushige T, Kanamoto R, Ohinata K (2014) Identification of novel beta-lactoglobulin-derived peptides, wheylin-1 and -2, having anxiolytic-like activity in mice. *Mol Nutr Food Res* **58**(2), 353-8. [In eng]