

## Comité d'experts spécialisé CES Alimentation animale - CES ALAN 2018-2022

### Procès-verbal de la réunion du 15 mars 2022

*Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.*

*Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).*

#### **Etaient présents le 15 mars 2022 - Matin**

- Membres du comité d'experts spécialisé

Monsieur Francis ENJALBERT (président de séance)

#### **Membres du CES ALAN**

Monsieur Francis ENJALBERT (président de séance)

Madame Nathalie LEFLOC'H, Monsieur Jean DEMARQUOY, Madame Joëlle DUPONT, Madame Anne FERLAY, Madame Evelyne FORANO, Monsieur Olivier GEFFARD, Monsieur Jean-Philippe JAEG, Madame Marie-Pierre LETOURNEAU MONTMINY, Françoise MEDALE, Monsieur Hervé POULIQUEN, Madame Nathalie PRIYMENKO, Monsieur Philippe SCHMIDELY.

- Coordination scientifique de l'Anses

#### **Etaient absents ou excusés :**

Madame Corine BAYOURTHE, Monsieur Hervé HOSTE, Monsieur Hervé JUIN

#### **Etaient présents le 15 mars 2022 – Après-midi**

#### **Membres du CES ALAN**

Monsieur Francis ENJALBERT (président de séance)

Madame Nathalie LEFLOC'H, Monsieur Jean DEMARQUOY, Madame Joëlle DUPONT, Madame Anne FERLAY, Madame Evelyne FORANO, Monsieur Olivier GEFFARD, Monsieur Hervé HOSTE, Monsieur Jean-Philippe JAEG, Madame Marie-Pierre LETOURNEAU MONTMINY, Françoise

MEDALE, Monsieur Hervé POULIQUEN, Madame Nathalie PRIYMENKO, Monsieur Philippe SCHMIDELY.

- Coordination scientifique de l'Anses

**Etaient absents ou excusés :**

Madame Corine BAYOURTHE, Monsieur Hervé JUIN

**Présidence**

Monsieur Francis ENJALBERT assure la présidence de la séance pour la journée.

**1. ORDRE DU JOUR**

Les expertises ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions sont les suivantes :

- Avis 2021-SA-0174 : 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 : Réduction du risque de fièvre vitulaire et d'hypocalcémie subclinique chez les vaches laitières
- Avis 2021-SA-0175 : 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 : Réduction du risque de fièvre vitulaire et d'hypocalcémie subclinique chez les vaches laitières
- Avis 2021-SA-0171 : 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 : « Soutien dans les situations de stress, ce qui entraînera une diminution du comportement associé »

**2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS**

Le résultat de l'analyse des liens d'intérêts déclarés dans les DPI<sup>1</sup> des saisines 2021-SA-0174, 2021-SA-0175 et 2022-SA-0171 n'a pas mis en évidence de risque de conflit d'intérêts.

En complément de cette analyse, le président demande aux membres du CES s'ils ont des liens voire des conflits d'intérêts qui n'auraient pas été déclarés ou détectés. Les experts n'ont rien à ajouter concernant les points à l'ordre du jour de cette réunion.

---

<sup>1</sup> DPI : Déclaration Publique d'Intérêts

### 3. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

#### 3.1. 2021-SA-0174 : 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 : Réduction du risque de fièvre vitulaire et d'hypocalcémie subclinique chez les vaches laitières

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 13 experts sur 16 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

#### Contexte et questions posées

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 adoptée 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 l'objectif nutritionnel particulier « Réduction du risque de fièvre vitulaire et d'hypocalcémie subclinique » chez les vaches laitières, qui est déjà autorisé dans le règlement (UE) 2020/354 (entrée numéro 60).

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.

Il est demandé à l'Anses de se prononcer 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 et le bien-être des animaux.

Selon le texte de la saisine, « l'avis de l'Anses est plus précisément demandé sur les questions suivantes :

1) *Le régime suivant :*

*Faible rapport cations/anions*

*Pour la ration totale:*

- *Acidification minimale par des aliments pour animaux visant un objectif nutritionnel particulier : 100 mEq/kg de matière sèche*
- *Objectif : Valeurs de DACA (mEq/kg de matière sèche) inférieures à 100, y compris négatives (« Range from negative DCAD values to <100 DCAD\* ; \*DCAD (mEq/kg dry matter) = (Na+K) – (Cl +S) »)*

*permet-il, pour les vaches laitières, de réduire le risque de fièvre vitulaire et d'hypocalcémie subclinique ?*

2) *Les autres dispositions (durée d'utilisation recommandée, mentions d'étiquetage, mode d'emploi), inchangées par rapport à la version actuelle de*

*l'ONP, sont-elles pertinentes et adaptées à l'objectif nutritionnel particulier visé et pour les nouvelles caractéristiques nutritionnelles essentielles proposées ?*

*3) La composition de l'aliment proposée (aliment à DACA négative) est-elle susceptible d'avoir un effet négatif sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien-être des animaux ? »*

### Organisation de l'expertise

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Alimentation animale (ALAN) » (pilote). L'Anses a confié l'expertise à deux rapporteurs dont les travaux ont consisté à analyser les questions posées sur la base du document fourni par le demandeur et de références bibliographiques complémentaires. Leur rapport a été présenté et discuté au CES ALAN du 18 janvier 2022. Le document « analyse et conclusions du CES ALAN » a été présenté pour validation au CES ALAN du 15 mars 2022.

### Discussions

Le document « analyses et conclusions du CES » rédigé sur la base d'un rapport commun des deux rapporteurs est présenté en séance pour validation. Les discussions ont porté sur les points suivants :

- La durée d'utilisation recommandée à savoir « *de trois semaines avant le vêlage jusqu'au vêlage* » n'est pas étayée par les publications scientifiques jointes au dossier du pétitionnaire. Cette durée a cependant été fixée à partir d'observations faites sur le terrain et des modalités pratiques de conduite des vaches taries en France et aux Etats-Unis ;
- La calcémie moyenne chez la vache laitière varie entre 2,4 et 2,6 mmole/L ;
- L'âge et la race de la vache laitière sont des facteurs prédisposant à l'apparition de la fièvre vitulaire. La race Montbéliarde est plus susceptible d'être affectée que la race Holstein mais toutes les races peuvent être affectées. Les primipares développent rarement cette maladie, car elles produisent moins de colostrum et ont la capacité de mobiliser plus rapidement le calcium de leur squelette. Il pourrait ainsi être envisagé d'adapter l'alimentation de ces vaches en prenant en compte ces facteurs de risque. Cependant, sur un plan pratique, il est difficile de dissocier l'alimentation des primipares de celle des multipares ;
- L'unité « mmole/L » sera ajoutée pour les différentes valeurs du seuil de calcémie, dans le tableau présentant les données des six publications retenues par le pétitionnaire.

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

Les experts adoptent à l'unanimité l'analyse et les conclusions de l'expertise collective relative à la 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 : Réduction du risque de fièvre vitulaire et d'hypocalcémie subclinique chez les vaches laitières.

### **3.2. 2021-SA-0175 : 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 : Réduction du risque de fièvre vitulaire et d'hypocalcémie subclinique chez les vaches laitières**

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 13 experts sur 16 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

## Contexte et questions posées

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.

Ce dossier vise à modifier l'objectif nutritionnel particulier « Réduction du risque de fièvre vitulaire et d'hypocalcémie subclinique » chez les vaches laitières, qui est déjà autorisé dans le règlement (UE) 2020/354 (entrée numéro 60).

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.

Il est demandé à l'Anses de se prononcer 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 et le bien-être des animaux.

Selon le texte de la saisine, « *l'avis de l'Anses est plus précisément demandé sur les questions suivantes :*

1) *Le régime suivant, prévu pour les vaches laitières : Menthol : 0,5g à 1,2g/jour*

*Permet-il de réduire le risque de fièvre vitulaire et d'hypocalcémie subclinique ?*

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 ? »*

## Organisation de l'expertise

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Alimentation animale (ALAN) » (pilote). L'Anses a confié l'expertise à deux rapporteurs dont les travaux ont consisté à analyser les questions posées sur la base du document fourni par le demandeur et de références bibliographiques complémentaires. Leur rapport a été présenté et discuté au CES ALAN du 18 janvier 2022. Le document « analyse et conclusions du CES ALAN » a été présenté pour validation au CES ALAN du 15 mars 2022.

## Discussions

Le document « analyses et conclusions du CES » rédigé sur la base d'un rapport commun des deux rapporteurs est présenté en séance pour validation. Les discussions ont porté sur les points suivants :

- Les articles joints au dossier du pétitionnaire ne précisent pas si la forme moléculaire du menthol pourrait avoir un effet sur la calcémie des ruminants. La méthode d'analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse n'est pas capable de discriminer entre le L-menthol et le D-menthol ;

- La quantité de menthol testée dans les publications varie entre 0,5 g et 1,2 g. Selon les études, il est associé à du propylène glycol ou à d'autres composés, dont les effets sur la calcémie sont inconnus ;
- Dans l'étude de Ott *et al.* 2020, le nombre d'animaux du lot témoin est différent de celui du lot traité. De plus, aucune analyse statistique n'est présentée sur l'incidence des hypocalcémies cliniques et subcliniques. En effet, le nombre d'animaux avec des hypocalcémies clinique est très faible (n=2 pour les témoins versus n=1 pour les supplémentés), et les pourcentages sont basés sur un très faible nombre d'animaux. Il est proposé en séance d'ajouter dans le projet d'avis une phrase précisant que les experts du CES ont fait l'analyse statistique qui montre l'absence d'effet significatif. Cependant, les experts rappellent qu'il est du ressort du pétitionnaire de fournir les calculs statistiques pour démontrer la robustesse de l'étude expérimentale ;
- Aucun des documents fournis par le pétitionnaire et aucune des références récentes issues de la recherche bibliographique ne mentionne la valeur de BACA des rations, dont le rôle sur les hypocalcémies cliniques et subcliniques est largement déterminant. Le Règlement (UE) 2020/354 mentionne 6 caractéristiques nutritionnelles essentielles (CNE) pour cet ONP, ce qui ferait beaucoup d'interactions à tester. Des outils basés sur des plans d'analyse multifactorielles permettent de combiner les 6 CNE et par conséquent, d'obtenir toutes les interactions. La notion de combinaison d'une CNE proposée dans le dossier du pétitionnaire avec d'autres caractéristiques figurant dans le Règlement (UE) 2020/354, sera abordée au moment de l'élaboration des futures lignes directrices ONP ;
- Contrairement à ce qui est mentionné dans le dossier du pétitionnaire, il existe des méthodes pour la détermination du menthol dans les aliments pour animaux ;
- L'article d'Aperce *et al.*, 2016 mentionne qu'une supplémentation alimentaire en continu en menthol pendant 30 jours chez des taurillons augmente la prévalence dans les fèces des bactéries *E. coli* résistantes à la tétracycline. Cependant, les mécanismes de résistance liés à cette supplémentation ne sont pas décrits dans la littérature.

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente. Les experts adoptent à l'unanimité l'analyse et les conclusions de l'expertise collective relative à la 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 : Réduction du risque de fièvre vitulaire et d'hypocalcémie subclinique chez les vaches laitières.

### **3.3 2021-SA-0171 : 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 : « Soutien dans les situations de stress, ce qui entraînera une diminution du comportement associé »**

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 14 experts sur 16 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

#### Contexte et questions posées

Ce dossier vise à modifier l'objectif nutritionnel particulier (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 demandeur souhaite élargir cet ONP au Chat : il propose dans son dossier des caractéristiques nutritionnelles essentielles pour les chats, ainsi que les conditions d'étiquetage, la durée d'utilisation recommandée et les autres dispositions associées.

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.

Selon le texte de la saisine, « *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 ? »*

### Organisation de l'expertise

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Alimentation animale (ALAN) » (pilote). L'Anses a confié l'expertise à deux rapporteurs dont les travaux ont consisté à analyser les questions posées sur la base du document fourni par le demandeur et de références bibliographiques complémentaires. Leur rapport a été présenté et discuté au CES ALAN du 18 janvier 2022. Le document « analyse et conclusions du CES ALAN » a été présenté pour validation au CES ALAN du 15 mars 2022.

### Discussions

- L'Agence nationale du médicament vétérinaire a conclu que ce produit ne relevait pas de la réglementation sur le médicament vétérinaire ;
- L'ONP figure dans le règlement européen pour le Chien, avec des caractéristiques nutritionnelles essentielles peu précises. En effet, celles-ci ne mentionnent plus l' $\alpha$ -casozépine, peptide d'intérêt de l'HTCB (hydrolysate tryptique de caséine bovine), alors que dans de précédentes saisines relatives à des demandes de création d'ONP similaires, un pourcentage d' $\alpha$ -casozépine était mentionné ;
- Dans les six publications retenues pour évaluer la pertinence de l'ONP, l'effet sur la cystite interstitielle féline (CIF) n'est pas toujours présenté, alors que le dossier du pétitionnaire porte sur cette affection ;
- La composition des aliments, contenant du tryptophane (Trp) et de l'HTCB, n'est pas détaillée dans les publications 30 (Landsberg *et al.*, 2017) et 39 (Naarden et Corbee 2020) de la liste bibliographique du dossier ;
- La publication 36 (Meyer et Bečvářova, 2016) porte sur dix chats déjà atteints de CIF. Elle fournit la composition chimique, la teneur en Trp/MS et en HTCB/MS de l'aliment. Cependant, la teneur en eau de l'aliment n'étant pas précisée, la valeur énergétique de l'aliment, dont dépendra la quantité consommée par le chat, et les apports réels en Trp et HTCB ne peuvent donc pas être calculés précisément. L'étude a porté sur des aliments secs et des aliments humides, dont les compositions ne sont pas identiques, distribués seuls ou en association. Or la teneur en eau des aliments humides peut varier davantage que dans les aliments secs. La teneur en eau ne constitue cependant pas un facteur de variation important pour la valeur énergétique au kg de

MS. Il serait utile néanmoins de connaître la marge d'erreur du calcul de la valeur énergétique de l'aliment ;

- La publication 38 (Miyaji *et al.*, 2015) avait été présentée dans le dossier du pétitionnaire objet de la saisine 2017-SA-0078 et non retenue pour plusieurs raisons, notamment parce qu'elle portait sur un stress aigu et que les teneurs en Trp étaient quasiment identiques dans l'aliment test et l'aliment témoin. La question de prendre en compte ou non cette publication dans la présente saisine se pose. L'ONP parle de stress, sans préciser s'il est aigu ou chronique, et sans mentionner la CIF ; cette publication n'a pas été retenue finalement dans l'analyse du dossier pour plusieurs raisons notamment du fait de l'apport en  $\alpha$ -casozépine dans l'aliment testé qui ne peut pas être comparé à la teneur de caséine hydrolysée par kg d'aliment proposée par le pétitionnaire.
- Il est convenu (1) d'ajouter des éléments de contexte sur la CIF, et (2) d'orienter davantage l'analyse du dossier et les conclusions sur la démonstration des effets strictement liés à l'ONP et préciser, dans les six publications retenues, les éléments de démonstration des effets sur les comportements associés au stress, ce qui exclurait les publications sur le cortisol. Par exemple, ceci conduirait à exclure la publication 38 car la teneur en Trp est quasi-identique entre aliment témoin et aliment test, et la mesure de cortisol n'est pas associée à une mesure de comportement ;
- La publication 3 (Béata *et al.* 2007) porte sur le seul ajout d' $\alpha$ -casozépine, et la publication 43 (Pereira *et Fragaso* 2010) sur le seul ajout de Trp. Même si ces études démontraient l'intérêt de l'ajout du composant visé, cela ne permettrait pas de conclure sur l'intérêt de l'ajout conjoint des deux composants, en l'absence de données sur d'éventuels effets antagonistes de l'association d' $\alpha$ -casozépine -Trp. Ces deux publications n'ont donc pas été retenues ;
- L'ensemble des publications présentées par le pétitionnaire ne permettent finalement pas de valider scientifiquement les caractéristiques nutritionnelles de l'ONP.

A l'issue des discussions et de la lecture de l'analyse et conclusions du CES ALAN, le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente. Les experts valident à l'unanimité l'analyse et les conclusions du CES ALAN relatives 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 : « Soutien dans les situations de stress, ce qui entraînera une diminution du comportement associé ».

M. Francis ENJALBERT  
Président du CES ALAN 2018-2022