

Maisons-Alfort, le 24 mai 2018

AVIS

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

**relatif à « une demande de modification des annexes de la directive 2008/38/CE
visant la création de nouveaux objectifs nutritionnels particuliers
« Atténuation des réactions au stress » chez les ruminants, porcs, lapins et volailles »**

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 24 avril 2017 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'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 de nouveaux objectifs nutritionnels particuliers « *Atténuation des réactions au stress* » chez les ruminants, porcs, lapins et volailles.

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*

¹ Modifié en dernier lieu par le règlement (UE) n° 939/2010 de la Commission du 20 octobre 2010 et rectifié au JOUE L 192 du 22.07.2011, page 71.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2017-SA-0193

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* ».

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 « *Atténuation des réactions au stress* », actuellement autorisé (partie B de l'Annexe 1 de la Directive 2008/38/CE) chez le porc et les équidés, comme indiqué dans le tableau suivant.

	Particular nutritional purpose	Essential nutritional characteristics	Species or category of animals	Labelling declarations	Recommended length of time	Other provisions
Formulation actuelle	Atténuation des réactions au stress	Teneur en magnésium élevée et/ou Ingrédients très digestibles	Porc	Magnésium Ingrédients très digestibles incluant le traitement éventuel Teneur en acides gras n-3 (si ajoutés)	1 à 7 jours	Préciser les situations pour lesquelles l'utilisation de cet aliment est appropriée
	Atténuation des réactions au stress	Ingrédients très digestibles	Equidés	Magnésium Ingrédients très digestibles, le cas échéant traités Teneur en acides gras n-3 (si ajoutés)	2 à 4 semaines	Indiquer les situations pour lesquelles l'utilisation de l'aliment est appropriée

Les modifications proposées par le pétitionnaire, détaillées dans le tableau ci-après, portent sur :

- l'ajout de caractéristiques nutritionnelles essentielles (vitamine E, vitamine C, sélénium et zinc) à celle actuellement visée (i.e. magnésium) chez l'espèce porcine;
- l'ajout de nouvelles espèces cibles (ruminants, lapins et volailles).
- la proposition de teneurs minimales pour chaque caractéristique nutritionnelle et pour chaque espèce, rapportées à un aliment complet. Il est indiqué que la concentration en sélénium et zinc dans les aliments complémentaires peut atteindre 100 fois la concentration maximale autorisée dans la ration complète;
- la durée d'utilisation recommandée, remplacée par " *Dans la période d'une semaine avant et trois semaines après l'occurrence du facteur ou du stimulus engendrant un stress*";
- le mode d'emploi (*demande d'indications sur les situations engendrant un stress dans lesquelles l'utilisation de l'aliment est appropriée; respect des teneurs maximales légales*).

Les apports en vitamines E, Zn, Se et Mg proposés par le pétitionnaire au regard des apports recommandés et des teneurs tolérables maximum pour l'animal sont présentés dans le tableau de l'annexe 1. Le CES rappelle qu'il n'existe pas d'apports recommandés pour la vitamine C pour les espèces ciblées par l'ONP. Par ailleurs, le Règlement (UE) 2015/1061 de la Commission du 2 juillet 2015 concernant l'autorisation de l'acide ascorbique, du phosphate d'ascorbyle de sodium, du phosphate d'ascorbyle de calcium-sodium, de l'ascorbate de sodium, de l'ascorbate de calcium et du palmitate d'ascorbyle en tant qu'additifs pour l'alimentation de toutes les espèces ne précise aucune teneur minimale ou maximale.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2017-SA-0193

Particular nutritional purpose	Essential nutritional characteristics	Species or category of animals	Labelling declarations	Recommended length of time	Other provisions
Atténuation des réactions au stress	<p>Apport minimal par l'aliment diététique de vitamine E: - 22 UI/kg MS pour tous ruminants Et Apport minimal par l'aliment diététique en Sélénium : - 0.1mg/kg MS pour tous ruminants Et/Ou Apport minimal par l'aliment diététique en Zinc : - 25 mg/kg MS pour tous ruminants Et/Ou Apport minimal par l'aliment diététique en Vitamine C - 50 mg/kg MS pour tous ruminants Et/Ou Apport minimal par l'aliment diététique en Magnésium : - 0.4 g/kg MS pour les jeunes bovins, les chèvres ou les brebis laitières - 0.5 g/kg MS pour les bovins adultes</p> <p>Lorsqu'ils sont ajoutés, les apports minimaux en vitamines et oligo-éléments exprimés ci-dessus doivent s'entendre comme la contribution de l'aliment complémentaire diététique dans l'apport total de la ration complète. Les aliments complémentaires pour animaux peuvent contenir du sélénium et du zinc dans une concentration supérieure à 100 fois la teneur maximale fixée pour les aliments complets pour animaux.</p>	Ruminants	Nom et teneur éléments ajouté (Vitamines, oligoélément, minéral)	Dans la période d'une semaine avant et trois semaines après l'occurrence du facteur ou du stimulus engendrant un stress	<p>Des indications sur les situations engendrant un stress dans lesquelles l'utilisation de l'aliment est appropriée doivent être fournies</p> <p>Le mode d'emploi des aliments pour animaux doit permettre d'assurer le respect des teneurs maximales légales respectives fixées pour les aliments complets pour animaux</p>
Atténuation des réactions au stress	<p>Apport minimal par l'aliment diététique de vitamine E: - 48 UI/kg d'aliment complet en maternité - 5 UI/kg d'aliment complet en engraissement Et Apport minimal par l'aliment diététique en Sélénium : - 0.05 mg/kg d'aliment complet Et/Ou Apport minimal par l'aliment diététique en Zinc (base sulfate ou oxyde) : - 25 mg/kg d'aliment complet Et/Ou Apport minimal par l'aliment diététique en Vitamine C: - 50 mg/kg d'aliment complet</p> <p>Lorsqu'ils sont ajoutés, les apports minimaux en vitamines et oligo-éléments exprimés ci-dessus doivent s'entendre comme la contribution de l'aliment complémentaire diététique dans l'apport total de la ration complète. Les aliments complémentaires pour animaux peuvent contenir du sélénium et du zinc dans une concentration supérieure à 100 fois la teneur maximale fixée pour les aliments complets pour animaux.</p>	Lapins	Nom et teneur éléments ajouté (Vitamines, oligoélément, minéral)	Dans la période d'une semaine avant et trois semaines après l'occurrence du facteur ou du stimulus engendrant un stress	<p>Des indications sur les situations engendrant un stress dans lesquelles l'utilisation de l'aliment est appropriée doivent être fournies</p> <p>Le mode d'emploi des aliments pour animaux doit permettre d'assurer le respect des teneurs maximales légales respectives fixées pour les aliments complets pour animaux</p>

Avis de l'Anses
Saisine n° 2017-SA-0193

<p>Atténuation des réactions au stress</p>	<p>Apport minimal par l'aliment diététique de vitamine E : - 65 UI/kg d'aliment complet pour les volailles de chair et pour les poules pondeuses Et Apport minimal par l'aliment diététique en Sélénium : - 0.1 mg/kg d'aliment complet Et/Ou Apport minimal par l'aliment diététique en Zinc : - 25 mg/kg d'aliment complet Et/Ou Apport minimal par l'aliment diététique en Vitamine C - 50 mg/kg d'aliment complet pour les volailles de chair et volailles pondeuses</p> <p>Lorsqu'ils sont ajoutés, les apports minimaux en vitamines et oligo-éléments exprimés ci-dessus doivent s'entendre comme la contribution de l'aliment complémentaire diététique dans l'apport total de la ration complète.</p> <p>Les aliments complémentaires pour animaux peuvent contenir du sélénium et du zinc dans une concentration supérieure à 100 fois la teneur maximale fixée pour les aliments complets pour animaux.</p>	<p>Volailles</p>	<p>Nom et teneur éléments ajouté (Vitamines, oligoélément, minéral)</p>	<p>Dans la période d'une semaine avant et trois semaines après l'occurrence du facteur ou du stimulus engendrant un stress</p>	<p>Des indications sur les situations engendrant un stress dans lesquelles l'utilisation de l'aliment est appropriée doivent être fournies</p> <p>Le mode d'emploi des aliments pour animaux doit permettre d'assurer le respect des teneurs maximales légales respectives fixées pour les aliments complets pour animaux</p>
<p>Atténuation des réactions au stress</p>	<p>Apport minimal par l'aliment diététique de vitamine E : - 60 UI/kg d'aliment complet pour les porcelets - 30 UI/kg d'aliment complet pour les porcs croissance/finitions et les truies Et Apport minimal par l'aliment diététique en Sélénium : - 0.10 mg/kg d'aliment complet Et/Ou Apport minimal par l'aliment diététique en Vitamine C - 50 mg/kg d'aliment complet Et/Ou Apport minimal par l'aliment diététique en Zinc : - 25 mg/kg d'aliment complet Et/Ou Apport minimal par l'aliment diététique en Magnésium : - 1.0 g/kg d'aliment complet pour les porcelets et pour les porcs croissance/finitions - 1.5 g/kg d'aliment complet et les truies</p> <p>Lorsqu'ils sont ajoutés, les apports minimaux en vitamines et oligo-éléments exprimés ci-dessus doivent s'entendre comme la contribution de l'aliment complémentaire diététique dans l'apport total de la ration complète.</p> <p>Les aliments complémentaires pour animaux peuvent contenir du sélénium et du zinc dans une concentration supérieure à 100 fois la teneur maximale fixée pour les aliments complets pour animaux.</p>	<p>Porcs</p>	<p>Nom et teneur éléments ajouté (Vitamines, oligoélément, minéral)</p>	<p>Dans la période d'une semaine avant et trois semaines après l'occurrence du facteur ou du stimulus engendrant un stress</p>	<p>Des indications sur les situations engendrant un stress dans lesquelles l'utilisation de l'aliment est appropriée doivent être fournies</p> <p>Le mode d'emploi des aliments pour animaux doit permettre d'assurer le respect des teneurs maximales légales respectives fixées pour les aliments complets pour animaux</p>

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 et, d'autre part, l'absence d'effets négatifs sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien-être des animaux.

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

- les différents apports permettent-ils une atténuation des réactions au stress, chez les ruminants, lapins, porcs et volailles?
- la durée d'utilisation recommandée est-elle pertinente et adaptée à l'ONP visé ?
- les autres dispositions prévues, relatives au mode d'emploi, sont-elles pertinentes et adaptées à l'ONP visé ?

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

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

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 13 février 2018. L'analyse et conclusions du CES ont été discutées et validées lors de la réunion du 13 mars 2018.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ALAN

3.1. Contexte scientifique de l'objet de l'ONP

L'ONP faisant l'objet de cette saisine a trait à "L'atténuation des réactions au stress". Le terme de stress est largement utilisé en élevage comme dans le langage commun. Il permet d'englober un certain nombre de stimulations complexes auxquelles sont soumis les animaux (stress du sevrage, stress de transport, stress nutritionnel). Il permet d'expliquer des syndromes dont l'étiologie est mal connue (troubles du comportement par exemple) ou la sensibilité particulière aux infections à certaines périodes (maladies du sevrage, diarrhées d'adaptation, fièvre des transports). Ce concept, très large, cache en réalité de nombreuses inconnues scientifiques relatives aux interactions de l'animal avec son environnement². Certains auteurs ont tenté d'élaborer des définitions, tels Hans Selye qui définissait le stress comme la « *réponse non spécifique d'un organisme à une sollicitation* » ou Nicolaidis : « *tous les événements qui se déroulent dans l'organisme (humain, animal, végétal) lorsque celui-ci contrecarre les effets liés à une stimulation extérieure négative en vue de revenir à un état d'équilibre* » (Nicolaidis et al., 2015).

Dans son utilisation moderne, le terme « stress » recouvre à la fois « *l'agression de l'organisme par un agent physique, psychique, émotionnel entraînant un déséquilibre qui doit être compensé par un travail d'adaptation* » et la « *réaction de l'organisme à l'agression subie* »³. C'est donc à la fois le stimulus déclencheur, l'agression, et la réponse qu'il provoque dans l'organisme pour permettre son adaptation. Pour les besoins de la présente saisine, les experts s'intéresseront plus particulièrement à la partie « réponse » de la définition.

Ainsi, dans un avis précédent relatif à "une demande de modification des annexes de la directive 2008/38/CE visant l'objectif nutritionnel particulier 'atténuation des réactions au stress' pour les équidés" (2016-SA-0094), l'Anses précisait que "*le 'stress' est un terme générique utilisé pour décrire la réponse généralisée, non spécifique, à tous les types de défis lorsque ceux-ci mettent en cause l'intégrité de l'organisme ou représentent une menace pour l'animal. Cette réponse comporte des composantes psychiques (émotions négatives dont la peur), comportementales (dont la fuite et la lutte) et physiologiques*".

Dans le cadre de l'intitulé très général de l'ONP objet de la présente saisine, le CES rappelle qu'on ne peut pas prendre en compte un stress lié à un agent infectieux ou parasitaire ni un stress lié à une intoxication chimique, qui relèveraient d'une prise en charge thérapeutique et non d'une adaptation nutritionnelle de l'aliment..

Tous les organismes vivants ont mis au point des mécanismes de stress pour faire face à un large éventail de stimuli qui menacent, ou sont perçus comme menaçant l'équilibre ou l'homéostasie. Chez les animaux, le système neuroendocrinien constitué de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du système nerveux autonome est le premier à être sollicité pour lutter contre des dommages potentiels et est donc directement impliqué dans le stress. Les glucocorticoïdes, produits finaux de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, jouent un rôle fondamental dans ces mécanismes (Dantzer et Mormède, 1983).

L'effet de stress environnementaux sur l'activité anti-microbienne et cytolytique des cellules de l'immunité innée, sur la réponse inflammatoire ou sur l'immunité acquise a été démontré chez de nombreuses espèces (Kelley 1980; Merlot 2004; Wernicki *et al.*, 2014). En outre, comme l'indique Ghezzi et al, 2017, le stress a des effets sur les mitochondries et les processus d'oxydo-réduction, qui sont liés aux processus inflammatoires.

Tous les animaux d'élevage peuvent subir ou subissent au cours de leur cycle de production, diverses situations de stress dont les facteurs sont d'origine très diverse: physiques (conditions

² www.mormede.com

³ Le Trésor de la Langue Française informatisé : <http://atilf.atilf.fr/>

climatiques ambiantes, transport..), sociaux (interaction entre individus de la même espèce), physiologique (période de gestation, mise bas...) ou liés aux pratiques mêmes d'élevage (transition alimentaire, sevrage...). Ces facteurs de stress ont un effet additif. Ce qui signifie que lorsque différents facteurs ont une incidence au même moment sur l'animal, la réaction est plus grande que si l'animal avait été exposé à un seul facteur stressant.

Outre cette notion générale de stress, le dossier fait référence à une autre notion, le stress oxydant. La définition du stress oxydant admise aujourd'hui est la suivante : le stress oxydant correspond « à une perturbation dans l'équilibre entre oxydants et anti-oxydants en faveur de la formation de produits oxydants, ce déséquilibre pouvant conduire à des dommages » (Sies, 2015). Le stress oxydant se caractérise donc par un excès de radicaux libres pouvant entraîner des dommages à différentes espèces moléculaires et notamment à l'ADN, aux protéines et à certains lipides.

Le stress oxydant s'accompagne d'une augmentation de la production de radicaux libres oxygénés (RLO) dont l'élimination est assurée par les systèmes anti-oxydants endogènes constitués de piègeurs de RLO (parmi lesquels les vitamines C et E) et d'enzymes (dont la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase). Cependant, en participant à l'élimination des RLO, une partie de ces vitamines, ainsi que des enzymes dont certains oligo-éléments (Cu, Se, Zn) sont cofacteurs, est détruite, ce qui entraîne une augmentation du besoin. Lorsque la capacité anti-oxydante des systèmes endogènes est dépassée, l'oxydation de divers composants cellulaires altère le métabolisme (Wernicki *et al.*, 2006; Terlouw *et al.*, 2007; Aurousseau *et al.*, 2014). Il peut en découler des modifications de la fonction immunitaire. Les conséquences sont une sensibilité accrue aux maladies et une altération de la santé des animaux (Miller *et al.*, 1993; Le Blanc *et al.*, 2004; Erisir *et al.*, 2006) avec *in fine* des baisses de leurs performances (Aurousseau, 2002; Manteca *et al.*, 2013).

Derrière le mot stress se retrouvent donc deux notions différentes :

- d'un côté le stress, qui est une série de mécanismes permettant de contrecarrer les effets d'un événement pouvant altérer l'équilibre d'un organisme (événement stressant). Cette série de mécanismes implique, entre autres et à des degrés divers, les processus d'oxydo-réduction ;
- de l'autre côté le stress oxydant, qui est un état au cours duquel un déséquilibre entre oxydants et anti-oxydants se produit avec potentiellement des dommages moléculaires et/ou cellulaires.

Si l'un implique l'autre à des degrés divers, dans les mécanismes de réponse de l'organisme, (Ghezzi *et al.*, 2017, Aurousseau, 2002), la correction du déséquilibre ainsi engendré entre oxydants et anti-oxydants ne permet pas forcément d'atténuer le stress, qui implique beaucoup d'autres facteurs.

3.2. Analyse du dossier du pétitionnaire

3.2.1. Présentation du dossier

Le dossier fourni par le pétitionnaire en support de la demande de modification de l'ONP «Atténuation des réactions au stress » chez les ruminants, porcs, lapins et volailles est un rapport de 23 pages :

- 9 pages consacrées à la présentation de tableaux (en français et en anglais) récapitulant les propositions de modifications concernant l'ONP, les caractéristiques nutritionnelles essentielles, les espèces cibles, les déclarations d'étiquetage et des mentions sur le mode d'emploi,
- un résumé du dossier (1page),
- 8 pages consacrées à la "justification" de la demande,

- et 5 pages présentant la liste des 66 références bibliographiques sur lesquelles il s'est appuyé. Ces 66 publications scientifiques étaient jointes au dossier.

3.2.2. Analyse du dossier de publications

3.2.2.1. Présentation synthétique de la bibliographie fournie par le pétitionnaire

Sur les 66 publications présentées dans le dossier :

- 32 sont des articles généraux traitant : du stress oxydatif chez l'homme et le rat, de la relation stress oxydatif et fonction immunitaire, du rôle du Se chez la truie, de la Vit C chez le porc, le poulet et les ruminants, et des oligo-éléments chez le poulet, des conditions de pré-abattage (transport) sur le stress et le bien-être du porc et des bovins, du stress thermique chez le poulet, des marqueurs de stress chez le porc, de la réponse métabolique et endocrine du ruminant au froid et lors de restriction alimentaire, de la relation Vit E, Se et mammite chez la vache laitière.

De l'analyse de cette bibliographie, il ressort que lors de périodes de stress, l'organisme peut être exposé à des phénomènes radicalaires qui, détruisant une partie des vitamines et enzymes antioxydantes, induisent des risques de carence. Ces risques sont susceptibles d'être en partie prévenus par une supplémentation vitaminique et/ou en oligoéléments (Aurousseau *et al.*, 2004). L'analyse de la bibliographie ne montre pas le rôle indispensable du Mg pendant des situations de stress chez l'animal.

Compte tenu des risques de carence en vitamines E et C et en oligoéléments (Se et Zn) pendant des périodes de stress, des apports supplémentaires en ces éléments sont généralement recommandés. Cependant, ni les besoins supplémentaires d'un animal exposé à une situation de stress, ni la spécificité de ces besoins en fonction de la nature du stress ne sont précisés dans ces articles, et ce quelle que soit l'espèce animale.

- 34 autres articles rapportent les résultats d'études expérimentales, presque exclusivement conduites *in vivo* (n = 33), relatives aux effets d'apport supplémentaire de vitamines (E, C) et/ou de minéraux (Se, Zn, Mg) chez les ruminants, les volailles et les porcs.

Aucune étude expérimentale portant sur le lapin, espèce pourtant ciblée par l'ONP, n'a été jointe au dossier.

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

Dans un premier temps, les 34 études expérimentales ont été triées au regard de l'intitulé de l'ONP, ciblé sur le stress des animaux d'élevage : ainsi, seules les études conduites sur des animaux en situation de stress ont été retenues (n = 28). Les études portant sur un statut infectieux des animaux ou sur une intoxication chimique ont été écartées (n = 5). Cela a abouti à la sélection de 23 publications. Même si la formulation, par le pétitionnaire, des propositions relatives aux caractéristiques nutritionnelles sous-entend que l'aliment diététique contient de la Vit E associée à du Se, les études présentées dans le dossier testant un apport non combiné de Vit E et de Se ont quand même été considérées. Après élimination d'une publication relative à une supplémentation par voie intra-musculaire, 22 études d'intérêt ont finalement été retenues et analysées de manière plus approfondie: 12 chez les volailles, 8 chez les ruminants et 2 chez les porcs.

Les résultats à chaque étape de cette sélection sont présentés schématiquement en annexe 2, sous forme d'un diagramme de flux PRISMA.

3.2.2.3. Analyse des publications retenues pour juger de la pertinence de l'ONP

3.2.2.3.1. Chez les volailles

Chez les volailles, 12 publications d'intérêt ont été recensées, presque exclusivement sur le stress thermique. On distingue deux types de stress thermique :

- ✓ Le coup de chaleur qui est un stress thermique aigu avec une température très élevée pendant un temps relativement bref. Sa principale conséquence est une augmentation de la mortalité, souvent par étouffement.
- ✓ Le stress thermique chronique. Ce type de stress apparaît lors d'exposition à des températures ambiantes élevées, généralement de nature cyclique (entre 29 et 35°C pendant le jour, températures ambiantes plus fraîches durant la nuit) et s'étalant sur des périodes relativement longues, allant de quelques jours à plusieurs semaines. Les changements provoqués par ce type d'exposition sont relativement faibles jusqu'à atteindre un nouvel équilibre (homéostasie) qui permet à l'animal de s'adapter à son nouvel environnement : on parle alors d'acclimatation. Dans ce type d'exposition, la mortalité n'est que très légèrement augmentée alors que les performances de croissance sont largement affectées.

Toutes les publications d'intérêt du dossier portent sur le stress chronique, chez le poulet de chair (7), la poule pondeuse (4) ou la caille (1) ; dans l'une d'entre elles, l'effet du jeûne chez le poulet a été étudié.

Vitamine C (apport de 50 mg /kg aliment selon l'ONP)

- Chez le poulet

L'effet d'un apport de Vit C (0/100/200/300 mg/kg d'aliment) chez le poulet en fonction de la saison (température ambiante de 23 à 37 °C) a été étudié par Kadim *et al.* (2008). Les auteurs concluent à des recommandations de 200 à 300 mg/kg d'aliment en fonction de la saison pour obtenir un effet significatif sur les performances.

Deux expériences (McKee *et al.*, 1997) ont été réalisées sur des poulets maintenus en thermoneutralité (28°C) ou à 34°C. Dans la première, un effet positif significatif d'une supplémentation de 150 mg de Vit C par kg d'aliment a été mis en évidence sur les performances (gain de poids) de poulets maintenus en thermoneutralité (28°C) et aucun effet n'a été constaté sur des animaux à 34°C. Dans la seconde, un effet positif de l'addition de Vit C à la teneur de 400 mg/kg d'aliment sur les concentrations plasmatiques en acide ascorbique et en triglycérides a été démontré suite à un jeûne de 24 heures.

L'effet positif significatif d'une addition de vitamine C à la teneur de 250 mg /kg d'aliment sur la croissance et l'IC de poulets élevés pendant 42 jours à 32°C a été mis en évidence par Sahin *et al.* (2003).

- Chez la poule pondeuse

Perek et Kendler (1962) ont observé un effet dose réponse positif d'un apport de Vit C, entre 0 et 400 mg/kg d'aliment sur les performances de ponte en conditions estivales (40 °C), des effets positifs étant constatés dès 25 mg/kg.

Une étude (Ahmad *et al.*, 1967) a porté sur l'effet d'un apport de 44 mg/kg d'aliment chez la poule pondeuse soumise à un stress thermique (Témoin 21°C/ 29°C/ 35°C/43°C). Un effet positif a été observé sur la température corporelle, la production d'œufs, mais dépendant de l'âge et du type génétique.

Cependant, ces deux études sont très anciennes et ont été réalisées sur des génotypes dont les performances sont très différentes de celles observées actuellement. Ces deux seules études ne sont pas suffisantes pour valider l'ONP.

Zinc (apport de 25 mg /kg aliment selon l'ONP)

- Chez le poulet

L'effet dose réponse d'un apport de Zn (34/68/181 mg/kg d'aliment) sur les performances et l'immunité (macrophages, IgM et IgG) de poulets élevés en conditions normales ou soumis à un stress thermique a été étudié par Bartlett et Smith (2003). Cette étude ne démontre pas un effet compensateur du Zn en conditions de stress thermique.

L'effet dose réponse d'une addition de Zn (0/30/60 mg /kg, à un aliment contenant 85 mg/kg de Zn) sur les performances et la qualité de viande de poulets élevés pendant 42 jours à 32°C a été étudié par Norouzi *et al.*, (2014). Un effet positif est observé sur des paramètres de couleur et d'oxydation du muscle à la dose de 30 mg/kg d'aliment. Cependant, la teneur dans l'aliment témoin est bien supérieure aux recommandations du NRC (85 mg *versus* 20 à 40 mg).

- Chez la caille

L'effet dose réponse d'un apport de Zn (0/30/60 mg /kg, à un aliment contenant 30 mg/kg de Zn) chez des cailles élevées en conditions normales ou à 34 °C pendant 3 semaines a été étudié par Sahin et Kucuk (2003). Cette étude montre qu'un apport supplémentaire de 60 mg/kg de Zn permet de compenser en partie mais significativement l'effet négatif de températures élevées sur les performances des animaux.

Vit E (apport de 65 UI/kg d'aliment selon l'ONP)

- Chez le poulet

L'effet dose réponse de la Vit E (0/62.5/125/250/500 mg/kg d'aliment) chez le poulet élevé à 32 °C pendant 42 jours a été étudié dans une publication (Sahin *et al.*, 2001). L'auteur conclut qu'il n'y a pas d'amélioration des performances.

- Chez la poule pondeuse

L'effet dose réponse de la Vit E chez la poule pondeuse soumise à un stress thermique a été étudié dans deux publications. La première publication (Kirunda *et al.*, 2001) a porté sur l'effet d'apport croissant de Vit E (60 et 120 UI/kg d'aliment) à un aliment témoin contenant 20 UI/Kg, sur une période de 4 semaines : 2 semaines avant élévation de température (21 °C) suivies de 2 semaines à 34°C. Avec la supplémentation de 60 UI de Vit E/Kg d'aliment, l'auteur met en évidence un effet positif sur les performances et la qualité de l'œuf. La deuxième étude (Puthongsiriporn *et al.*, 2001) a porté sur des apports totaux croissants de vitamine E (25, 45 et 65 UI /kg d'aliment), sur une période de 2 semaines avant élévation de température (21°C) suivie de 3 semaines à 35°C. L'auteur ne met pas en évidence d'effet sur les performances avec un apport de 65 UI de vit E, mais rapporte un effet positif sur la qualité de l'œuf (proportion du jaune et unité Haugh).

Sélénium (apport de 0,1 mg/kg d'aliment selon l'ONP)

Une publication porte sur l'effet d'un apport de Se à 0,3 mg /kg d'aliment chez des poulets élevés en conditions normales ou à 35 °C pendant 15 jours. Cette étude montre qu'un apport de 0,3 mg de Se / kg d'aliment permet de compenser en partie mais significativement l'effet négatif de températures élevées sur les performances et le statut immunitaire des animaux (El-Deep *et al.*, 2016).

En conclusion chez les volailles :

1) Stress thermique chronique

- ✓ Chez la poule pondeuse, un apport de Vit C permet de limiter les effets négatifs d'un stress thermique chronique sur les performances et la qualité des œufs. Cependant, les deux seules études dans le dossier présentant des apports recommandés de 25 à 1000 mg /kg d'aliment, sont anciennes et ne reflètent pas les conditions de production actuelles. Ces études ne sont pas suffisantes pour valider l'ONP.
- ✓ Chez la poule pondeuse, un apport supplémentaire de 60 UI de Vit E/kg d'aliment permet d'améliorer la qualité des œufs et améliore les performances. Chez le poulet de chair, les performances ne sont pas améliorées.
- ✓ Chez le poulet, un apport de Vit C permet de limiter les effets négatifs d'un stress thermique chronique sur les performances. Selon les auteurs, les apports recommandés varient de 150 à 300 mg /kg d'aliment, ce qui est très supérieur à la recommandation de l'ONP de 50 mg/kg d'aliment.
- ✓ Chez le poulet, un apport de Se à 0,3 mg/kg d'aliment permet d'améliorer significativement les performances des animaux, ce qui est très supérieur à la recommandation de l'ONP de 0,1 mg de Se /kg d'aliment.
- ✓ Chez le poulet, un apport de Zn donne des résultats contradictoires selon les auteurs, et les teneurs testées étaient toutes supérieures à celles proposées pour l'ONP.
- ✓ Chez la caille, un apport de 60 mg/kg de Zn permet de limiter les effets négatifs d'un stress thermique sur les performances, teneur très supérieure à la recommandation de l'ONP de 25 mg/kg d'aliment.

2) Stress alimentaire

Un apport de Vit C de 400 mg/kg d'aliment permet de limiter les effets négatifs d'un jeûne alimentaire sur les performances, chez le poulet de chair, teneur bien supérieure à celle proposée dans l'ONP de 50 mg/kg d'aliment

Dans le dossier, aucune étude ne s'est intéressée aux effets additifs ou synergiques de la Vit E, Vit C, Zn et Se et aucune à une supplémentation en Mg chez les volailles en situation de stress.

Au final, l'ONP n'est démontré que pour la Vit E chez la poule pondeuse en situation de stress thermique. Pour les autres productions et/ou conditions de stress, les recommandations proposées par le pétitionnaire n'ont pas été démontrées.

3.2.2.3.2. Chez les ruminants

Chez les ruminants, les 8 études d'intérêt identifiées illustrent 3 situations de stress: 1/, période néonatale chez le veau (Cummins et Brunner, 1989), 2/ stress thermique chez la chèvre (Sivakumar *et al.*, 2010), le mouton (Alhidary *et al.*, 2015), la brebis (Chauhan *et al.*, 2015) et la vache laitière (Staples *et al.*, 2016), et 3/ période *peri partum* chez la vache (Bouwstra *et al.*, 2010) et la brebis (Njeru *et al.*, 1994; Donnem *et al.*, 2015).

Parmi les 8 études d'intérêt identifiées, aucune ne porte sur une supplémentation en magnésium ou en zinc chez les ruminants.

1/ Période néonatale chez le veau (Cummins et Brunner, 1989):

Cette étude a été conduite chez 24 veaux mâles nouveau nés répartis en 4 lots; un lot témoin recevant du colostrum, un lot privé de colostrum, un lot privé de colostrum mais recevant 1,75 g/j

d'acide ascorbique, un lot recevant du colostrum + 1,75 g/j d'acide ascorbique. L'apport d'acide ascorbique est poursuivi dans les lots supplémentés, via le lait entier distribué (contenant 6,9µg/ml d'acide ascorbique), jusqu'à 6 semaines d'âge. Un sevrage brutal est ensuite effectué à 56j d'âge avec arrêt de la supplémentation vitaminique. Les résultats obtenus n'ont pas montré d'effet immunostimulant de l'acide ascorbique chez ces veaux.

2/ Stress thermique

- Chez les petits ruminants (Sivakumar et al., 2010; Alhidary et al., 2015; Chauhan et al., 2015)

Sivakumar *et al.* (2010) ont étudié les effets de la Vit C et de la Vit E associée à du Se sur l'activité antioxydante plasmatique (évaluée en utilisant la méthode FRAP [Ferric Reducing Antioxydant Power]), l'équilibre acido-basique et la teneur circulante de plusieurs hormones, dont le cortisol, chez des chèvres soumises à un stress thermique (température de 40 +/- 2°C et humidité relative de 30%) pendant 21j. Trois lots ont reçu un des trois traitements suivants: soit 2 mg/chèvre/j de Vit C, soit [250 mg de Vit E + 0,05 mg de Se] par chèvre et par jour, soit [1 mg de Vit C + 125 mg de Vit E + 0,05 mg de Se] par chèvre et par jour. Les quantités ingérées étaient d'environ 2,5 kg de MS. Ils ont été comparés à un lot soumis au même stress thermique mais non supplémenté et à un lot témoin maintenu à une température de 25 +/- 2°C et une humidité relative de 40%. Comparativement au lot témoin soumis au même stress thermique, l'apport supplémentaire de Vit C comme l'apport combiné de Vit E/Se/Vit C ou de Vit E/Se ont entraîné :

- ✓ une augmentation de l'activité antioxydante plasmatique ;
- ✓ une amélioration du statut acido-basique ;
- ✓ une diminution de la teneur circulante de cortisol.

Cependant :

- ✓ l'apport de Vit C de 0,8 mg/kg de MS est extrêmement faible et remet en cause la possibilité de généraliser les effets observés ;
- ✓ l'apport de Vit E (50 à 100 mg de Vit E / kg de MS) est supérieur à la proposition de l'ONP (22 mg/kg) ;
- ✓ les apports en Vit E et Se par la ration de base ne sont pas précisés dans cette étude. Une carence en ces éléments ne peut donc pas être exclue. Elle pourrait être à l'origine des effets positifs observés.

Dans l'étude de Alhidary *et al.*, (2015), des moutons ont été utilisés pour étudier les effets d'un apport supplémentaire de Se et de Vit E sur les performances et les réponses physiologiques des animaux soumis à un stress thermique modéré. Les animaux ont été exposés à une température ambiante moyenne de 22°C (75,5% d'humidité relative) pendant 28 jours puis à une température ambiante de 35°C (59,5% d'humidité relative) pendant 22 jours (à raison de 11h/j). Les apports de Se (0,8 mg / kg de MS), de Vit E (150 mg / kg MS) ou de Vit E + Se (respectivement, 150 mg / kg MS et 0,8 mg / kg de MS) ont été faits, soit sur toute la durée de l'essai, soit uniquement pendant la période d'exposition à la chaleur. Les 6 traitements ont été comparés à un traitement témoin (aucune supplémentation). Dans ces conditions thermiques expérimentales, les résultats montrent que l'ajout de Se, seul ou en combinaison avec de la Vit E, à des niveaux supérieurs aux recommandations du NRC, n'améliorent significativement ni l'activité antioxydante plasmatique (évaluée en utilisant la méthode TEAC [Trolox Equivalent Antioxydant Capacity]), ni l'activité des enzymes plasmatiques (phosphatase alcaline, alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase et créatine kinase), ni les performances zootechniques (MSI, GMQ et indice de consommation) des animaux.

Enfin, l'objectif de l'étude de Chauhan *et al.*, (2015) était de déterminer l'effet d'un apport supplémentaire de Se et de Vit E sur le statut oxydatif et l'équilibre acido-basique chez des brebis

soumises à un stress thermique. Les animaux ont été exposés à une température ambiante moyenne de 21°C +/- 2°C (45% d'humidité relative) pendant 7 jours puis à une température ambiante moyenne de 39°C (35% d'humidité relative) pendant 7 jours (à raison de 3h/j), soit un index d'inconfort thermique de 34 (supérieur à la valeur seuil critique de 28 selon Marai *et al.*, 2007) signe d'un stress thermique sévère. Trois lots de brebis ont reçu chacun un des trois traitements suivants: soit [1,2 mg/kg de Se + 10 UI/kg de Vit E], soit [0,24 mg/kg de Se + 100 UI/kg de Vit E], soit [1,2 mg/kg de Se + 100 UI/kg de Vit E]. Ils ont été comparés à un lot témoin non supplémenté maintenu à une température de 21°C (humidité relative de 45%). Les résultats ont montré un effet synergique de la Vit E et du Se, utilisés aux doses respectives de 100 UI/kg et de 1,2 mg/Kg, pour prévenir les dommages oxydatifs des protéines cellulaires en réduisant l'index de stress oxydatif mais aussi en augmentant l'expression du gène de la glutathion peroxydase des globules blancs et l'activité de la glutathion peroxydase érythrocytaire.

Cependant:

- ✓ les apports en Vit E par la ration de base témoin (soit 10 UI/kg d'aliment) ne permettent pas de couvrir les besoins des animaux. Les apports supplémentaires ont donc été réalisés dans une situation de carence, pouvant être à l'origine des effets positifs observés.
- ✓ par ailleurs, en absence de lot témoin non supplémenté et en situation de stress thermique, les effets des anti oxydants sur les animaux en situation de stress thermique ne peuvent être validés.

- Chez la vache laitière

Staples *et al.*, (2016) ont étudié l'effet d'une supplémentation en Vit E (au-dessus des recommandations du NRC), soit 3000 UI/kg MS pendant la période de tarissement (4 semaines) et 2000 UI/kg MS pendant la lactation (15 premières semaines) chez des vaches (36 primipares et 34 multipares) conduites en stabulation libre refroidie (avec ventilateur et asperseur) ou en extérieur ombragé. Les animaux étaient soumis à un stress thermique : THI supérieur à 70 pendant 85% de la journée. Cette étude ne démontre pas l'intérêt d'un apport de Vit E au-delà des recommandations habituelles.

3/ Période peri partum

L'objectif de l'essai conduit par Bouwstra *et al.*, (2010) sur 5 exploitations de vaches laitières était d'évaluer l'effet d'une supplémentation en Vit E (135 UI/j ou 3000 UI/j) pendant le tarissement (d'une durée de 8 semaines) sur le niveau de radicaux libres et les dommages oxydatifs en fonction de l'état physiologique de la vache laitière (Etat 1: stress oxydatif vérifié par la teneur sérique de radicaux libres; Etat 2: statut haut en Vit E vérifié par la teneur sérique d' α -tocophérol; Etat 3: système de régénération de la Vit E vérifié par la teneur sérique de GSHpx, l'index de potentiel antioxydant (FRAP) et le rapport glutathion réduit/oxydé). Cette étude ne démontre pas l'intérêt d'un apport de Vit E au-delà des recommandations habituelles.

Les résultats de l'étude de Donnem *et al.*, (2015) montrent qu'une supplémentation en vitamine E (360 UI/j) au cours des 6-7 dernières semaines avant agnelage diminue le taux de mortalité chez des brebis ayant plus de 3 agneaux, mais cette dose est bien supérieure à la dose de 22 UI /kg proposée dans l'ONP.

Dans l'essai de Njeru *et al.*, (1994) des brebis gestantes ont été utilisées pour étudier l'effet de quatre niveaux d'acétate de DL- α -tocophérol (0, 15, 30 et 60 UI/brebis/j) de 28 jours avant la mise bas jusqu'à 28j postpartum, sur le transfert placentaire et mammaire de l' α -tocophérol. La supplémentation maternelle en vitamine E n'a pas entraîné d'augmentation de la concentration sérique d' α -tocophérol chez les agneaux nouveaux nés. Cette étude ne démontre pas l'intérêt d'un apport au-delà des recommandations habituelles.

En conclusion, chez les ruminants, aucun essai présenté dans le dossier n'a permis de démontrer l'intérêt d'un apport supplémentaire de Vit E et de Se, et/ou de Vit C aux doses proposées dans l'ONP.

3.2.2.3.3. Chez le porc

Deux publications d'intérêt identifiées chez le porc concernent le porc charcutier au moment de l'abattage.

Un effet positif sur la qualité de la viande de porcs supplémentés avec un apport de Mg de 1,5 g/kg d'aliment pendant 5 jours avant abattage (diminution de la teneur sérique en créatine kinase et en lactate) a été montré par Chen *et al.*, (2013).

Une publication a étudié l'effet d'un apport de Mg (3 g/litre dans l'eau pendant 2 jours, ce qui équivaut à 6 g/kg d'aliment) ou de Vit E (150 mg/kg pendant 21 jours) ou de Vit C (300 mg/kg pendant 21 jours) avant l'abattage chez des porcs charcutiers (Peeters *et al.*, 2006). Aucun effet n'a été montré sur les paramètres sanguins. Seul un effet positif des Vit C et E et du Mg sur la couleur de la viande a été noté, mais les apports sont très supérieurs à ceux proposés par le pétitionnaire.

En conclusion, un seul essai rapporte qu'un apport de Mg de 1,5 g/kg d'aliment pendant 5 jours avant l'abattage peut limiter les effets négatifs du stress sur la qualité de la viande de porc.

3.3. Réponse aux questions

3.3.1. Question 1 : les différents apports permettent-ils une atténuation des réactions au stress, chez les ruminants, lapins, porcs et volailles?

Les éléments apportés dans le dossier ne permettent pas de démontrer que les différents apports permettent une atténuation des réactions au stress, chez les ruminants et les lapins.

Chez le porc, un apport de Mg pendant 2 à 5 jours avant l'abattage peut limiter les effets négatifs du stress sur la qualité de la viande de porc.

Une seule étude chez la poule pondeuse avec 65 UI de Vit E est favorable à la qualité des œufs et aux performances, lors d'un stress thermique.

Le CES ALAN estime qu'une seule étude positive chez le porc et la poule pondeuse ne sont pas suffisantes pour démontrer l'intérêt d'un apport supplémentaire dans toutes les situations de stress et pour toutes les productions.

3.3.2. Question 2: la durée d'utilisation recommandée est-elle pertinente et adaptée à l'ONP visé?

La formulation "Dans la période d'une semaine avant et trois semaines après l'occurrence du facteur ou du stimulus engendrant un stress" laisse beaucoup de marge de manœuvre à l'utilisateur. Au-delà du fait que la durée proposée n'est pas justifiée par le demandeur, le CES ALAN estime que la durée d'utilisation préconisée ne peut pas être généralisée à toutes les situations de stress. En effet, certaines situations liées à la conduite de l'élevage (comme par exemple le sevrage ou le transport vers l'abattoir) peuvent être prévues alors que d'autres, liées à

des facteurs externes non contrôlables (conditions climatiques par exemple) sont, par nature, imprévisibles.

3.3.3. Question 3: les autres dispositions prévues, relatives au mode d'emploi, sont-elles pertinentes et adaptées à l'ONP visé ?

La proposition de préciser "les situations engendrant un stress dans lesquelles l'utilisation de l'aliment est appropriée" est pertinente, au regard de la variabilité de la réponse selon la nature du stress et l'espèce animale considérée.

3.4. Autres remarques du CES

Le CES ALAN souligne que, hormis pour la Vit C dans toutes les espèces, la Vit E chez les volailles et le Mg chez les porcins, les teneurs proposées par le pétitionnaire sont inférieures ou proches des apports recommandés pour les animaux. Il en résulte que cet aliment ne se distingue pas clairement des aliments ordinaires.

3.5. Conclusion du CES ALAN

Le CES ALAN estime que :

- ✓ les éléments présentés dans le dossier ne permettent pas de valider l'ONP chez les ruminants, les lapins et les volailles;
- ✓ l'ONP n'est pas recevable en l'état car il est beaucoup trop large. Il doit être recentré sur des caractéristiques nutritionnelles pour lesquelles un effet positif est démontré et confirmé par plusieurs études, chez une espèce animale et/ou un type de production donnés et dans une ou des situations de stress bien définies ;
- ✓ par ailleurs, les apports de vitamines et oligo-éléments proposés dans les caractéristiques nutritionnelles ne devraient pas être inférieurs à ceux validés dans les essais.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du CES Alimentation animale relatives à une demande d'avis sur une modification des annexes de la directive 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 visant la modification de l'objectif nutritionnel particulier, « Atténuation des réactions au stress chez les ruminants, porcs, lapins et volailles ».

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Objectif nutritionnel particulier, alimentation animale, stress
Particular nutritional purpose, animal feed, stress

BIBLIOGRAPHIE

- ANSES (2016). Avis relatif à "une demande de modification des annexes de la directive 2008/38/CE visant l'objectif nutritionnel particulier 'atténuation des réactions au stress' pour les équidés" (saisine 2016-SA-0094).
- Aurousseau B. (2002). Les radicaux libres dans l'organisme des animaux d'élevage: conséquences sur la reproduction, la physiologie et la qualité de leurs produits. *INRA Prod. Anim.*, 15(1), 67-82.
- Aurousseau B., Durand D., Gruffat D. (2004). Contrôle des phénomènes oxydatifs pendant la gestation chez les monogastriques et les ruminants. *INRA Prod. Anim.*, 17(5), 339-354.
- Dantzer R. Mormède P. (1983). Stress in farm animals: a need for reevaluation. *J. Anim. Sci.* 57(1), 6-18.
- Ellah ABD., Rushdi M., Keiji O. and Jun Y. (2007). Oxidative stress and bovine liver diseases: role of glutathione peroxidase and 6-glucose phosphate dehydrogenase. *Jpn. J. Vet. Res.*, 54: 163-173.
- Erisir M., Akar Y., Gurgoze SY., Yuksel M. (2006). Changes in plasma malondialdehyde concentration and some erythrocyte antioxidant enzymes in cows with prolapsus uteri, caesarean section, and retained placenta. *Revue Med. Vet.*, 157(2), 80-83.
- Sies H. 2015. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine, *Redox Biology*: 4.
- Kelley KW. (1980). Stress and immune function : a bibliographic review. *Annales de Recherches Vétérinaires*, INRA Editions, 11 (4), 445-478.
- Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. (2015). Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 22(1-2), 6-19.
- LeBlanc SJ., Herdt TH., Seymour WM., Duffield TF., Leslie KE. (2004). Peripartum serum vitamin E, retinol, and beta-carotene in dairy cattle and their associations with disease. *J. Dairy Sci.*, 87, 609-619.
- Legarto J. (2017). L'alimentation minérale des chèvres. Institut de l'Élevage, 9-10 février 2017.
- Lykkesfeldt J and Svendsen O. (2007). Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress in farm animals. *Vet. J.*, 173: 502-511.
- Manteca X., Mainau E., Temple D. (2013) Stress chez les animaux d'élevage: concept et effets sur la production. FAWEC, Fiche technique sur le bien-être des animaux de rente, n°6/avril, 2013, pp. 2.
- Marai IFM., Ayyat MS., Abd El-MonemUM. (2001). Growth performance and reproductive traits at first parity of New Zealand White female rabbits as affected by heat stress and its alleviation under Egyptian conditions. *Trop. Anim. Health Prod.*, 33, 451-462.
- Marai IFM., El-Darawany AA., Fadiel A., Abdel- Hafez MAM. (2007). Physiological traits as affected by heat stress in sheep - A review. *Small Rumin. Res.*, 71, 1-2.
- Merlot E. (2004). Conséquences du stress sur la fonction immunitaire chez les animaux d'élevage. *INRA Prod. Anim.*, 17 (4), 255-264.
- Miller JK., Brzezinska-Slebodzinska E., Madsen FC. (1993). Oxidative stress, antioxidants, and animal function. *J. Dairy Sci.*, 76(9), 2812-2823.
- NRC (2001). Nutrient requirements of domestic animals. Seven revised edition, National Academic Press, Washington D.C., pp. 408.
- NRC (2005). Mineral tolerance of animals. Second revised edition, National Academic Press, Washington D.C., pp. 510.

Règlement (CE) 1334/2003 de la Commission du 25 juillet 2003 modifiant les conditions d'autorisation de plusieurs additifs appartenant au groupe des oligoéléments dans les aliments pour animaux. JOUE, L 187/11-L 187/15.

Règlement (UE) 26/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant l'autorisation de la vitamine E en tant qu'additif dans l'alimentation de toutes les espèces animales. JOUE, L 11/18-L 187/21.

Règlement (UE) 2015/1061 de la Commission du 2 juillet 2015 concernant l'autorisation de l'acide ascorbique, du phosphate d'ascorbyle de sodium, du phosphate d'ascorbyle de calcium-sodium, de l'ascorbate de sodium, de l'ascorbate de calcium et du palmitate d'ascorbyle en tant qu'additifs pour l'alimentation de toutes les espèces. JOUE, L 174/8 - L 174/15.

Sies H. (2015). Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.*, 4, 180-183.

Terlouw C., Arnould C., Auperin B., Berri C. et al. (2007). Impact des conditions de pré-abattage sur le stress et le bien-être des animaux d'élevage. *INRA Prod. Anim*, 20 (1), 93-100.

Wernicki A., Urban-Chmiel R., Kankofer M., Mikucki P., Puchalski A., Tokarzewski S. (2006). Evaluation of plasma cortisol and TBARS levels in calves after short-term transportation. *Revue Med. Vet.*, 157, 30-34.

Wernicki A., Urban-Chmiel R., Puchalski A., Dec M. (2014). Evaluation of the influence of transport and adaptation stress on chosen immune and oxidative parameters and occurrence of respiratory syndrome in feedlot calves. *Bull. Vet. inst. Pulawy*, 58, 111-116.

ANNEXES

Voir pages suivantes :

- Annexe 1 : Apports recommandés, teneurs tolérables maximales (TTM) et apports proposés pour l'ONP en vitamine E, sélénium, zinc et magnésium, chez les différentes espèces animales.
- Annexe 2 : Diagramme de flux PRISMA présentant la méthode de sélection des publications d'intérêt présentées dans le dossier du demandeur

Avis de l'Anses
Saisine n° 2017-SA-0193

ANNEXE 1 : Apports recommandés, teneurs tolérables maximales (TTM) et apports proposés pour l'ONP en vitamine E, sélénium, zinc et magnésium, chez les différentes espèces animales.

Espèce/catégorie	Vitamine E			Sélénium			Zinc			Magnésium		
	Apport recommandé (UI/kg MS) (NRC, 2001)	TTM (UI/kg MS) (NRC, 1987)	Apport selon ONP (UI/kg MS)	Apport recommandé (mg/kg MS) (NRC, 2001)	TTM (mg/kg MS d'aliment complet) (NRC, 2005)	Apport selon ONP (mg/kg MS aliment complet)	Apport recommandé (mg/kg MS)	TTM (mg/kg MS) (NRC, 2005)	Apport selon ONP (mg/kg MS d'aliment complet)	Apport recommandé (g/kg MS) (NRC, 2001)	TTM (g/kg MS) (NRC, 2005)	Apport selon ONP (g/kg MS d'aliment complet)
Bovins Viande												
Croissance/finition	35	2000	22	0,1	5	0,1	30 ^a	500	25	1	6	0,4
Vaches gestantes										1,2		0,5
Vaches production										2		
Veaux (< 6 mois)										100		0,1 à 0,2
Bovins lait												
Vaches production	24	2000	22	0,3	5	0,1	55 ^b	500	25	2	6	0,5
Vaches tarées	80						25 ^b			1,5		
Génisses	32						40 ^b			1		
Veaux (< 3 mois)	25											
Caprins^c												
Lactation	15 - 40	2000	22	0,1	5	0,1	50	300	25	5,4 g/j	nd	0,4
Gestation	25									3,3 g/j		
Porcins	10-50	1000 - 2000	30-60	0,04 - 0,1	4	0,1	50 - 80	1000	25	0,4	2,4	1 - 1,5
Volailles	5-15	300	65	0,05 - 0,1	3	0,1	20 - 40	500		0,010-0,015	5	/
Lapins^d												
Croissance	40	2000	5	0,05 - 0,01	5	0,05	35	500	25	2,5	5 nd	/
Reproduction	50		48	0,05 - 0,01			60					

^aNRC, 2016; ^bNRC, 2001; ^cLegarto, 2017; ^dINRA, 1989, Mateos *al.*, 2010; Gidenne *et al.*, 2015; Volailles et porc : teneur par kg d'aliment à 14% d'humidité; Lapins : teneur par kg d'aliment à 12% d'humidité.
nd: non déterminé

ANNEXE 2: Diagramme de flux PRISMA présentant la méthode de sélection des publications d'intérêt présentées dans le dossier du demandeur

