

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 11 avril 2022

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

relatif à une « demande de modification de la partie B de l'annexe du règlement (UE) 2020/354 de la Commission du 4 mars 2020 établissant une liste de destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers et abrogeant la directive 2008/38/CE, visant la modification de l'objectif nutritionnel particulier 'Soutien dans les situations de stress, ce qui entraînera une diminution du comportement associé' »

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 10 septembre 2021 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 et abrogeant la directive 2008/38/CE, visant la modification de l'objectif nutritionnel particulier « Soutien dans les situations de stress, ce qui entraînera une diminution du comportement associé ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le règlement (CE) n° 767/2009 du Parlement européen et du Conseil du 13 juillet 2009¹ concernant la mise sur le marché et l'utilisation des aliments pour animaux prévoit, dans son chapitre 3, la mise sur le marché de types spécifiques d'aliments pour animaux, dont les aliments visant un objectif nutritionnel particulier (ONP). Un ONP est défini à l'article 3 comme « *un objectif qui consiste à satisfaire les besoins nutritionnels spécifiques d'animaux dont le processus d'assimilation, le processus d'absorption ou le métabolisme est ou risque d'être perturbé temporairement ou de manière irréversible et qui, de ce fait, peuvent tirer des bénéfices de l'ingestion d'aliments pour animaux appropriés à leur état* ». Cet article 3 définit un « *aliment pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers* » comme « *un aliment pour animaux capable de répondre à un objectif nutritionnel particulier du fait de sa composition particulière ou de son procédé de fabrication particulier, qui le distingue clairement des aliments pour animaux ordinaires.* ».

L'article 9 du chapitre 3 de ce règlement énonce que « *les aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers ne peuvent être commercialisés en tant que tels que si leur destination est incluse sur la liste établie conformément à l'article 10 et s'ils répondent aux caractéristiques nutritionnelles essentielles correspondant à l'objectif nutritionnel particulier qui figure sur cette liste* ». L'article 10, point 1, du même règlement, prévoit que « *la Commission peut mettre à jour la liste des destinations énoncées dans la directive 2008/38/CE en ajoutant ou en supprimant des destinations ou en ajoutant, supprimant ou modifiant les conditions associées à une destination donnée* ». Ces modifications peuvent être demandées par des pétitionnaires. L'article 10, point 2, indique que « *pour être recevable, la demande doit comporter un dossier démontrant que la composition spécifique de l'aliment pour animaux répond à l'objectif nutritionnel particulier auquel il est destiné et qu'il n'a pas d'effets négatifs sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien-être des animaux* ».

Le règlement (UE) 2020/354 de la Commission du 4 mars 2020 établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des ONP et abrogeant la directive 2008/38/CE prévoit l'établissement d'une liste positive des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers. Cette liste doit mentionner la destination précise, à savoir l'objectif nutritionnel particulier, les caractéristiques nutritionnelles essentielles, les déclarations d'étiquetage et, le cas échéant, les indications particulières d'étiquetage.

Le dossier du pétitionnaire vise à modifier l'ONP « Soutien dans les situations de stress, ce qui entraînera une diminution du comportement associé » (« *Support in stressful situations, which will lead to the reduction of associated behaviour* »), existant chez le chien. Le pétitionnaire souhaite élargir cet ONP aux chats : il propose dans son dossier des caractéristiques nutritionnelles essentielles adaptées pour les chats, ainsi que les conditions d'étiquetage, la durée d'utilisation recommandée et les autres dispositions associées.

“Current Part B of the Annex to Commission Regulation (EU) 2020/354

Particular nutritional purpose	Essential nutritional characteristics*	Species or category of animals	Labelling declarations	Recommended length of time	Other provisions
<i>Support in stressful situations which will lead to the reduction of associated behaviour</i>	<i>1-3 g trypsin-hydrolysed bovine casein per kg complete feed with a moisture content of 12%</i>	<i>Dogs</i>	<ul style="list-style-type: none"> <i>Trypsin-hydrolysed bovine casein</i> 	<i>Initially up to 2 months</i>	<ol style="list-style-type: none"> <i>They shall be placed on the market as complete feed.</i> <i>Indicate on the labelling: 'It is recommended that advice from a veterinarian be sought before use or before extending the period of use'</i>

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

Proposed amendment of Part B of the Annex to Commission Regulation (EU) 2020/354

Particular nutritional purpose	Essential nutritional characteristics*	Species or category of animals	Labelling declarations	Recommended length of time	Other provisions
Support in stressful situations which will lead to the reduction of associated behaviour	1-3 g trypsin-hydrolysed bovine casein per kg complete feed with a moisture content of 12%	Dogs	<ul style="list-style-type: none"> Trypsin-hydrolysed bovine casein 	Initially up to 2 months	1. They shall be placed on the market as complete feed** 2. Indicate on the labelling: 'It is recommended that advice from a veterinarian be sought before use or before extending the period of use'
	0,9 g trypsin-hydrolysed bovine casein per kg complete feed with a moisture content of 12% And 3 g total tryptophan per kg complete feed with a moisture content of 12%	Cats	<ul style="list-style-type: none"> Trypsin-hydrolysed bovine casein Tryptophan 		

* based on a diet with a dry matter energy density of 4000 kcal/kg calculated using the equation described in the FEDIAF Nutritional Guidelines, March 2019, p.48-50 (FEDIAF 2019). The values shall be adapted if the energy density deviates from the 4000 kcal.

**not to be labelled »

Conformément aux dispositions du règlement (CE) n°767/2009, la saisine ne porte pas sur une évaluation des caractéristiques nutritionnelles optimales pour répondre à l'objectif nutritionnel particulier, mais sur une appréciation des éléments fournis par le demandeur.

L'avis de l'Anses est donc exclusivement demandé sur l'adéquation des preuves fournies par le demandeur pour démontrer, d'une part, l'efficacité des caractéristiques nutritionnelles proposées au regard de l'objectif nutritionnel particulier recherché, d'autre part, l'absence d'effets négatifs sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien-être des animaux.

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

- 1) Le régime suivant : « 0,9 g de caséine bovine hydrolysée à la trypsine par kg d'aliment complet à 12% d'humidité et 3 g de tryptophane par kg d'aliment complet à 12% d'humidité » permet-il, pour les chats, un soutien dans les situations de stress et donc une diminution du comportement associé ?
- 2) La durée d'utilisation recommandée est-elle pertinente et adaptée à l'objectif nutritionnel particulier visé ?
- 3) Les autres dispositions prévues, relatives aux mentions d'étiquetage et au mode d'emploi, sont-elles pertinentes et adaptées à l'objectif nutritionnel particulier visé ?
- 4) La composition de l'aliment et les modalités d'emploi proposées sont-elles susceptibles d'avoir un effet négatif sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien-être des animaux ?

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

Dans le cas où l'Anses considérerait qu'un critère est pertinent pour répondre à l'objectif nutritionnel particulier, mais que le dossier ne démontre pas de manière adéquate que la valeur proposée permet de garantir l'efficacité de l'aliment pour répondre à cet objectif, ou en

l'absence de valeur proposée, il est demandé à l'Anses de proposer si possible une valeur alternative.

Par ailleurs, l'Anses peut, si elle l'estime nécessaire, émettre toute recommandation qu'elle juge souhaitable sur les caractéristiques des aliments pour animaux destinées à répondre à cet objectif nutritionnel. Ces recommandations devront cependant figurer dans l'avis de manière clairement séparée des réponses apportées aux questions de la saisine.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

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

L'expertise collective 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 18 janvier 2022. Le document « analyse et conclusions du CES » a été discuté et validé lors de la réunion du 15 mars 2022. L'expertise des deux rapporteurs s'est basée sur le dossier et la bibliographie fournis par le pétitionnaire, ainsi que sur quelques articles supplémentaires référencés dans le présent rapport et les anciens avis de l'Anses sur ce sujet.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ALAN

En préambule, le CES ALAN rappelle qu'il s'est précédemment prononcé sur trois demandes de créations d'ONP voisines (mais non identiques), les deux premières portant sur les effets de la casozépine (avis Anses du 7 décembre 2012², avis Anses du 6 janvier 2015³) et la troisième sur les effets de l' α -casozépine et du tryptophane (Trp) à dose supra nutritionnelle, chez le Chien et le Chat (avis Anses du 8 mars 2018⁴).

L'Anses a donné un avis défavorable aux deux premières demandes de création de nouveaux ONP « *atténuation des réactions au stress chez les chiens et chats* » (avis Anses du 7 décembre 2012) et « *soutien des chiens et des chats faisant face à des réactions au stress, ce qui réduira les comportements associés* » (avis Anses du 6 janvier 2015).

Dans l'avis de l'Anses du 7 décembre 2012 (Anses 2012), il avait été indiqué que « *le dossier du pétitionnaire permet de montrer que l'apport de 15 mg/kg/j d'hydrolysat trypsique de l' α 1-caséine contenant au moins 1,8 % d' α -casozépine permet de réduire les troubles émotionnels de chiens souffrant d'anxiété chronique* ». En outre, l'analyse scientifique du dossier avait permis de conclure que :

- « *l' α -casozépine contenue dans l'hydrolysat 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*

² <https://www.anses.fr/fr/system/files/ALAN2012sa0167.pdf>

³ <https://www.anses.fr/en/system/files/ALAN2014sa0151.pdf>

⁴ <https://www.anses.fr/fr/system/files/ALAN2017SA0078.pdf>

efficacité sur les manifestations de l'anxiété suggérée par l'essai présenté doit être confirmée par d'autres études. »

Dans l'avis de l'Anses du 6 janvier 2015 (Anses 2015), l'analyse du dossier avait conduit aux conclusions suivantes : « *Toute référence à l' α -casozépine à une teneur minimale garantie a été retirée, sans mentionner d'éventuels autres peptides bioactifs. De plus, le nouveau dossier décrit un mécanisme liant stress, troubles digestifs et déficit en hydrolysats tryptiques de caséine bovine (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 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 α -casozépine dans l'HTCB, ou de tout autre peptide bioactif rend la démonstration impossible. »

Dans l'avis de l'Anses du 8 mars 2018 (Anses 2018), le dossier visait à créer un nouvel ONP « *soutien du système neurobiologique pour les troubles liés au stress et à l'anxiété, y compris la cystite idiopathique féline* » chez les chiens et les chats, pour des aliments ayant les caractéristiques suivantes :

- « *pour le chien (pour un aliment complet à 12 % d'humidité, ayant une teneur énergétique de 4 000 kcal/kg de matière sèche - MS), l'aliment devait contenir :*
 - *un taux de Trp supérieur ou égal à 2,2 g/kg d'aliment complet ;*
 - *un hydrolysats de protéines de lait contenant au moins 1,8 % d' α -S1-caséine et représentant au moins 1,1 g/kg d'aliment complet ;*
- *pour le chat (pour un aliment complet à 12 % d'humidité, ayant une teneur énergétique de 4 000 kcal/kg de MS), l'aliment devait contenir :*
 - *un taux de Trp supérieur ou égal à 3,4 g/kg d'aliment complet ;*
 - *un hydrolysats de protéines de lait contenant au moins 1,8 % d' α -S1-caséine et représentant au moins 0,9 g/kg d'aliment complet. »*

Le produit objet de la saisine était présenté comme un aliment complet sous forme de croquettes. Pour le Chat, le CES ALAN avait conclu, sur la base de la seule publication alors d'intérêt fournie dans le dossier, Miyaji et al. (2015), que « *l'objectif de 'soutien des systèmes neurobiologiques pour les troubles liés au stress et à l'anxiété, y compris la cystite idiopathique féline' chez les chats n'est pas démontré. En particulier aucune étude n'a été réalisée chez des chats présentant des symptômes de cystite idiopathique féline* ». Concernant le statut réglementaire du produit, l'ANMV concluait que « *la présentation du produit n'entraîne pas de doute sur sa classification en tant qu'aliment et ne fait pas une référence directe à un médicament vétérinaire* ». Néanmoins, l'allégation portée fait référence à une action curative sur une maladie animale et l'ANMV avait indiqué qu'un « *aliment à ONP 'soutien de la fonction neurobiologique pour les troubles liés à l'anxiété' dont l'effet attendu serait de diminuer l'expression des signes d'anxiété et des troubles comportementaux, répondait à la définition d'un médicament par présentation* ».

Cependant, le règlement (UE) 2020/354 de la Commission du 4 mars 2020 établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers et abrogeant la directive 2008/38/CE (JOUE du 5 mars 2020) a retenu comme ONP, avec le numéro d'inscription 30, le libellé « *Soutien dans les situations de stress, ce qui entraînera une diminution du comportement associé* » pour le Chien, uniquement pour des aliments présentés sous forme d'aliments complets et contenant 1 à 3 g de caséine bovine hydrolysée à la trypsine par kg d'aliment complet à 12 % d'humidité (pour un aliment complet à 12 % d'humidité, ayant une valeur énergétique de 4 000 kcal/kg de MS).

La présente saisine a pour but de compléter cet ONP en ajoutant le Chat pour des aliments présentés sous forme d'aliments complets et contenant 0,9 g de caséine bovine hydrolysée à

la trypsine et 3 g de Trp par kg d'aliment complet à 12 % d'humidité ayant une valeur énergétique de 4 000 kcal/kg de MS.

3.1. Contexte scientifique

Ce contexte est majoritairement repris des avis cités ci-dessus. Les éléments en italiques sont repris de l'avis de l'Anses de 2018.

3.1.1. Stress, anxiété et système neurobiologique

3.1.1.1. Définitions

Selon l'avis Anses (2018), « *il existe de multiples définitions du stress, qui diffèrent parfois entre la terminologie conservée chez l'être humain et la terminologie largement acceptée en médecine vétérinaire. Dans le Larousse médical, on peut trouver : « état réactionnel de l'organisme soumis à une agression brusque ».*

Une agression déclenche une réaction immédiate (et une émotion nommée peur) du système nerveux végétatif (activation du système hypothalamo-sympathico-adrénergique conduisant à la libération de noradrénaline par l'hypothalamus et d'adrénaline par les glandes surrénales dans le sang). L'activation de l'hypothalamus entraîne une stimulation de l'adénohypophyse (ACTH - hormone adrénocorticotrophine), d'où une stimulation de la production de cortisol et d'aldostérone par le cortex surrénalien. Le cortisol active alors en retour deux zones du cerveau : le cortex cérébral pour qu'il réagisse au stimulus stressant (fuite, attaque, immobilisation...), et l'hippocampe qui va apaiser la réaction. Le cortisol permet également une libération de glucose et d'acides gras à partir des réserves de l'organisme pour répondre à une demande accentuée en énergie pour les muscles, le cœur, le cerveau... L'activation du système orthosympathique (adrénaline et noradrénaline) engendre notamment une tachycardie, une augmentation de la fréquence respiratoire, une vasodilatation musculaire et cérébrale, une augmentation du tonus musculaire, une vasoconstriction cutanée, une dilatation des bronchioles, une diminution de l'activité intestinale et de la diurèse, la conversion rapide du glycogène hépatique en glucose, une augmentation de la vigilance, permettant une réaction rapide de l'organisme.

Lorsque le stress reste mineur, il joue un rôle positif en améliorant les capacités d'adaptation à l'agression. Il n'en va pas de même en cas de stress intense et/ou prolongé. Si aucune solution immédiate ne parvient à désamorcer le facteur du stress, ou lorsque celui-ci nécessite un effort durable et répété, ou que ses conséquences risquent d'être graves, l'organisme ne parvient alors plus à trouver en lui les ressources nécessaires pour surmonter l'obstacle, c'est l'anxiété.

A partir du moment où les comportements de peur (1) sont déclenchés par des stimuli inoffensifs ou (2) atteignent une intensité ou une fréquence plus élevées que ce qui serait attendu dans une situation spécifique ou (3) affectent la sécurité de l'animal, sa qualité de vie ou sa relation avec le propriétaire, on parle de « troubles liés à l'anxiété » ou « anxiety (-related) disorders » (Béata et al. 2016).

L'anxiété peut être définie comme un trouble émotionnel caractérisé par la production de symptômes analogues à ceux de la peur (ou déclenchés par un stress), mais déclenché par un stimulus indéterminé ou inexistant. Elle correspond à une réaction cérébrale anticipant une menace qui n'existe pas (Béata et al. 2016). Il s'agit en quelque sorte d'une peur sans objet.

D'un point de vue neurobiologique, l'anxiété est un mécanisme complexe impliquant plusieurs régions du cerveau (le cortex et la région subcorticale incluant le cortex préfrontal, l'amygdale, l'hippocampe et le thalamus), ainsi que plusieurs neurotransmetteurs, principalement la noradrénaline, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et la sérotonine. La dopamine joue aussi un rôle dans l'anticipation émotionnelle et l'hypervigilance ».

3.1.1.2. La cystite idiopathique féline (CIF)

Chez le Chat, la cystite idiopathique est l'une des maladies du bas appareil urinaire (MBAUF en Français, *Feline lower urinary tract disease* FLUTD), qui se traduisent par les mêmes symptômes : pollakiurie, dysurie, hématurie, périurie (miction en dehors de la litière), strangurie et douleur abdominale. Chez le Chat, à la différence par exemple du Chien, cet ensemble de symptômes n'est pas dû en majorité à des calculs urinaires, des bouchons urétraux, des infections d'origine bactérienne, des cancers et des malformations anatomiques mais, dans plus de 50 % des cas, à une cystite interstitielle féline ou cystite idiopathique féline (CIF) (Buffington et al. 1996).

Le diagnostic de cette maladie se fait par exclusion des autres causes et est souvent confirmé par une amélioration clinique liée à l'enrichissement de l'environnement⁵. Cette maladie serait due à une inflammation de la vessie d'origine neurogénique liée à une réponse inadaptée au stress (Buffington et al. 1996), via le système nerveux sympathique (Lavelle et al. 2000, Westropp et al. 2003, Westropp et al. 2006, Westropp et al. 2007, Wu et al. 2011).

Il a été montré que le stress avait une large part dans les causes de cette CIF :

- les chats atteints présentent des concentrations plasmatiques élevées en catécholamines, en norépinephrine et son métabolite principal, le dihydrophenylglycol, ainsi que des concentrations urinaires élevées en norépinephrine, en monoxyde d'azote et en substance P (Buffington et Pacak 2001, Westropp et al. 2006) ;
- l'amélioration de l'environnement (enrichissement) permet de diminuer le stress et les récurrences (Buffington et al. 2006).

3.1.1.3. Evaluation comportementale de l'anxiété

Comme mentionné dans l'avis de l'Anses (2018), « l'évaluation des troubles du comportement chez les chiens et chats n'est pas aisée. Elle est basée sur des questionnaires complétés par des propriétaires ou sur la réponse à des tests de stimulation de l'animal. Par exemple, en 2003, Hsu et Serpell ont développé et validé un test comportemental chez le Chien, appelé ultérieurement CBARQ (*Canine Behavioral Assessment and Research Questionnaire*). »

Chez le Chat, l'évaluation comportementale de l'anxiété est également basée sur des questionnaires, comme cela a été réalisé dans l'étude de Béata et al. (2007). Ce questionnaire reprend plusieurs items :

- la tolérance au contact de personnes familières (note sur 5) ;
- la tolérance au contact de personnes inconnues (note sur 5) ;
- les comportements d'agression (note sur 5) ;
- les autres peurs (note sur 5) ;
- les signes végétatifs (note sur 5).

3.1.1.4. Paramètres biologiques permettant l'évaluation de la réponse neurobiologique à l'anxiété et/ou au stress

L'avis Anses (2018) a indiqué qu'« il est possible d'évaluer le stress et/ou l'anxiété en utilisant divers paramètres métaboliques, notamment le cortisol plasmatique, urinaire, salivaire et/ou fécal et la sérotonine sanguine. Ces paramètres doivent toutefois être interprétés au regard des troubles comportementaux observés.

- Le cortisol est sécrété par les glandes corticosurrénales à partir du cholestérol. Sa sécrétion dépend également de l'ACTH produite par l'hypophyse dans le cerveau. Cette hormone intervient dans l'adaptation au stress de l'organisme (cf. § 3.1.1.1). Sa sécrétion suit un rythme "circadien" ou "nyctéméral" fixe : chez les Mammifères, elle est maximale entre 6h et 8h du matin, puis décroît jusqu'au soir où elle est minimale.

⁵ L'enrichissement de l'environnement consiste à multiplier les opportunités d'interactions entre l'animal et l'environnement dans lequel il vit. Cet enrichissement réduit l'expression des comportements inadaptés et stimule les émotions positives et les fonctions cognitives.

Dans le sang, il est possible de doser spécifiquement le cortisol libre (la fraction biologiquement active), qui constitue l'examen de base pour l'exploration des dysfonctionnements de la glande corticosurrénale, ou le cortisol total, lequel comprend la fraction libre active et la fraction liée principalement à la Cortisol-Binding Globuline (CBG).

Le dosage du cortisol urinaire libre permet de dépister une hypersécrétion de cortisol. Pour ce dosage, il convient de collecter les urines pendant 24 heures et de les conserver au frais. Les résultats du dosage permettent alors d'évaluer la quantité totale de cortisol produite par jour.

Il peut aussi être intéressant de déterminer le RCCU (rapport cortisol/créatinine urinaire). En effet, la créatinine est éliminée de façon constante au cours de la journée. La concentration en cortisol est alors rapportée à une valeur connue, ce qui permet l'exploitation du résultat indépendamment de la dilution des urines et donc de la diurèse.

Le cortisol peut être dosé dans la salive et les fèces, ce qui reste actuellement du domaine de la recherche.

- La sérotonine peut être dosée dans le sang total (prélèvement le plus approprié car elle est présente dans le plasma mais surtout dans les plaquettes en quantité importante), le plasma (pauvre ou riche en plaquettes), les urines et le liquide céphalorachidien (LCR). Le dosage dans le sang total est le plus intéressant car il intègre la sécrétion de sérotonine au cours de la durée de vie moyenne des plaquettes (9 jours) et permet donc d'en apprécier une éventuelle augmentation récente. Par ailleurs, il peut aussi être intéressant de doser le métabolite principal de la sérotonine (5-HIAA ou 5-hydroxy-indole acetic acid) dans les urines. Pour ce dosage, il convient de collecter les urines pendant 24 heures et de les conserver au frais. L'ensemble de ces dosages relèvent du domaine de la recherche.

Enfin, des paramètres plus compliqués à explorer, toujours du seul domaine de la recherche, peuvent aussi être utilisés. Par exemple, il est possible d'évaluer dans le cerveau des animaux l'index de fixation au récepteur 5-HT_{2A} en utilisant notamment des traceurs radioactifs tel le ¹²³I-5I-R91150 (Vermeire et al. 2009). »

3.1.2. Tryptophane (Trp) : apports et données métaboliques/ généralités

3.1.2.1. Apports en Trp

Comme présenté dans l'avis Anses 2018, « le tryptophane (Trp) est un des acides aminés (AA) indispensables chez le Chien et le Chat. Les aliments les plus riches en Trp sont surtout les aliments d'origine animale riches en protéines. Les apports recommandés pour le Chat sont présentés dans le tableau 1 (NRC 2006).

Tableau 1. Apports recommandés (AR) en tryptophane pour le chat (NRC 2006)

	Trp (min)	Trp (AR)
Chaton	0,33 g/Mcal 1,3 g/kg MS*	0,40 g/Mcal 1,6 g/kg MS*
Chat adulte		0,33 g/Mcal 1,3 g/kg MS*
Chatte gestation lactation		0,48 g/Mcal 1,9 g/kg MS*

* en g/Mcal dans un aliment à 4000 kcal/kg MS

3.1.2.2. Données métaboliques relatives au Trp

Le Trp est notamment un précurseur d'un neurotransmetteur, la sérotonine (5-hydroxy-tryptamine, 5-HT). Après le passage de la barrière hémato-encéphalique, la première étape, qui est l'étape limitante dans la synthèse de la sérotonine, est l'hydroxylation du Trp en 5-hydroxy-Trp par l'enzyme Trp-hydroxylase. Cette étape est suivie par la décarboxylation du 5-

hydroxy-Trp en sérotonine. Il est estimé que moins de 5% du Trp ingéré est métabolisé en sérotonine (Bosch et al. 2009).

Au niveau cérébral, le Trp est en compétition avec les autres acides aminés neutres (AAN [ou LNAA-AAN longs] : Isoleucine – Ile-, Leucine – Leu-, Valine – Val-, Tyrosine – Tyr-, Méthionine – Met- et Phénylalanine - Phe), pour un même transporteur. Le rapport des concentrations plasmatiques [Trp libre]/[AAN] participe donc au contrôle de l'entrée du Trp ou des autres AAN dans le système nerveux central. Ainsi, une augmentation du Trp libre favorise l'entrée de Trp dans le système nerveux central. Il peut donc être intéressant de déterminer le rapport des concentrations plasmatiques [TrpL]/[AAN]. La biodisponibilité cérébrale du Trp peut être influencée par la composition du repas. En effet, la consommation de glucides augmente la concentration plasmatique en Trp au détriment des autres AAN. Ceci est dû au fait que l'insuline, libérée dans l'organisme après la consommation de glucides, entraîne une entrée rapide des acides aminés dans les tissus, à l'exception du Trp. Ainsi, avec un régime riche en glucides, le Trp franchit plus facilement la barrière hémato-méningée et les concentrations de Trp et de 5-HT dans le cerveau augmentent. Cet effet sérotoninergique augmente donc avec l'index glycémique des aliments ingérés (Lyons et al. 1988). Il faudrait aussi tenir compte de la digestibilité du Trp en fonction des sources (ce qui n'est jamais envisagé), des modalités de transport sanguin des différents AA (qui peuvent engendrer des variations de la teneur en Trp libre, le Trp étant en partie transporté par l'albumine) et de leurs variations (présence d'acides gras libres - AGL, sécrétion d'insuline) pour pouvoir interpréter le rôle de la composition des aliments sur le ratio des concentrations plasmatiques Trp/AAN.

Ainsi, compte tenu des nombreux facteurs susceptibles d'influencer la biodisponibilité du Trp, une étude basée uniquement sur des indicateurs ne permettant de mesurer qu'un seul acide aminé et/ou un seul neuromédiateur n'est pas suffisante. »

3.1.3. Caséine hydrolysée par la trypsine et casozépine

La casozépine, ou α -casozépine, est le décapeptide d'intérêt que l'on retrouve en petite quantité dans l'hydrolysate de la caséine bovine α -S1 par de la trypsine. L'ensemble des études effectuées chez le Chien et le Chat concerne l'effet de l'administration par voie orale de 15 mg/kg de poids corporel (PC) de cet hydrolysate de caséine bovine contenant au moins 1,8 % du décapeptide α -casozépine.

Dans l'avis du 7 décembre 2012, l'hydrolysate tryptique de caséine bovine contenant au moins 1,8% d' α -casozépine était présenté en gélule, avec une dose recommandée de 15 mg/kg de PC. Il avait été considéré que « *le produit devait être considéré comme un médicament vétérinaire par présentation* ».

Dans l'avis du 6 janvier 2015, la mention du peptide d'intérêt avait été retirée. Le libellé faisait mention d'un hydrolysate tryptique de caséine bovine, présent dans l'aliment à une dose de 1 à 3 g/kg d'aliment complet, ce qui permettait d'apporter une dose de 15 mg/kg de PC à l'animal. Dans cet avis, il avait été conclu que, « *dans la mesure où la mention d'une teneur minimale garantie en α -casozépine dans l'HTCB (ou de tout autre peptide bio-actif) a été supprimée, cela rend la démonstration impossible.* »

Dans la présente saisine, la mention simple d'hydrolysate tryptique de caséine bovine mène à la même conclusion, à savoir que la démonstration d'un effet de l'aliment est impossible car il n'y a aucune exigence quant à la teneur du décapeptide d'intérêt, l' α -casozépine.

3.2. Analyse du dossier

3.2.1. Présentation du dossier

Le dossier fourni par le demandeur est un rapport de 16 pages, composé (outre la page de titre) comme suit :

- Deux pages de présentation du contexte : l'objectif est de modifier la rédaction des ONP des aliments diététiques définis dans le règlement (CE) n° 767/2009, et listés dans le règlement (UE) 2020/354 (anciennement 2008/38/CE). L'introduction et des éléments d'épidémiologie et de physiopathologie présentent brièvement la cystite idiopathique féline (CIF), qui représente 52-65% des troubles du bas appareil urinaire chez le Chat, et pour laquelle le stress et l'anxiété jouent un rôle important. Il est précisé que le dossier portera sur les effets d'un aliment enrichi en Trp et auquel est ajouté un hydrolysate de protéine de lait. Deux tableaux présentent l'actuel ONP et la proposition de modification.
- Quatre pages de tableaux résumant les études réalisées chez le Chat (six publications), chez le Chien (5), chez l'humain (1) et chez le Rat (2), toutes relatives à des essais alimentaires en vue de modifier le comportement dans ces quatre espèces.
- Quatre pages de discussion sur ces travaux, reprenant les résultats obtenus en apportant de l' α -casozépine, du Trp (en quantités augmentées par rapport aux apports recommandés (cf. tableau 1) ou un mélange des deux. Quatre études concernent l'effet d'un mélange α -casozépine et Trp à dose supranutritionnelle, car les aliments distribués ont ces deux caractéristiques (Royal Canin [RC] Feline Calm® pour Landsberg *et al.* 2017 [n°30 de la liste des articles transmis] et Miyaji *et al.* 2015 [38] ; Hill's™ Prescription Diet™ c/d Urinary Stress pour Meyer et Bečvářova 2016 [36] et Naarden et Corbee 2020 [39]).
- Une demi-page sur la toxicité du Trp et de l' α -casozépine.
- Trois pages et demie de liste bibliographique.

3.2.2. Analyse des publications

3.2.2.1. Présentation de la bibliographie fournie par le pétitionnaire

L'ensemble des 48 publications concerne (entre parenthèses les n° des articles transmis) :

- la description des troubles du comportement chez le Chat (1) ;
- la présentation de la caséine bovine et de son dérivé hydrolysé (37, 44) ;
- le rôle de l'ajout de certains acides aminés sur la synthèse de neuromédiateurs (20), dont la sérotonine (21-22, 24), chez le Rat (2, 32), le Chat et le Chien (23), le Chien (26) ;
- l'effet de l'ajout de caséine bovine hydrolysée chez le Chat (3), le Chien (4), le Rat (34), l'humain (35) ;
- des articles d'intérêt général sur la nutrition du Chat (5, 19, 40),
- des présentations des troubles du bas appareil urinaire chez le Chat et l'épidémiologie de la CIF (7-15, 18, 22, 27-29, 31, 33, 41-42, 45-47) et le rôle du stress sur la CIF (25, 48) ;
- des travaux sur l'effet nutritionnel de différents nutriments dont le Trp à dose supranutritionnelle sur le comportement chez le Chien (2, 6, 16-17, 43) et le Chat (43),
- des travaux sur l'effet de la caséine bovine hydrolysée et du Trp chez le Chat (30, 36, 38, 39).

3.2.2.2. Identification des publications d'intérêt au regard de l'ONP

Les publications présentant la CIF, les troubles du comportement du Chat et le lien entre eux sont utiles pour comprendre le dossier mais non indispensables pour évaluer la pertinence scientifique de l'ONP.

Seules les publications 3, 30, 36, 38, 39 et 43 font état d'essais réalisés chez le Chat en vue de réduire les troubles du comportement ou le risque de CIF, soit en ajoutant du Trp à dose supra-nutritionnelle (43), soit en ajoutant de la casozépine (3), soit les deux (30 et 38 avec l'aliment RC Feline Calm®, 36 et 39 avec l'aliment Hill's™ Prescription Diet™ c/d Urinary Stress).

Tableau 2 Synthèse des publications rapportant des essais réalisés chez le Chat en vue de réduire les troubles du comportement ou le risque de CIF

Auteurs	Animaux et durée	Modification apportée	Résultats									
Beata, <i>et al.</i> , 2007 (3)	34 chats 56 jours	Ajout seule d' α -casozépine 15 mg/kg/j (en gélule) vs placebo Double aveugle	Amélioration du score de comportement global, diminution de la peur des étrangers chez les chats recevant de l' α -casozépine ($P < 0,05$). <i>Mann-Whitney U test</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>α-casozépine</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Succès</td> <td>10 (58.8%)</td> <td>4 (23.5%)</td> </tr> <tr> <td>Echecs</td> <td>7 (41.2%)</td> <td>13 (76.5%)</td> </tr> </tbody> </table>		α -casozépine	Placebo	Succès	10 (58.8%)	4 (23.5%)	Echecs	7 (41.2%)	13 (76.5%)
	α -casozépine	Placebo										
Succès	10 (58.8%)	4 (23.5%)										
Echecs	7 (41.2%)	13 (76.5%)										
Pereira et Fragaso, 2010 (43), résumé	25 chats 8 semaines	Ajout seul de Trp, dose de 12,5 mg/kg/j (en gélule ou autre) vs placebo Double aveugle	Après huit semaines, diminution des stéréotypies, amélioration des comportements agonistes et de l'exploration									
Landsberg <i>et al.</i> , 2017 (30)	24 chats anxieux 2 et 4 semaines	RC Feline Calm® vs aliment Purina Cat Chow) Aveugle ?	L'aliment RC Feline Calm® a réduit l'anxiété des chats placés dans un lieu non familier mais pas la peur d'un étranger venant dans son environnement familier. Pas de détail sur la composition de l'aliment RC Feline Calm®									
Miyaji <i>et al.</i> , 2015 (38)	21 chats 8 semaines	RC Feline Calm® (caséine hydrolysée déclarée comme correspondant à 15 mg/kg de PC/j d' α -casozépine et Trp) Double aveugle	Après huit semaines : - diminution du cortisol dans les urines et augmentation du ratio plasmatique Trp/LNAA* - pas de changement du cortisol plasmatique (stress aigu provoqué par la prise de sang)									
Meyer et Bečvářova, 2016 (36)	10 chats atteints de CIF non obstructive 8 semaines	Hill's™ Prescription Diet™ c/d Urinary Stress sec ou humide (hydrolysate de protéines de lait et Trp)	En huit semaines, la qualité de vie et la tolérance au contact de l'homme se sont significativement améliorées, l'anxiété a diminué (score émotionnel de Béata) Teneurs déclarées par le pétitionnaire : <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Trp mg/100g DM*</td> <td>349,2</td> <td>482,2</td> <td>441,8</td> </tr> <tr> <td>Milk protein hydrolysate mg/100g DM*</td> <td>94,9</td> <td>97,4</td> <td>91,4</td> </tr> </tbody> </table> 4 kcal/g DM	Trp mg/100g DM*	349,2	482,2	441,8	Milk protein hydrolysate mg/100g DM*	94,9	97,4	91,4	
Trp mg/100g DM*	349,2	482,2	441,8									
Milk protein hydrolysate mg/100g DM*	94,9	97,4	91,4									
Naarden et Corbee, 2020 (39)	31 chats CIF, dont 17 dans le groupe testé 5 semaines	Hill's® Prescription Diet® c/d Urinary Stress sec ou humide vs différents aliments	Diminution des rechutes de CIF en 5 semaines (> 2 symptômes) chez les chats consommant l'aliment testé 29.4% (5/17) par rapport au groupe témoin 78.6% (11/14). Pas de détail sur la composition de l'aliment Hill's™ Prescription Diet™ c/d Urinary Stress									

*LNAA (ou AAN) correspond aux AA longs et neutres (Tyr, Phe, Val, Leu, Ile) en compétition pour le transporteur du Trp de la barrière hémato méningée.

Les publications (3) et (43) ne permettent pas de répondre à la question posée, car les auteurs ajoutent, soit du Trp, soit de l' α -casozépine et non pas les deux à la fois comme présenté dans l'ONP.

Seules les publications 30, 36, 38 et 39 ont donc été conservées pour le traitement de la saisine car ils présentaient des aliments associant du Trp et des protéines de lait ou de la caséine bovine hydrolysée.

3.2.2.3. Analyse des publications d'intérêt au regard de l'ONP

- Publication 30 – Landsberg et al. (2017)

Landsberg et al (2017) ont comparé le comportement de 24 chats en bonne santé et vivant exclusivement en intérieur, et recevant pour moitié un aliment témoin ou pour moitié un aliment contenant de la caséine hydrolysée et du Trp à dose supranutritionnelle, i.e. l'aliment RC Feline Calm®, dont la composition chimique n'est pas précisée. Le comportement des chats a été évalué deux et quatre semaines après le début de la distribution des aliments. Selon les auteurs, l'aliment RC Feline Calm® a réduit l'anxiété des chats placés dans un lieu non familier mais pas la peur d'un étranger venant dans leur environnement familial.

La publication ne précise pas les caractéristiques nutritionnelles des aliments et ne mesure les effets sur le comportement des chats que sur quatre semaines. Par conséquent, cette étude n'a pas été retenue pour répondre à la question de la saisine.

- Publication 38 – Miyaji et al. (2015)

Dans cette publication, 21 chats de patientèle, en bonne santé et vivant exclusivement en intérieur, ont reçu, en double aveugle, soit l'aliment RC Feline Calm® enrichi en caséine hydrolysée (déclaration dans le tableau 2 équivalant à une dose de 15 mg/kg de chat/j d' α -casozépine) et en Trp, soit un aliment témoin (n=11). Les urines ont été collectées au domicile du chat par miction spontanée, deux semaines avant l'essai puis huit semaines après la distribution de l'aliment. Ces prélèvements ont été complétés par une prise de sang en cabinet vétérinaire. Les résultats sont une diminution du cortisol urinaire, une augmentation du ratio plasmatique Trp/LNAA et une absence d'effet sur le cortisol plasmatique.

Le CES note que :

- les valeurs d'apports de Trp dans les aliments étaient très proches, à savoir 3,6 et 3,73 g/kg brut d'un aliment à 4 000 Mcal/kg MS et 12 % d'humidité (soit une différence de 3,6 %). Dès lors, en l'absence de données relatives aux ingestions journalières, il est impossible d'affirmer que les apports en Trp ont été différents entre les deux groupes d'animaux, si bien que cette étude ne permet pas d'attribuer les effets au Trp. L'augmentation significative du ratio plasmatique Trp/LNAA est inexplicée, les apports de Trp dans les deux régimes alimentaires étant quasi identiques. En outre, la teneur en Trp de l'aliment témoin est supérieure à la teneur proposée pour l'ONP objet de la présente saisine (3 g de Trp total/kg d'aliment complet à 4 000 Mcal/kg MS et 12 %), ce qui fait que l'aliment témoin n'est en fait pas un témoin ;
- aucun effet comportemental n'a été mis en évidence dans cette étude. Un questionnaire aurait été réalisé, mais les données ne sont pas publiées ;
- les chats de l'étude n'étaient pas diagnostiqués comme anxieux ;
- le stress généré était aigu avec une visite chez le vétérinaire ;
- le dosage du cortisol dans les urines a été réalisé à partir d'une prise d'urine ponctuelle et en aucun cas de la récolte des urines sur 24 h comme cela est le standard afin d'estimer la quantité totale de cortisol produite par jour et par animal ;
- aucune diminution significative de la concentration plasmatique en cortisol total n'a été notée chez les chats ayant reçu un régime enrichi en casozépine et Trp durant 8 semaines ;
- l'apport en α -casozépine dans l'aliment testé est déclaré comme étant de 15 mg/kg de PC/j, ce qui ne peut pas être comparé à la teneur de caséine hydrolysée par kg d'aliment proposée par le pétitionnaire.

La publication n'a donc pas été retenue pour l'analyse.

- Publication 36 - Meyer et Bečvářova (2016)

Une série de 18 chats atteints de CIF et stressés ont reçu des aliments enrichis en Trp et en caséine bovine hydrolysée : un aliment sec et deux aliments humides (l'un au saumon, l'autre au poulet) ; Hill's™ Prescription Diet™ c/d Urinary Stress, Hill's Pet Nutrition. Cet essai a été réalisé sans lot témoin. Dix chats ont terminé l'essai de huit semaines et ont vu leur score d'anxiété (selon Beata et al., 2007) amélioré par la distribution de ce type d'aliment. Parmi eux, trois chats ont un mode de vie mixte (intérieur et extérieur), d'où de possibles interrogations sur la prise exclusive du régime testé. En outre, des conseils ont été donnés aux propriétaires sur l'enrichissement de l'environnement des chats, ce qui peut contribuer à l'amélioration des symptômes et ainsi introduire un biais d'interprétation.

Il aurait été nécessaire de préciser de quel hydrolysate de protéine de lait il s'agit dans la publication.

Dans la publication, la composition est présentée ci-dessous, sans mention de la valeur énergétique ni de teneur en eau (Addendum I). La publication ne permet donc pas de vérifier l'apport en matières brutes pour un aliment contenant 4 000 kcal/kg de MS, comme mentionné dans la proposition du pétitionnaire.

Tableau 3 Composition en Trp et en hydrolysate de protéine de lait (Meyer et Bečvářova 2016)

	<i>Dry</i>	<i>Pouch with Chicken</i>	<i>Pouch with Salmon</i>
Trp (mg/kg MS)	3,681	4,952	4,833
<i>Milk protein hydrolysate</i> (% MS)	0,1	0,1	0,1

Compte tenu :

- de biais d'interprétation ;
- de l'absence de précision quant au peptide d'intérêt ;
- de l'absence de données sur la valeur énergétique et teneur en eau de l'aliment testé qui permettrait une comparaison avec les données proposées pour l'ONP ;

cette publication n'a pas été retenue pour l'analyse.

- Publication 39 - Naarden et Corbee 2020

Cette publication présente le suivi de 31 chats de patientèle sur cinq semaines, atteints de CIF, et recevant, soit leur aliment habituel, soit un aliment spécifiquement formulé. Dans cette publication :

- il existe un doute quant à l'identité des aliments testés (Hill's c/d ou Hill's c/d urinary stress) ;
- la composition des aliments testés n'est pas présentée.

Cette publication n'a donc pas été retenue pour l'analyse.

3.3. Réponses aux questions posées

3.3.1. Question 1 : « 0,9 g de caséine bovine hydrolysée à la trypsine par kg d'aliment complet à 12% d'humidité et 3 g de tryptophane par kg d'aliment complet à 12% d'humidité » permet-il, pour les chats, un soutien dans les situations de stress qui entraînera une diminution du comportement associé ?

Le dossier présenté ne permet pas de prouver que les caractéristiques nutritionnelles essentielles proposées permettent d'atteindre l'objectif visé, toutes les publications proposées présentant une ou plusieurs limites :

- faible effectif ;
- essai ne portant que sur une des deux caractéristiques nutritionnelles ;

- les apports des différents hydrolysats (caséine/protéine de lait) ne sont pas suffisamment décrits pour permettre la comparaison avec les caractéristiques nutritionnelles essentielles proposées par le pétitionnaire ;
- les apports de tryptophane des aliments dits témoin sont supérieurs à la teneur minimale proposée pour l'ONP.

3.3.2. Autres questions : La durée d'utilisation recommandée est-elle pertinente et adaptée à l'objectif nutritionnel particulier visé ? Les autres dispositions prévues, relatives aux mentions d'étiquetage et au mode d'emploi, sont-elles pertinentes et adaptées à l'objectif nutritionnel particulier visé ? La composition de l'aliment et les modalités d'emploi proposées sont-elles susceptibles d'avoir un effet négatif sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien-être des animaux ?

La validité scientifique de l'ONP n'étant pas démontrée, ces questions sont sans objet.

3.4. Autres remarques du CES ALAN

Le CES ALAN rappelle que la thérapie comportementale reste la clé du traitement des troubles du comportement, chez le Chat comme chez le Chien.

De plus, l'étiquetage des aliments devrait mentionner l'apport réel en Trp et en α -casozépine, le peptide d'intérêt, dans l'aliment complet après fabrication.

3.5. Conclusion du CES ALAN

Le CES ALAN donne un avis défavorable à la proposition de modification de l'ONP « soutien dans les situations de stress et donc une diminution du comportement associé », le dossier du pétitionnaire ne démontrant pas l'efficacité des caractéristiques nutritionnelles au regard de l'objectif nutritionnel particulier recherché pour les chats.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du CES Alimentation animale et donne un avis défavorable au dossier visant à modifier, en l'étendant au Chat, l'objectif nutritionnel particulier existant à ce jour chez le Chien et intitulé « *soutien dans les situations de stress et donc une diminution du comportement associé* ». En effet, le demandeur ne démontre pas l'efficacité des caractéristiques nutritionnelles au regard de l'objectif nutritionnel particulier recherché pour le Chat. L'Anses souligne que les caractéristiques nutritionnelles essentielles de l'ONP existant chez le Chien devraient mentionner la teneur du décapeptide d'intérêt, l' α -casozépine, et non se limiter à la teneur en hydrolysat tryptique de caséine bovine. De plus, l'Agence rappelle l'intérêt premier d'une prise en charge médicale des troubles du comportement chez le Chat et le Chien.

Dr Roger GENET

MOTS-CLÉS

Objectif nutritionnel particulier, chat, alimentation animale, stress, cystite idiopathique féline
Particular nutritional purpose, cat, animal feed, stress, feline idiopathic cystitis

BIBLIOGRAPHIE

Anses (2012). Avis de l'Anses relatif à l'inscription d'un nouvel objectif nutritionnel particulier « atténuation des réactions au stress chez les chiens et chats » (saisine 2012-SA-0167). Maisons-Alfort : Anses, 20 p.

Anses (2015). Avis de l'Anses relatif à une demande d'ajout à l'annexe 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 » (saisine 2014-SA-0151). Maisons-Alfort : Anses, 10 p.

Anses (2018). Avis de l'Anses relatif à une demande de modification des annexes de la directive 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 établissant une liste de destinations des aliments pour animaux visant la création d'un nouvel objectif nutritionnel particulier « soutien des systèmes neurobiologiques pour les troubles liés au stress et à l'anxiété » chez les chiens et les chats (saisine 2017-SA-0078). Maisons-Alfort : Anses, 15 p.

Beata C, Beaumont-Graff E, Coll V. et al. (2007). Effect of alpha-casozepine (Zylkene) on anxiety in cats. *J. Vet. Behavior.* 2, 40-46.

Buffington CA, Chew DJ, DiBartola SP (1996). Interstitial cystitis in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 26, 317–326.

Buffington CAT, Pacak K. (2001). Increased plasma norepinephrine concentration in cats with interstitial cystitis. *J. Urology*, 165 (6 pt. 1): 2051-2054.

Buffington CAT, Westropp JL, Chew DJ, Bolus RR. Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. *J. Feline Med. Surg.* 2006; 8: 261-268.

Lavelle JP, Meyers SA, Giovani Ruiz W, Buffington CAT, Zeidel ML, Apodaca G (2000) Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. *Am J Physiol Renal* 278, 540-553.

Vermeire ST, Audenaert KR, Dobbeleir AA, De Meester RH, De Vos FJ, Peremans KY (2009) Evaluation of the Brain 5-HT_{2A} Receptor Binding Index in Dogs with Anxiety Disorders, Measured with 123I-5I-R91150 and SPECT. *J Nucl Med* 50, 284–289.

Westropp JL, Welk KA, Buffington CAT (2003) Small adrenal glands in cats with feline interstitial cystitis. *J Urol* 170, 2494-2497.

Westropp JL, Kass PH, Buffington CAT (2006) Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis. *AJVR* 67(4), 731-736.

Westropp JL, Kass PH, Buffington CAT (2007) *In vivo* evaluation of α 2-adrenoceptors in cats with idiopathic cystitis. *AJVR* 68(2), 203-207.

Wu CH, Buffington CAT, Fraser MO, Westropp JL (2011) Urodynamic evaluation of female cats with idiopathic cystitis. *AJVR* 72(4), 578-582.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Avis de l'Anses relatif à une demande de modification de la partie B de l'annexe du règlement (UE) 2020/354 de la Commission du 4 mars 2020 établissant une liste de destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers et abrogeant la directive 2008/38/CE, visant la modification de l'objectif nutritionnel particulier « Soutien dans les situations de stress, ce qui entraînera une diminution du comportement associé » (saisine 2021-SA-0171). Maisons-Alfort : Anses, 15 p.