

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

relatif à l'inscription d'un nouvel objectif nutritionnel particulier « atténuation des réactions au stress chez les chiens et chats »

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

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

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

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

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 2 juillet 2012 par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis sur l'inscription d'un nouvel objectif nutritionnel particulier « atténuation des réactions au stress chez les chiens et chats ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le règlement (CE) n° 767/2009 du Parlement européen et du Conseil du 13 juillet 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. Ce chapitre 3 énonce à l'article 9 que « *les aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers ne peuvent être commercialisés en tant que tels que si leur destination est incluse sur la liste établie conformément à l'article 10 et s'ils répondent aux caractéristiques nutritionnelles essentielles correspondant à l'objectif nutritionnel particulier qui figure sur cette liste* ». L'article 10, point 1, du même règlement prévoit que « *la Commission peut mettre à jour la liste des destinations énoncées dans la directive 2008/38/CE en ajoutant ou en supprimant des destinations ou en ajoutant, supprimant ou modifiant les conditions associées à une destination donnée* ». Ces modifications peuvent être demandées par des pétitionnaires. L'article 10, point 2, indique que « *pour être recevable, la demande doit comporter un dossier démontrant que la composition spécifique de l'aliment pour animaux répond à l'objectif nutritionnel particulier auquel il est destiné et qu'il n'a pas d'effets négatifs sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien-être des animaux* ».

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

La directive 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers² comporte les mentions suivantes : la destination précise, à savoir l'objectif nutritionnel particulier, les caractéristiques nutritionnelles essentielles, l'espèce ou catégorie d'animaux, les déclarations d'étiquetage, la durée d'utilisation recommandée et, le cas échéant, les indications particulières d'étiquetage.

Dans le cadre de cette directive, le pétitionnaire a sollicité la Commission européenne afin d'inclure un nouvel objectif nutritionnel particulier libellé « *atténuation des réactions liées au stress* » chez les chiens et les chats.

Ce nouvel objectif nutritionnel particulier est lié à la composition spécifique d'un aliment complémentaire à base de caséine bovine hydrolysée avec de la trypsine contenant au moins 1,8% de décapeptide alpha-casozépine.

L'objet de la présente expertise est d'analyser le dossier présenté par le pétitionnaire et de se prononcer sur cet objectif nutritionnel particulier.

En outre, la DGAI a saisi l'Anses. pour déterminer si l'objectif nutritionnel particulier « *atténuation des réactions au stress avec apport minimum de 15 mg de caséine bovine hydrolysée par kg de poids vif contenant au moins 1,8% d'alpha-casozépine décapeptide* » chez les chiens et les chats entre dans le champ du médicament vétérinaire.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé (CES) « Alimentation animale » réuni le 20 novembre 2012 sur la base des rapports initiaux de trois experts et de l'audition, le 16 octobre 2012, d'un membre du CES « Alimentation animale » spécialiste de la nutrition des animaux de compagnie.

Pour les aspects juridiques, l'expertise a été réalisée :

- en confrontant le dossier aux textes communautaires et de l'Union européenne applicables et à quelques textes nationaux ;
- en prenant en compte la recommandation (non contraignante) de la Commission du 14 janvier 2011³ arrêtant des lignes directrices pour la distinction entre les matières premières pour aliments des animaux, les additifs pour l'alimentation animale, les produits biocides et les médicaments vétérinaires ;
- en s'appuyant sur la jurisprudence européenne et nationale relative à la distinction médicament/aliment concernant les produits destinés à l'homme et à celle concernant la distinction médicament vétérinaire/aliment pour animaux.

Par ailleurs cette expertise a été réalisée par l'Agence nationale du médicament vétérinaire tant au plan réglementaire que clinique.

² Modifiée en dernier lieu par le règlement (UE) n° 1070/2010 de la Commission du 22 novembre 2010.

³ Publiée au JOUE L 11 du 15.1.2011, pages 75 à 79.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

3.1 Etat de l'art : le stress chez le Chien et le Chat

Le stress est un terme d'origine anglaise employé à l'origine par le physiologiste canadien Hans Selye (1936) pour exprimer l'état réactionnel d'un organisme soumis à l'action d'un excitant quelconque.

Depuis, ce terme est entré dans l'usage courant pour qualifier l'ensemble des perturbations biologiques et psychiques provoquées par une agression quelconque sur un organisme.

Le stress est défini comme une pression (ou contrainte) environnementale qui déclenche une réaction des individus et les force à s'adapter au contexte. Les réactions au stress et à l'anxiété sont également appelées troubles émotionnels.

Il s'agit d'une séquence complexe d'événements provoquant des réponses physiologiques, avec une stimulation du système hypothalamo-sympathico-adrénergique conduisant à la libération de noradrénaline par l'hypothalamus et d'adrénaline par les glandes surrénales. Ces catécholamines activent le système orthosympathique avec une augmentation de la fréquence cardiaque, une vasodilatation musculaire et cérébrale, une augmentation de la fréquence respiratoire et une bronchodilatation, une augmentation du tonus musculaire, une vasoconstriction cutanée. Ceci est également associé à une mobilisation des réserves énergétiques de l'organisme (lipolyse et glycolyse). La stimulation de l'hypothalamus entraîne une stimulation de l'adénohypophyse d'où une stimulation de la production des hormones thyroïdiennes, avec une stimulation du catabolisme des triglycérides et la production, par le cortex surrénalien, de cortisol et d'aldostérone. Le cortisol active alors en retour deux zones du cerveau : le cortex cérébral, déclenchant des réactions au stimulus stressant (fuite, attaque, immobilisation...) et l'hippocampe, qui va apaiser la réaction.

Si le stress est trop fort ou prolongé, l'hippocampe saturé en cortisol ne peut plus assurer la régulation. Chez le chien, on observe l'apparition de troubles neurovégétatifs (tachycardie et tachypnée, diarrhée, mictions et défécations émotionnelles, sudation des coussinets, dyspepsie), des problèmes de somatisation (dermite) et des troubles comportementaux (hypervigilance, mouvements stéréotypés, modification du comportement exploratoire, agressivité, troubles du sommeil). En outre, il existe un lien entre l'anxiété et les affections cutanées, cardiaques, et probablement des déficits immunitaires.

3.2 Présentation du produit

Le produit présenté par le pétitionnaire est obtenu par hydrolyse trypsique (réaction mimant la digestion de la caséine chez le nouveau né) de caséine bovine alpha-S1, protéine majeure du lait de vache. Le produit contient un décapeptide AA 91-100 de l'alpha-caséine (dénommé alpha-casozépine), qui, du fait de sa séquence en acides aminés, possède une faible activité sur les récepteurs GABA de type A, récepteurs impliqués notamment dans les phénomènes de relaxation et de maîtrise de l'anxiété (Miclo *et al.*, 2001) ; néanmoins cette affinité est faible *in vitro*, puisqu'environ 10 000 fois plus faible que celle du diazépam, molécule de référence.

Dans le dossier du pétitionnaire, le produit est présenté en gélules destinées aux chiens et chats. La quantité à distribuer est au minimum de 15 mg/kg de poids corporel d'hydrolysats de caséine bovine contenant au moins 1,8% de décapeptide alpha-casozépine.

3.3 Analyse scientifique du dossier

A l'appui de sa demande, le pétitionnaire a fourni une documentation décrivant :

- i) les réactions de stress et d'anxiété (également appelés désordres émotionnels) chez le chien et le chat,

- ii) les signes cliniques associés et leur traitement,
- iii) des études précliniques et cliniques dans le but de démontrer les effets de l'hydrolysate trypsique de caséine $\alpha 1$ dans le traitement des troubles anxieux chez le chien et le chat.

3.3.1 Etiologie et manifestations du stress chez le chien et le chat

Les réactions de stress et d'anxiété chez les carnivores domestiques résultent de la composante entre des causes internes (dérèglement hormonal, vulnérabilité génétique) et de causes externes liées à des conditions de vie inadaptées et/ou à des relations maître-animal ambiguës.

Outre les manifestations comportementales (modifications du comportement alimentaire, du comportement exploratoire, du sommeil, agressivité), il a été montré un lien entre l'anxiété et les affections digestives, les affections cutanées, les affections cardiaques ainsi que, très probablement, et probablement des déficits immunitaires.

3.3.2. Propriétés pharmacologiques de l'hydrolysate trypsique de caséine de lait de bovin

Dès 1934, puis en 1972, il a été démontré que les personnes consommant un repas de cornflakes et de lait avant le coucher avaient un sommeil de meilleure qualité. En 1997, il a été montré que le lait avait un effet apaisant sur les nouveaux nés.

La caséine $\alpha 1$ étant la principale protéine du lait, les recherches se sont portées sur cette molécule, puis, la trypsine étant la principale enzyme digestive du nourrisson, sur l'hydrolysate trypsique de caséine $\alpha 1$.

Des études chez le rat ont montré que l'hydrolysate trypsique de l'alpha 1 caséine était doté de propriétés anti-convulsivantes similaires à celles des benzodiazépines, une affinité de cet hydrolysate pour les récepteurs GABA-A a été mise en évidence lui conférant une activité anxiolytique. Parmi les peptides composant l'hydrolysate trypsique, une fraction peptidique composée de 10 acides aminés (Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Arg) a été identifiée comme présentant cette affinité aux récepteurs GABA et a été nommée alpha-casozépine. Cette affinité est toutefois faible *in vitro*, puisqu'environ 10 000 fois inférieure à celle du diazépam, molécule de référence.

3.3.3 Analyse des essais cliniques

▪ Chez le Rat : propriétés anxiolytiques reconnues

Violle *et al.* (2006) ont réalisé une étude en double aveugle contre un placebo et un témoin positif (diazépam). Ils ont montré un effet « anxiolytique-like » de la casozépine chez le Rat à des doses supérieures à 15 mg/kg *per os*, sans effet dose. Cet effet a été observé dès la première administration, sans phénomène d'accoutumance.

L'étude de détermination de dose montre que les doses supérieures ou égales à 15 mg/kg présentent un effet anxiolytique, alors que la dose de 5 mg/kg ne permet pas d'obtenir des effets significativement différents de ceux obtenus dans le groupe témoin.

L'étude comparative montre que l'effet anxiolytique de l'hydrolysate trypsique de l'alpha 1 caséine observé à la dose de 15mg/kg par voie orale est similaire à celui observé avec le diazépam. A noter toutefois que la désinhibition induite par le diazépam ne s'observe pas avec l'hydrolysate trypsique de l'alpha 1 caséine.

Le test du labyrinthe surélevé confirme les conclusions de l'étude précédente, à savoir un effet anxiolytique de l'hydrolysate trypsique de l'alpha 1 caséine à la dose de 15 mg/kg par voie orale, similaire à celui observé avec le diazépam.

Aucun phénomène d'addiction n'a été observé (Messaoudi *et al.*, 2009).

Une amélioration du sommeil chez des rats stressés a également été mise en évidence (Guesdon *et al.*, 2006).

▪ Chez l'Homme

Une amélioration du sommeil a été observée chez l'Homme (de Saint-Hilaire *et al.*, 2009), ainsi que des propriétés anxiolytiques lors d'administration brève et à hautes doses (des volontaires sains ont ingéré 800 mg puis, 12 heures plus tard, 400 mg d'hydrolysate d' α -S1caséine ; un stress est induit expérimentalement deux heures après la dernière prise) (Messaoudi *et al.*, 2005).

Dans une étude en double aveugle chez des femmes présentant un trouble relatif au stress, un effet placebo a été observé, mais le traitement est plus efficace que le placebo concernant la correction des symptômes affectant les sphères digestives (transit), cardiovasculaires et intellectuelles (concentration) pour les femmes les plus atteintes (Kim *et al.*, 2007).

▪ Chez le Chien et le Chat

Chez le Chien : un essai multicentrique, randomisé et contrôlé (contrôle positif : sélégiline) conduit en aveugle pendant 56 jours sur 38 chiens présentés à la consultation pour des troubles d'anxiété montre que l'administration de 15 mg/kg/j d'hydrolysate tryptique de l'alpha1-caséine contenant au moins 1,8% d'alpha-casozépine apporte une réponse de même ampleur que le témoin positif, malgré le nombre réduit de sujets et les aléas d'une notation à caractère partiellement subjectif (Béata *et al.*, 2007a).

L'essai a été réalisé en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Les investigateurs sont des vétérinaires comportementalistes qui recrutent à J0 des chiens présentant des troubles comportementaux tels que définis dans les critères d'inclusion (score ETEC > 19, soit la présence d'une altération émotionnelle) et qui excluent les animaux dont les troubles pourraient avoir une cause organique ou traumatique.

L'activité de l'hydrolysate tryptique de l'alpha 1 caséine est comparée, non pas à un groupe placebo, mais à celle du SELGIAN (sélégiline) médicament enregistré chez le chien avec les indications suivantes :

- *Traitement des troubles comportementaux d'origine purement émotionnelle : dépression, dysthymie, anxiété.*
- *En association avec une thérapie comportementale, traitement des troubles d'origine émotionnelle rencontrés dans l'hypersensibilité/hyperactivité, l'anxiété de séparation, le syndrome de privation et les phobies généralisées.*

Le demandeur indique qu'il n'aurait pas été éthique de traiter les chiens du groupe témoin avec un placebo. Cela semble indiquer qu'il considère que les animaux atteints d'une pathologie nécessitent une prise en charge thérapeutique. Toutefois, la comparaison avec un placebo aurait permis de mettre en évidence l'efficacité intrinsèque du produit.

La méthode et les moyens mis en œuvre dans cette étude pour étudier l'activité de l'hydrolysate tryptique de l'alpha 1 caséine sont ceux mis en œuvre habituellement pour démontrer l'efficacité d'un médicament.

Dans les conditions de l'étude, l'hydrolysate tryptique de l'alpha 1 caséine contenant au moins 1,8% d'alpha casozépine à la dose de 15 mg/kg/j a montré une efficacité similaire à celle d'un médicament vétérinaire enregistré pour le traitement des troubles comportementaux d'origine purement émotionnelle : dépression, dysthymie, anxiété.

Chez le Chat : un essai multicentrique, randomisé et contrôlé (contrôle négatif) conduit en aveugle pendant 56 jours sur 34 chats présentés à la consultation pour une anxiété exacerbée montre que l'administration de 15 mg/kg/j d'hydrolysate tryptique de l'alpha1-caséine contenant au moins 1,8% d'alpha-casozépine apporte une réponse positive pour l'accompagnement de ces chats, malgré le nombre réduit de sujets et les aléas d'une notation à caractère partiellement subjectif (Béata *et al.*, 2007b).

L'essai a été réalisé en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Les investigateurs sont des vétérinaires comportementalistes.

Les chats recrutés dans l'étude le sont sur la base d'une grille d'évaluation créée pour l'occasion mais validée uniquement par les investigateurs, il n'existe effectivement pas de grille d'évaluation validée nationalement ni internationalement.

L'étude montre un taux de succès en faveur du groupe traité associé à une réduction significative du score moyen en fin de traitement. Il est toutefois difficile d'évaluer d'un point de vue clinique l'amélioration constatée, d'autant que les 2 groupes n'apparaissent pas similaires à l'inclusion.

Bien que l'auteur indique que les deux groupes sont homogènes à J0 et qu'il n'y ait pas de différence statistique entre les scores moyens des deux groupes à l'inclusion, les chats du groupe placebo paraissent plus atteints avec un score moyen de 8,75 contre 10,94 pour le groupe traité et avec 11/17 chats avec un score < 10 contre 6/17 dans le groupe traité.

Le mode de randomisation n'est pas décrit, une randomisation sur le score clinique à l'inclusion aurait évité ce biais.

L'auteur conclut à l'efficacité du produit sur toutes les manifestations de l'anxiété (contact social, agressivité, peur, signes neurovégétatifs) pour les animaux traités par comparaison aux animaux non traités.

Compte tenu du biais de non comparabilité des groupes à l'inclusion, cette efficacité n'est pas établie de façon absolue, un nouvel essai serait nécessaire pour confirmer cette première tendance.

3.3.4. Discussion

Le dossier présenté par le pétitionnaire permet de montrer que l'apport de 15 mg/kg/j d'hydrolysat trypsique de l'alpha1-caséine contenant au moins 1.8% d'alpha-casozépine permet de réduire les troubles émotionnels de chiens souffrant d'anxiété chronique. Chez le Chat, l'étude présentée apporte des éléments dans ce sens, mais devrait être confirmée par un autre essai.

Les études précliniques chez le rat montrent des propriétés anti-convulsivantes et une activité anxiolytique similaires à celles des benzodiazépines, qui s'expliquent par une affinité de l'hydrolysat trypsique de l'alpha 1 caséine pour les récepteurs GABA-A à l'origine des effets observés. Cette affinité observée *in vitro* est toutefois environ 10 000 fois plus faible que celle du diazépam, molécule de référence.

Une fraction peptidique de cet hydrolysat composée de 10 acides aminés (Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Arg) a été identifiée comme présentant cette affinité aux récepteurs GABA et a été nommée alpha-casozépine. Cette dénomination du décapeptide actif est toutefois trompeuse car elle pourrait laisser croire, à tort, que ce principe actif appartient à la famille des benzodiazépines.

Enfin, l'alpha-casozépine, contrairement aux benzodiazépines, ne montre pas d'activité désinhibitrice. Cet aspect peut avoir son importance, notamment lors de cas d'animaux présentant des troubles centrifuges de type agressif.

Compte tenu de ses caractéristiques pharmacodynamiques (affinité pour les récepteurs GABA-A conférant une activité anxiolytique, posologie efficace 15 mg/kg/j), l'hydrolysat trypsique de l'alpha 1 caséine contenant au moins 1,8 % d'alpha-casozépine apparaît comme pouvant présenter les caractéristiques d'un principe actif.

Les études cliniques menées chez le Chien et le Chat et présentées dans ce dossier sont à visée réellement thérapeutique sur des troubles d'une importance relative. Chez ces animaux, il existe un nombre important de manifestations de « stress »/anxiété qui sont très subtiles, pouvant conduire à la prescription d'un traitement. Mais la volonté en présentant ces études se place clairement sur des troubles bien prononcés qui relèvent de troubles comportementaux importants et pas d'un simple « fond anxieux » de l'animal.

L'étude conduite chez le Chien montre une efficacité de l'hydrolysat trypsique de l'alpha 1 caséine similaire à celle d'un médicament vétérinaire déjà enregistré. L'étude conduite chez le chat semble montrer une efficacité de l'hydrolysat trypsique de l'alpha 1 caséine qui doit être confirmée par un nouvel essai.

Conclusion

L'analyse scientifique permet de conclure que :

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

3.4. Statut réglementaire du produit

Comme indiqué ci-dessus, le dossier présenté par le pétitionnaire doit démontrer que « *la composition spécifique de l'aliment pour animaux répond à l'objectif nutritionnel particulier auquel il est destiné.* »

La définition de l'objectif nutritionnel particulier est donnée à l'article 3, point 2, alinéa n) du règlement (CE) n° 767/2009 précité : c'est « *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.* »

Par ailleurs, selon la directive européenne 2001/82/CE transposée à l'article L. 5111-1 du code de la santé publique combiné à l'article L. 5141-1 prévoit qu'un médicament vétérinaire répond à la définition suivante :

- « 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.* »

En outre « *Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament.* »

L'analyse consistera, dans un premier temps, à examiner si le produit en cause remplit les conditions requises pour que l'objectif nutritionnel revendiqué puisse être ajouté à la liste établie par la directive 2008/38/CE modifiée précitée. Dans un second temps, la possibilité que le produit puisse être considéré comme un médicament vétérinaire sera examinée.

3.4.1. Le produit expertisé peut-il être considéré comme un aliment répondant à un objectif nutritionnel particulier ?

Comme indiqué au point 1 du présent document, le dossier présenté par le pétitionnaire doit démontrer que « *la composition spécifique de l'aliment pour animaux répond à l'objectif nutritionnel particulier auquel il est destiné.* »

- Qualification du produit par rapport à la réglementation relative aux aliments pour animaux

Il faut d'abord vérifier qu'il s'agit d'un **aliment pour animaux**. Le produit en cause est un hydrolysat trypsique de caséine bovine contenant au moins 1,8 % d'alpha-casozépine

décapeptide. Comme tel, il répond à la définition de l'aliment pour animaux, à savoir selon l'article 3, paragraphe 4) du règlement (CE) n° 178/2002 du 28 janvier 2002 modifié⁴ : « *une substance ou un produit, y compris les additifs, transformé, partiellement transformé ou non transformé, destiné à l'alimentation des animaux par voie orale* » : il est un produit transformé destiné à l'alimentation orale des animaux, en l'occurrence les chiens et les chats.

Le pétitionnaire le décrit comme étant un **aliment complémentaire (complementary feed)** contenant un hydrolysate de caséine (**matière première ou feed material**). Il ne précise pas quelle autre matière première contient cet aliment complémentaire. Or, selon l'article 3, point 1, paragraphe j) du règlement (CE) n° 767/2009 du 13 juillet 2009 modifié⁵, on entend par aliment complémentaire pour animaux « *un aliment composé pour animaux qui a une teneur élevée en certaines substances mais qui, en raison de sa composition, n'assure la ration journalière que s'il est associé à d'autres aliments pour animaux.* », sachant que l'aliment composé, selon le paragraphe h) du même article est « *un mélange d'au moins deux matières premières pour aliments des animaux, comprenant ou non des additifs pour l'alimentation animale, qui est destiné à l'alimentation animale par voie orale, sous la forme d'un aliment complet pour animaux ou d'un aliment complémentaire pour animaux.* » L'autre matière première est sans doute de la substance nécessaire pour présenter le produit sous forme de gélules.

Quoi qu'il en soit, même si le pétitionnaire modifiait la présentation et mettait sur le marché l'hydrolysate de caséine en l'état, le produit serait alors une **matière première** répondant à la définition qu'en donne le paragraphe g) du même article, à savoir « *les produits d'origine végétale ou animale dont l'objectif principal est de satisfaire les besoins nutritionnels des animaux, à l'état naturel, frais ou conservés, et les dérivés de leur transformation industrielle, ainsi que les substances organiques ou inorganiques, comprenant ou non des additifs pour l'alimentation animale, qui sont destinés à être utilisés pour l'alimentation des animaux par voie orale, soit directement en l'état, soit après transformation, ou pour la préparation d'aliments composés pour animaux ou en tant que supports des prémélanges.* » En effet, le produit en cause serait une matière première destinée à être utilisée directement en l'état pour l'alimentation des chiens et des chats. C'est ce qu'autrefois on appelait un aliment simple.

L'hydrolysate tryptique de caséine bovine ne figure pas explicitement dans le catalogue des matières premières pour aliments des animaux. En effet, seule la caséine figure à la rubrique « 8. Produits laitiers et produits dérivés » de la partie C de l'annexe du règlement (UE) n° 575/2011 de la Commission du 16 juin 2011.

L'hydrolysate tryptique de caséine bovine **ne figure pas non plus dans le registre européen** prévu au 6° de l'article 24 du règlement (CE) n° 767/2009 précité : « *La personne qui met pour la première fois sur le marché une matière première pour aliments des animaux non répertoriée dans le catalogue notifie immédiatement son utilisation aux représentants des secteurs européens de l'alimentation animale visés à l'article 26, paragraphe 1. Les représentants des secteurs européens de l'alimentation animale publient sur l'Internet un registre de ces notifications et mettent régulièrement ce registre à jour.* » Il serait nécessaire de faire cette déclaration.

- Qualification du produit en cause comme aliment visant un objectif nutritionnel particulier

La **définition de l'objectif nutritionnel particulier** est donnée à l'article 3, point 2, paragraphe n) du règlement (CE) n° 767/2009 précité : c'est « *un objectif qui consiste à satisfaire les besoins nutritionnels spécifiques d'animaux dont le processus*

⁴ Règlement modifié en dernier lieu par le règlement (CE) n° 596/2009 du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009

⁵ Règlement modifié en dernier lieu par le règlement (UE) n° 939/2010 de la Commission du 20 octobre 2010

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. »

Il importe donc d'examiner l'objectif nutritionnel particulier revendiqué par le pétitionnaire. Pour que le produit expertisé puisse relever du statut juridique revendiqué, le pétitionnaire doit démontrer successivement :

- ✓ que le processus d'assimilation, le processus d'absorption ou le métabolisme des animaux destinataires est, ou risque d'être, perturbé temporairement ou de manière irréversible ;
- ✓ qu'il en découle pour eux des besoins nutritionnels spécifiques ;
- ✓ que, de ce fait, ils peuvent tirer des bénéfices de l'ingestion d'aliments pour animaux appropriés à leur état.

Le premier point ne soulève pas de difficulté majeure, au vu de l'analyse scientifique du dossier.

En revanche, pour le deuxième, la démonstration de besoins nutritionnels spécifiques des chiens et des chats en situation de stress n'est pas faite. Les réactions au stress chez les carnivores domestiques sont des perturbations biologiques et comportementales provoquées par des stimuli externes, considérés comme agressifs par l'organisme, et non pas le résultat d'un déficit d'ordre alimentaire lié à une perturbation des processus d'assimilation, d'absorption ou du métabolisme. L'allégation « *atténuation des réactions liées au stress* » figure dans la liste des objectifs nutritionnels de la Directive 2008/38/CE pour les porcs et les chevaux. Elle ne saurait être transposée au produit en cause en raison de la différence de mode d'action.

Pour le troisième point, des éléments de preuve existent pour démontrer l'effet bénéfique du produit en cause pour ces animaux, sans que puisse être établi de lien de cause à effet entre la composition du produit en cause et d'éventuels besoins nutritionnels spécifiques.

En l'occurrence cette allégation serait plutôt proche des allégations santé qui n'existent pas dans le domaine de l'alimentation animale mais ont obtenu un cadre juridique dans le domaine de l'alimentation humaine pour un produit similaire au produit en cause.

▪ Existence d'un produit similaire en alimentation humaine

En alimentation humaine, le « *Lactium* », produit similaire au produit objet de la saisine, n'est pas un aliment diététique. En revanche, il utilise une allégation santé qui aurait été acceptée par la DGCCRF : « *modération de la réponse tensionnelle au stress, notamment chez les sujets sensibles.* »

Dans le secteur de l'alimentation humaine, une allégation du type de celle du produit en cause serait, en effet, qualifiée d'**allégation santé** dont la définition et l'utilisation sont encadrées par le règlement (CE) n° 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006⁶. Il faut noter que ce règlement n'a pas son équivalent dans le domaine de l'alimentation animale pour laquelle les allégations sont régies par le seul article 13 du règlement (CE) n° 767/2009 modifié précité. Il ne semble pas pour autant abusif de s'inspirer des dispositions de ce règlement (CE) n°1924/2006 pour apprécier l'allégation du produit en cause. Son article 2, point 2, paragraphe 5) donne la définition suivante de l'allégation de santé : « *toute allégation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé.* »

Le considérant 24 du règlement (CE) n° 1924/2006 énonce que « *de nombreux facteurs autres qu'alimentaires peuvent influencer sur les fonctions psychologiques et comportementales. Toute communication relative à ces fonctions est donc très*

⁶ Modifié en dernier lieu par le règlement (UE) n° 116/2010 de la Commission du 9 février 2010.

complexe et il est difficile de faire passer un message complet, véridique et qui a du sens dans une brève allégation à utiliser dans l'étiquetage des denrées alimentaires et la publicité en faveur de celles-ci. C'est pourquoi il convient d'exiger une preuve scientifique pour l'emploi d'allégations relatives aux fonctions psychologiques et comportementales. »

Un **produit similaire** au produit en cause a été examiné par l'Afssa, puis par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) :

- ✓ l'Afssa a rendu cinq avis successifs relatifs à un ingrédient présenté comme un hydrolysat trypsique de caséine (alpha-S₁) d'origine bovine contenant environ 4 % d'un décapeptide présenté comme possédant des propriétés anxiolytiques (avis du 19 avril 2001 [2000-SA-0167], du 30 décembre 2002 [2002-SA-0172], avis du 26 août 2003 [2003-SA-0173], du 1^{er} avril 2005 [2004-SA-0277] et du 20 septembre 2007 [2006-SA-0332]). Ce dernier avis conclut : « L'Afssa considère que, compte tenu des données disponibles, seule l'allégation « peut modérer la réponse tensionnelle au stress chez les femmes qui y sont particulièrement sensibles » est fondée. Enfin, elle souligne, comme dans les avis précédents, que l'efficacité de l'ingrédient devra être prouvée au cas par cas dans les conditions d'utilisation (niveau d'incorporation, aliment vecteur) qui seront envisagées par l'industriel. » ;
- ✓ l'EFSA (Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies – NDA –) a rendu le 9 avril 2011 un avis relatif à la justification scientifique d'une allégation de santé concernant un hydrolysat de protéines de lait contenant 1,7 % d'alpha S1 décapeptide (= Lactium). Sur la base des données présentées, le Panel conclut qu'il n'y a aucune relation de cause à effet entre la consommation de l'hydrolysat trypsique d'alphaS1-caséine et l'allègement de stress psychologique.

▪ Conclusion

Pour le produit en cause, la démonstration de la qualité d'aliment visant l'objectif nutritionnel particulier revendiqué pour les chiens et les chats n'est pas complète.

Pour autant, le produit pourrait-il être considéré comme un médicament vétérinaire ?

3.4.2 Le produit expertisé peut-il être considéré comme un médicament vétérinaire ?

Selon la recommandation du 14 janvier 2011 précitée, la **frontière** fixée entre les aliments pour animaux et les médicaments vétérinaires est fondée sur la définition des "objectifs nutritionnels particuliers".

Selon l'article 1^{er} de la directive 2001/82/CEE du 6 novembre 2001 modifiée⁷, 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. »

⁷ 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.

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.

Dans la mesure où il n'y a pas de jurisprudence relative aux questions de qualification aliment pour animaux *versus* médicament vétérinaire, il est possible de s'appuyer sur la **jurisprudence relative à la qualification aliment *versus* médicament destiné à l'homme**, dans la mesure où les deux définitions se font écho.

Si, à l'issue de l'examen de la qualification possible comme médicament vétérinaire, il est donné une réponse positive, le produit en cause ne pourrait prétendre à la qualification d'aliment pour animaux visant un objectif nutritionnel particulier. En effet, l'article 2, paragraphe 2, de la directive 2001/82/CE⁸ énonce que "En cas de doute, lorsqu'un produit, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un "médicament vétérinaire" et à la définition d'un produit régi par une autre législation communautaire, les dispositions de la présente directive s'appliquent".

Cette disposition est à relier au 7^{ème} considérant de la directive 2004/28/CE du 31 mars 2004 précitée

« ... Afin de prendre en compte, d'une part, l'émergence de nouvelles thérapies et, d'autre part, le nombre croissant de produits dits "frontière" entre le secteur des médicaments et les autres secteurs, il convient de modifier la définition du médicament pour éviter, lorsqu'un produit répond pleinement à la définition du médicament, mais pourrait aussi répondre à la définition d'autres produits réglementés, que subsiste un doute sur la législation applicable. Par ailleurs, compte tenu des caractéristiques de la législation pharmaceutique, il y a lieu de prévoir que celle-ci sera d'application. Dans le même esprit de clarification, il est nécessaire, lorsqu'un produit donné répond à la définition du médicament vétérinaire, mais pourrait aussi répondre à celle d'autres produits réglementés, de préciser les dispositions applicables en cas de doute et afin de garantir la sécurité juridique. Lorsqu'un produit répond de façon évidente à la définition d'autres catégories de produits, notamment les denrées alimentaires, les aliments pour animaux, les additifs utilisés dans l'alimentation animale ou les biocides, la présente directive n'est pas applicable. Il convient également d'améliorer la cohérence de la terminologie de la législation pharmaceutique. »

- 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 : « *atténuation des réactions au stress chez les chiens et les chats* ».

Suite aux avis rendus par l'Afssa et par l'EFSA (cf. point 3.4.1.3.), ni la DGCCRF pour les saisines de l'Afssa, ni la Commission des Communautés européennes pour celle de l'EFSA n'ont remis en cause le statut juridique du produit présenté comme un aliment.

Pour autant, cela ne préjuge pas de façon définitive du statut juridique du produit. En effet, le 17^{ème} considérant du règlement (UE) n° 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires énonce que « *toute décision relative à une allégation de santé prise conformément au règlement (CE) n° 1924/2006 [...] ne constitue pas une*

⁸ 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.

autorisation de commercialiser la substance faisant l'objet de l'allégation, ni une décision relative à la possibilité d'utiliser la substance dans les denrées alimentaires, ni la classification d'un produit déterminé comme denrée alimentaire. »

Pour le produit en cause, il faut donc se reporter à la jurisprudence relative au médicament par présentation.

Le rapport annuel de 2011 de la Cour de cassation contient une étude très documentée sur le risque (pages 111 à 375) qui consacre quelques pages à la réglementation relative au médicament. Selon ce rapport, « la notion de médicament par présentation découle à la fois des dispositions [de la directive communautaire] et de la **jurisprudence particulièrement extensive** de la Cour de justice des Communautés européennes. Elle recouvre aujourd'hui :

- ✓ les produits décrits ou recommandés comme possédant des propriétés curatives ou préventives (éventuellement au moyen d'étiquettes, de notices ou de présentation orale) ;
- ✓ les produits apparaissant, même implicitement, aux yeux d'un consommateur moyennement averti, eu égard à leur présentation et notamment leur conditionnement, comme ayant lesdites propriétés. »

L'arrêt de la Cour de cassation du 22 février 2011 (pourvoi n°10-81742) illustre bien cette double entrée possible, par l'émetteur, d'un côté, par le récepteur, de l'autre. Selon l'arrêt de la Cour d'appel de Lyon du 18 février 2010 contre lequel était formé le pourvoi, « la présentation consiste à inciter un consommateur moyennement avisé à acheter un produit auquel le fabricant va donner l'apparence d'un médicament ayant la propriété de prévenir ou de guérir les maladies, peu importe, au demeurant, que cette propriété soit réelle ou illusoire et que la présentation des propriétés préventives ou curatives soit affirmée ou suggérée (présentation explicite ou présentation implicite) ; qu'ainsi, sera considéré comme médicament un produit explicitement présenté comme tel, dès lors que sont visés, même sous une forme déguisée, des états pathologiques ; que, de même, un produit sera implicitement présenté comme un médicament dès lors qu'un faisceau d'indices concordants permet de retenir que la présentation qui en est faite conforte les consommateurs dans l'idée qu'ils acquièrent un médicament (forme galénique, mode d'emploi assimilable à une posologie, utilisation d'une terminologie scientifique...). » La Cour de cassation, après avoir relevé que « les juges relèvent ainsi, tout d'abord, que ces produits, commercialisés sous une dénomination indiquant qu'ils proviennent d'un laboratoire, ont une présentation identique à celle de spécialités vendues en pharmacie, fabriquées par des établissements pharmaceutiques habilités, avec des mentions relatives à la composition, à la posologie ainsi que des indications portant sur les précautions d'emploi et les effets indésirables incitant ainsi le consommateur moyennement avisé à penser qu'il se trouve en présence d'un médicament présentant les mêmes garanties de contrôle et de fiabilité et, ensuite, qu'ils font référence à des états pathologiques mentionnés au sein du classement international des maladies tels que les crampes, le stress, l'asthénie avec la mention de propriétés préventives ou curatives ; qu'ils en déduisent que le consommateur moyennement avisé, en faisant une telle lecture, n'entend pas acquérir ces produits pour compléter son régime alimentaire mais pour prévenir ou guérir un état pathologique. » énonce « qu'en se déterminant ainsi, la cour d'appel a justifié sa décision. »

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

Il faut donc **d'abord** vérifier si le produit en cause est présenté comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies des chiens et des chats. L'allégation « atténuation des réactions au stress chez les chiens et les chats » conduit-elle à considérer qu'il en est ainsi ? En première analyse, il semble que non pour plusieurs raisons :

- ✓ l'allégation « *atténuation des réactions liées au stress* » figure déjà dans la directive 2008/38/CE précitée pour les chevaux et pour les porcs, les caractéristiques nutritionnelles essentielles étant, pour le Cheval, des « *ingrédients très digestibles* » et, pour le Porc, une « *teneur en magnésium élevée et/ou des ingrédients très digestibles* » ;
- ✓ l'argument de l'auteur de la saisine de l'Anses, selon lequel l'inscription de cet aliment [diététique] induit une notion de dose/posologie qui, jusque là, était absente de cette directive, est erroné. Il y a, en effet, un précédent pour l'objectif dénommé « *Soutien du métabolisme des articulations en cas d'ostéoarthrose* » pour lequel, chez les chiens comme chez les chats, des teneurs minimales en certains acides gras sont précisées ;
- ✓ le mot traitement n'apparaît pas dans l'allégation revendiquée pour le produit en cause.

Toutefois, l'intitulé « Atténuation des réactions liées au stress » chez le chien et le chat est proche des indications de médicaments vétérinaires enregistrés en France ou en Europe⁹ dans ces espèces et peut entretenir une confusion entre ce qui relève de l'apport nutritionnel et ce qui relève du traitement médical.

Cette analyse doit d'ailleurs être complétée par la prise en compte d'autres éléments.

Quelques arrêts de la chambre criminelle de la Cour de cassation se rapportent à des produits utilisés à l'occasion de situations de stress :

- ✓ arrêt du 14 décembre 2004 (pourvoi n° 04-80723) : la Cour de cassation constate « *qu'il résulte de [ses] propres constatations [de la cour d'appel de Toulouse, en date du 15 janvier 2004] que les produits mis en vente répondaient à la définition du médicament.* » Ces constatations sont les suivantes : « *s'agissant du magnésium B6 anti-stress, le parquet, se référant à la présentation du produit, qualifie de médicament par présentation au vu des indications de sa composition et de ses propriétés, le "magnésium augmente les défenses de l'organisme contre les agressions diverses en développant la fonction d'anticorps ; il est un puissant régulateur de l'excitabilité neuromusculaire, il ralentit le processus physiologique du vieillissement" et par ailleurs il est conseillé dans certains états pathologiques : "troubles du sommeil, surmenage, anxiété, nervosité, obésité, sénescence, crampes musculaires" alors qu'une posologie est par ailleurs conseillée ;* »
- ✓ arrêt du 11 janvier 2005 (pourvoi n° 04-82729) : « *Attendu que l'arrêt attaqué [de la cour d'appel de Grenoble, en date du 6 février 2004] [...] ajoute que le produit était vendu dans un emballage évoquant une boîte de médicament, qu'il était conseillé de l'absorber sous forme de gouttes et qu'il était censé avoir des propriétés calmantes et relaxantes en cas d'excitabilité et d'anxiété, se présentant ainsi comme curatif des maladies modernes que sont le stress, l'anxiété et la dépression; que les juges en déduisent qu'il s'agit d'un médicament par présentation ; qu'en l'état de ces seuls motifs, la cour d'appel a justifié sa décision.* »

De plus, depuis les décisions marquantes de la Cour de Justice des Communautés européennes (CJCE) relatives à la définition du vocable « présentation », Internet est devenu une source importante d'information pour de nombreux consommateurs, comme l'indiquent Kristine Liholt Nilsson et Christian Marquard Svane en 2012.

⁹ CLOMICALM : « aide au traitement de l'anxiété de séparation se manifestant par des destructions et des troubles de l'élimination (défécation et miction) »

SELGIAN : « Traitement des troubles comportementaux d'origine purement émotionnelle : dépression, dysthymie, anxiété »

RECONCILE : « Aide au traitement des troubles liés à la séparation, qui se manifestent par des comportements de destruction et inappropriés (vocalisation et/ou miction incontrôlées) »

Pour le produit objet de la présente saisine, les informations disponibles sur le **site Internet du pétitionnaire** sont notamment :

« Votre vétérinaire vous aidera à gérer au mieux le trouble comportemental de votre animal : thérapie comportementale et utilisation de Zylkène®.

Au bout de 15 à 30 jours de cure, il est conseillé de faire réévaluer le comportement de l'animal pour éventuellement adapter la dose de Zylkène® et/ ou la thérapie comportementale.

Le vétérinaire pourra également vous recommander de renouveler la cure initiale : lorsque les troubles comportementaux sont installés de longue date, leur gestion et leur résolution prend [sic] souvent du temps. »

Un certain nombre de termes utilisés (thérapie comportementale, cure, dose) sont révélateurs d'une présentation du produit en tant que médicament vétérinaire.

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

La réunion d'un **faisceau d'indices concordants** conduit à conclure positivement à la question posée en considérant le produit en cause comme un médicament vétérinaire par présentation :

- produit mis sur le marché par un laboratoire vétérinaire ;
- présentation sous forme de gélules ;

- produit utilisé en situation de stress (nomenclature CIM – classement international des maladies) ;
- allégation pouvant être comprise comme se référant à des vertus curatives ;
- produit utilisé en thérapie comportementale ;
- produit pour l'emploi duquel l'avis d'un vétérinaire est recommandé.

Si plusieurs de ces indices venaient à manquer (par exemple à l'initiative du pétitionnaire), le produit pourrait ne plus être considéré comme un médicament vétérinaire par présentation.

Il faut alors vérifier s'il peut être considéré comme un médicament vétérinaire par fonction.

- 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* »

Mais aussi « *L'article 1^{er}, point 2, sous b), de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la directive 2004/27, doit être interprété en ce sens que, hormis le cas des substances ou des compositions destinées à établir un diagnostic médical, un produit ne peut pas être considéré comme un médicament au sens de cette disposition lorsque, compte tenu de sa composition – y compris son dosage en substances actives – et dans des conditions normales d'emploi, il n'est pas capable de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques de manière significative en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* » (CJCE, 15 janvier 2009, Hecht-Pharma GmbH c. Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Lüneburg, affaire n° C-140/07, Recueil de jurisprudence 2009, p. I-00041, § 39).

Cette jurisprudence a encore été confirmée par l'arrêt de la CJCE du 30 avril 2009 (BIOS Naturprodukte, C-27/08, Recueil de jurisprudence 2009 p. I-3785, point 19)

« *L'article 1^{er}, point 2, de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, telle que modifiée par la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004, doit être interprété en ce sens qu'un produit dans la composition duquel entre une substance ayant un effet physiologique lorsqu'elle est utilisée à une certaine dose n'est pas un médicament par fonction lorsque, compte tenu de son dosage en substances actives et dans des conditions normales d'emploi, il constitue un risque pour la santé, sans toutefois être capable de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques chez l'homme.* »

La Cour de cassation a repris ces principes. C'est ainsi que la chambre commerciale a fait application de ces mêmes critères et censuré un arrêt de cour d'appel qui, se

fondant sur les seules propriétés pharmacologiques du produit en cause, sans tenir compte de ses autres caractéristiques, avait dit que la vitamine C constitue un médicament par fonction (Com., 27 janvier 2009, pourvois nos 08-10.892, 08-10.482, 08-10.976 et 08-11.068, *Bull.* 2009, IV, n° 10).

Si on procède à l'**analyse concrète** du produit en cause en appliquant la **grille multicritères**, il ressort, à partir de l'analyse scientifique du dossier, les éléments suivants :

- ✓ composition du produit : le produit comporte une substance spécifique (il convient de noter que l'origine naturelle d'une substance n'implique pas qu'elle soit considérée uniquement comme une substance alimentaire et non comme médicament ; nombreux sont les principes actifs d'origine naturelle qui, présentant des propriétés pharmacologiques, entrent dans la composition de médicaments [ex : thymol, noix vomique, atropine, etc.] ;
- ✓ 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 : les modalités d'action de l'alpha-casozépine sont mal définies. Une action pharmacologique pourrait éventuellement être envisagée du fait de l'affinité du produit pour les récepteurs GABA de type A. Cependant, cette affinité est 10 000 fois moindre que celle du diazépam. Une dose journalière d'alpha-casozépine de 15 mg/kg serait donc l'équivalent d'une dose de diazépam de 0,0015 mg/kg, qui est très inférieure à la dose utilisée pour traiter l'anxiété chez le Chien (0,55 à 2,2 mg/kg 2 à 4 fois par jour) et le Chat (0,2 à 0,4 mg/kg 1 à 2 fois par jour).
- ✓ modalités d'emploi : la dose d'emploi est spécifiée ;
- ✓ ampleur de sa diffusion : le produit est actuellement commercialisé en flacons de 30 gélules et en boîtes de 10 blisters de 10 gélules ;
- ✓ connaissance qu'en ont les consommateurs : ce point ne peut être évalué ;
- ✓ risques que peut entraîner son utilisation pour la santé : le laboratoire responsable signale que le produit est dépourvu d'effet secondaire.

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

3.4.3. Conclusion sur le statut réglementaire du produit

S'agissant de la **qualification du produit comme aliment pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers**, il manque des éléments de preuve sur le plan nutritionnel pour que le produit puisse être ajouté à cette liste.

Le produit en cause devrait être considéré comme un médicament vétérinaire par présentation.

Au total, même si les preuves étaient apportées pour permettre au produit de relever de la définition de l'aliment visant un objectif particulier, il relèverait encore de celle du médicament par présentation, mais non de celle du médicament vétérinaire par fonction. Dès lors, en vertu de l'article 2, paragraphe 2, de la directive 2001/82/CE rappelé ci-dessus, le produit devrait être considéré comme un médicament vétérinaire par présentation, conformément à l'application qu'en font la Cour de cassation et la Cour de justice européenne.

3 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions des experts et :

- considère que d'un point de vue réglementaire, les caractéristiques et les propriétés du produit, présenté comme un aliment visant un objectif nutritionnel particulier, et candidat à une allégation dans ce cadre, correspondent à celles d'un médicament vétérinaire ayant pour but le traitement de chiens et de chats présentant des troubles comportementaux liés à l'anxiété ;
- considérant les éléments exposés précédemment, donne un avis défavorable à la demande d'avis sur un projet de modification de l'annexe I de la directive 2008/38/CE visant à l'ajout d'un aliment destiné aux chiens et aux chats.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Objectif nutritionnel particulier, chien, chat, stress/ anxiété, directive 2008/38/CE

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie scientifique

Afssa (2001) Avis du 19 avril 2001 relatif à l'évaluation de l'allégation « contribue à réduire les effets du stress » d'un hydrolysate trypsique de caséine bovine présenté en tant qu'ingrédient alimentaire (2000-SA-0167)

Afssa (2002) Avis du 30 décembre 2002 relatif à l'évaluation de l'allégation « contribue à réduire les effets du stress » d'un hydrolysate trypsique de caséine bovine présenté en tant qu'ingrédient alimentaire (2002-SA-0172)

Afssa (2003) Avis du 26 août 2003 sur une demande d'évaluation de l'allégation « contribue à réduire les effets du stress » d'un hydrolysate trypsique de caséine bovine présenté en tant qu'ingrédient alimentaire (2003-SA-0173)

Afssa (2005) Avis du 1^{er} avril 2005 relatif à l'évaluation d'allégations portant sur un hydrolysate trypsique de caséine bovine présenté en tant qu'ingrédient alimentaire (2004-SA-0277)

Afssa (2007) Avis du 20 septembre 2007 relatif à l'évaluation des allégations portant sur un hydrolysate trypsique de caséine bovine présenté en tant qu'ingrédient alimentaire (2006-SA-0332).

Béata C, Beaumont-Graff E, Diaz C, Marion M, Massal N, Marlois N, Muller G, Lefranc C (2007a) Effects of alpha-casozepine (Zylkene) versus seleginine hydrochloride (Selgian, Anipryl) on anxiety disorders in dogs. *J Vet Behav* (2) 175-183

Béata C, Beaumont-Graff E, Coll V, Cordel J, Marion M, Massal N, Marlois N, Tauzin J (2007b) Effects of alpha-casozepine (Zylkene) on anxiety in cats. *J Vet Behav: Clin Appl Res* (2) 40-46

de Saint-Himaire Z, Messaoudi M, Desor D, Kobayashi T (2009) Effects of a bovine alpha S1-casein tryptic hydrolysate (CTH) on sleep disorder in Japanese general population. *The Open Sleep J* 2, 26-32

- EFSA (2011) Scientific Opinion on the substantiation of health claims to « alpha S1-casein tryptic hydrolysate » and alleviation of psychological stress. *EFSA Journal* 2011, 9(6): 2273
- Guesdon B, Messaoudi M, Lefranc-Millot C, Fromentin G, Tome D, Even PC (2006) A tryptic hydrolysate from bovine milk alphaS1-casein improves sleep in rats subjected to chronic mild stress. *Peptides* 27, 1476-82
- Kim JH, Desor D, Kim YT, Yoon WJ, Kim KS, Jun JS, Pyun KH, Shim I (2007) Efficacy of alpha1-casein hydrolysate on stress-related symptoms in women. *Eur J Clin Nutr* 61, 536-41
- Messaoudi M, Lefranc-Millot C, Desor D, Demagny B, Bourdon L (2005) Effects of a tryptic hydrolysate from bovine milk α S1-casein on hemodynamic responses in healthy human volunteers facing successive mental and physical stress situations. *Eur J Nutr* 44, 128-32
- Messaoudi M, Lalonde R, Schroeder H, Desor D (2009) Anxiolytic-like effects and safety profile of a tryptic hydrolysate from bovine alpha S1-casein in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 23, 323-330
- Miclo L, Perrin E, Driou A, Papadopoulos V, Nouredine B, Vanderesse R, Boudier JF, Desor D, Linden G, Gaillard JL (2001) Characterization of α -casozepine, a tryptic peptide from bovine α S1-casein with benzodiazepine-like activity. *The FASEB journal*
- Pageat P (1995) Pathologie du comportement du chien. Editions du Point Vétérinaire, 367 pp
- Violle N, Messaoudi M, Lefranc-Millot C, Desor D, Nejdj A, Demagny B, Schroeder H (2006) Ethological comparison of the effects of a bovine alpha s1-casein tryptic hydrolysate and diazepam on the behavior of rats in two models of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 84, 517-23

Bibliographie règlementaire

Directives communautaires

- Directive 93/74/CEE du Conseil du 13 septembre 1993 concernant les aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers.
- Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.
- Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
- Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
- Directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.
- Directive 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 modifiée établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers.

Règlements communautaires

- Règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 modifié.
- Règlement (CE) n° 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 modifié concernant les allégations nutritionnelles et de santé sur les denrées alimentaires.
- Règlement (CE) n° 767/2009 du Parlement européen et du Conseil du 13 juillet 2009 modifié concernant la mise sur le marché et l'utilisation des aliments pour animaux.
- Règlement (UE) n° 575/2011 de la Commission du 16 juin 2011 relatif au catalogue des matières premières pour aliments des animaux.
- Règlement (UE) n° 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles

Recommandation

Recommandation de la Commission du 14 janvier 2011 arrétant des lignes directrices pour la distinction entre les matières premières pour aliments des animaux, les additifs pour l'alimentation animale, les produits biocides et les médicaments vétérinaires (2011/25/UE) JOUE L 11 du 15.1.2011, pages 75 à 79.

Ouvrages et documentation consultés

- Réglementation du médicament (page 300 à 309), dans l'étude sur le risque in Rapport annuel 2011 de la Cour de cassation, La documentation française, Paris 2012.
- Kristine Lilholt Nilsson and Christian Marquard Svane: A Challenge to the Country of Origin-Principle. Website marketing, The Saga continues, *EFFL*, 4/2012, pages 201 à 207.

Jurisprudence communautaire consultée

- 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
- CJCE, 15 janvier 2009, Hecht-Pharma GmbH c. Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Lüneburg, affaire n° C-140/07, *Recueil de jurisprudence* 2009, p. I-00041.
- CJCE, 30 avril 2009 (BIOS Naturprodukte, C-27/08, *Recueil de jurisprudence* 2009 p. I-3785.
- CJCE, 6 septembre 2012 (affaire C-308/11), non encore publié au recueil.

Jurisprudence nationale consultée

- Cour de cassation, Chambre criminelle
Arrêt du 14 décembre 2004 (pourvoi n° 04-80.723).
Arrêt du 11 janvier 2005 (pourvoi n° 04-82.729).
Arrêt du 19 mai 2009 (pourvoi n°08-83.747).
Arrêt du 22 février 2011 (pourvoi n° 10-81.742).
- Cour de cassation, chambre commerciale
Arrêt du 27 janvier 2009, pourvois nos 08-10.892, 08-10.482, 08-10.976 et 08-11.068, *Bull.* 2009, IV, n° 10.

Grille évaluation Chat

Table 1 Cat emotional scale

	Contact tolerance with familiar people
0	Can't be touched
1	Allows only short contact with humans when the cat initiates it
2	Does not tolerate long, provoked or spontaneous, contact
3	Variable acceptance and seeking of contact
4	The cat regularly seeks and accepts contacts – seldom refuses
5	Easily manipulated
	Contact tolerance with non –familiar people
0	Disappears or is aggressive in the presence of people
1	Comes to observe but can't be touched
2	Initiates contact after awhile but does not accept being touched
3	Initiates contact after awhile and accepts being touched
4	Accepts most, but not all human contact
5	Tolerant, friendly and playful with non-familiar and with familiar people
	Aggression
0	Aggressive to familiar and non-familiar people, causing injury
1	Aggressive to familiar and non-familiar people except for one person, causing injury
2	Possible but infrequent aggression that causes injury
3	Threatens without fleeing
4	Threatens and flees
5	Never aggressive
	Other fears
0	Frightened by the slightest noise or any new stimulus
1	Unwilling to explore, responds in a fearful way to numerous stimuli
2	Exhibits fearful behavior, but explores after a while
3	Frightened only by specific, known stimuli
4	Seldom frightened – Calms down quickly
5	Never afraid
	Organic signs
0	Systematic stress-related autonomic signs (+/- displacement activities)
1	Frequent stress-related autonomic signs (+/- displacement activities)
2	Displacement activities with severe consequences (+/- autonomic signs)
3	Displacement activities with medium consequences (+/- autonomic signs)
4	Displacement activities with mild consequences (without autonomic signs)
5	Nothing