

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② **Date de dépôt** : 27.10.16.

③⑦ **Priorité** : 27.10.15 US 62246948; 22.04.16 EP
16305474.5.

④③ **Date de mise à la disposition du public de la
demande** : 28.04.17 Bulletin 17/17.

⑤⑥ **Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire** : *Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

⑥⑦ **Références à d'autres documents nationaux
apparentés** :

☐ **Demande(s) d'extension** :

⑦① **Demandeur(s)** : *SPECIALITES PET FOOD Société
par actions simplifiée — FR et ACTIV'INSIDE Société à
responsabilité limitée — FR.*

⑦② **Inventeur(s)** : LEPOUDERE ANNE, LETHUILLIER
DELPHINE, GAUDOUT DAVID, LEMAIRE BENOIT et
REY STEPHANE.

⑦③ **Titulaire(s)** : SPECIALITES PET FOOD Société par
actions simplifiée, ACTIV'INSIDE Société à responsabi-
lité limitée.

⑦④ **Mandataire(s)** : REGIMBEAU.

⑤④ **TITRE NON RENSEIGNE.**

⑤⑦ La présente invention concerne un aliment pour ani-
maux de compagnie ou un complément pour animaux de
compagnie comprenant une composition anti-oxydante effi-
cace d'un point de vue synergique comprenant un extrait de
Vitis vinifera et un extrait de Vaccinium angustifolium, dans
lequel ladite composition comprend au moins 1 % de caté-
chines et/ou épicatechines et au moins 5 ppm d'acide féru-
lique.

La présente invention concerne en outre l'utilisation
d'une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue
synergique comme médicament pour animaux de compa-
gnie, en particulier dans un procédé de traitement d'un
trouble neurodégénératif chez un animal de compagnie.

FR 3 042 713 - A1



**COMPOSITION ANTI-OXYDANTE EFFICACE D'UN POINT DE VUE
SYNERGIQUE POUR ANIMAUX DE COMPAGNIE**

La présente invention concerne le domaine de l'alimentation pour animaux de
5 compagnie.

Plus précisément, l'invention concerne un aliment pour animaux de compagnie ou un
complément pour animaux de compagnie comprenant une composition anti-oxydante efficace
d'un point de vue synergique, comprenant un extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de
Vaccinium angustifolium, dans lequel ladite composition comprend au moins 1 % de
10 catéchines et/ou d'épicatéchines et au moins 5 ppm d'acide férulique.

La présente invention concerne en outre l'utilisation d'une composition anti-oxydante
efficace d'un point de vue synergique comme médicament pour des animaux de compagnie,
en particulier dans un procédé de traitement d'un trouble neurodégénératif chez un animal de
compagnie.

15

ARRIERE-PLAN DE L'INVENTION

On sait bien qu'un âge avancé est associé à des troubles neurodégénératifs tels que la
maladie d'Alzheimer (AD) et la maladie de Parkinson (PD).

Pour ce qui concerne les animaux de compagnie, le syndrome de dysfonctionnement
20 cognitif (CDS) est une maladie de type Alzheimer et est un trouble comportemental lié à l'âge
qui est observé chez les chats et les chiens et se caractérise par un déclin de la capacité
cognitive qui ne peut pas être attribué à un état médical général non associé tel qu'une
néoplasie, une infection ou une insuffisance organique. Chez le chien, les symptômes de
troubles comportementaux liés à l'âge tel qu'un CDS comprennent la perte de mémoire qui
25 peut se manifester par une désorientation et/ou une confusion, une modification de
l'interaction avec les membres de la famille, des changements du cycle sommeil-éveil, une
diminution du niveau d'activité et un trouble fréquent de l'élimination. Des symptômes
similaires peuvent être observés chez les chats souffrant de CDS.

La cause de CDS est inconnue. Des études ont montré que ses symptômes augmentent
30 avec l'âge et de nombreux changements pathologiques surviennent chez les chiens et chats
âgés qui peuvent potentiellement conduire à un CDS. Quel que soit la cause du CDS, elle peut
affecter considérablement la santé et le bien-être d'un animal qui en souffre. En outre, un chat
ou chien atteint de CDS peut devenir un compagnon moins intéressant au fur et à mesure que
la sévérité de la maladie augmente et que ses symptômes, tels que la dépression, l'anxiété,
35 et/ou la santé généralement détériorée s'aggravent.

Les chiens sains tout comme les chiens malades tels que ceux chez lesquels un CDS a été diagnostiqué peuvent présenter des troubles cliniques associés à une détérioration cognitive progressive et des changements neuropathologiques (1), par exemple, des troubles de la mémoire, une désorientation, une perte des apprentissages précédents, des troubles du cycle du sommeil et de l'éveil, une modification des interactions sociales et une réduction de l'activité.

Afin d'inverser ou au moins de réduire le déclin cognitif lié à l'âge et pour retarder le déclenchement de maladies neurodégénératives, des stratégies préventives basées sur l'alimentation sont actuellement envisagées. En particulier, ces stratégies visent à éviter ou retarder l'évolution vers la démence et donc à maintenir un état cognitif stable et un bien-être satisfaisant chez les sujets âgés. Un ensemble croissant d'éléments probants suggèrent suggère que des interventions alimentaires peuvent retarder ou arrêter la progression de troubles de la santé liés à l'âge et du déclin cognitif.

Toutefois, les solutions alimentaires disponibles ne sont pas particulièrement adaptées aux animaux de compagnie. Seules quelques solutions sont actuellement proposées, telles qu'un traitement efficace des troubles neurodégénératifs ou comme solution pour renforcer les fonctions cognitives et/ou les fonctions exécutives chez les animaux de compagnie.

Les raisins constituent une riche source de composés phénoliques monomères tels que des catéchines, des épicatechines, des procyanidines, et de composés phénoliques polymères tels que des oligoprocyanidines (de 2 à 10 unités de monomères de flavanols) et des tannins (>10 unités de monomères de flavanols). Il a été mentionné que les composés phénoliques des raisins et du vin rouge inhibaient l'oxydation *in vitro*. Les raisins et les extraits de raisins sont donc un composé anti-oxydant (2,3) utilisé de façon largement efficace. Les compléments alimentaires contenant des molécules de raisin sont actuellement proposés pour l'être humain.

Toutefois, une insuffisance rénale aiguë a été rapportée chez le chien après une consommation de raisin frais. Une histopathologie rénale a mis en évidence des dommages tubulaires et glomérulaires (4). Cependant, les facteurs responsables de cet état sont toujours inconnus. Dans une étude rétrospective (4), les chiens qui ont mangé différents types de raisins ont présenté des signes cliniques dans les 48 h suivant la consommation (vomissement, diarrhée, léthargie, oligo- ou anurie) et des anomalies biochimiques associées à la santé rénale par rapport à des chiens sains (taux supérieurs de créatinine plasmatique et d'azote uréique sanguin, modification de l'ionogramme, glucose et protéines dans les urines).

En conséquence, l'homme du métier n'était pas du tout incité à utiliser le raisin dans une composition anti-oxydante comme aliment ou complément, en particulier comme médicament, pour les chiens, en particulier pour le traitement des troubles neurodégénératifs ou pour renforcer leurs fonctions cognitives et/ou leurs fonctions exécutives.

En outre, de nombreuses compositions anti-oxydantes disponibles dans le commerce ne sont pas appétentes pour les animaux de compagnie. On sait bien également que l'amertume et l'astringence sont des caractéristiques sensorielles associées aux composés phénoliques. Les animaux de compagnie tels que les chiens et chats sont très sensibles au goût amer qui est perçu à une très faible concentration. Cela peut entraîner des difficultés lors de l'administration orale de compositions anti-oxydantes aux animaux domestiques.

Un objet de la présente invention consiste à proposer de nouvelles compositions anti-oxydantes qui peuvent être utiles comme médicament, en particulier pour le traitement des troubles neurodégénératifs.

Un autre objet de la présente invention consiste à proposer de nouvelles compositions anti-oxydantes qui peuvent être utiles pour renforcer les fonctions cognitives et/ou les fonctions exécutives.

Un autre objet consiste à proposer des utilisations de nouvelles compositions anti-oxydantes ayant une efficacité accrue et/ou une capacité accrue pour améliorer la mémoire des animaux de compagnie.

Un autre objet consiste à proposer de nouvelles compositions anti-oxydantes comprenant un extrait de raisin et qui sont tolérées par les animaux domestiques, en particulier les chiens.

Un autre objet consiste à proposer de nouvelles compositions anti-oxydantes qui ne diminuent pas l'appétence pour les animaux de compagnie lorsqu'on les ajoute aux aliments pour animaux de compagnie ou compléments pour animaux de compagnie.

Un autre objet de la présente invention consiste à proposer des aliments pour animaux de compagnie ou des compléments pour animaux de compagnie qui peuvent comprendre ces compositions anti-oxydantes qui peuvent être actives lorsqu'elles sont administrés par voie orale à des animaux de compagnie.

RESUME DE L'INVENTION

La présente invention concerne un aliment pour animaux de compagnie ou un complément pour animaux de compagnie comprenant une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique comprenant un extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de *Vaccinium angustifolium*, dans lequel ladite composition anti-oxydante comprend au moins 1 % de catéchines et/ou d'épicatéches et au moins 5 ppm d'acide férulique.

La présente invention concerne également cette composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique pour son utilisation comme médicament pour animaux de

compagnie, en particulier dans un procédé de traitement d'un trouble neurodégénératif chez un animal de compagnie.

La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique pour améliorer les fonctions cognitives et/ou les fonctions exécutives chez un animal de compagnie, en particulier pour améliorer la mémoire, l'attention, la concentration, la vivacité, l'apprentissage, l'intelligence, le langage, l'humeur, le stress, l'anxiété, la vision et/ou le sommeil.

La présente invention concerne également un procédé de préparation de cet aliment pour animaux de compagnie ou complément pour animaux de compagnie et un procédé de préparation d'une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique.

BREVE DESCRIPTION DES FIGURES

La présente invention est illustrée en référence aux figures annexes suivantes :

Figure 1 : Δ Statut d'anti-oxydant total (Δ TAS tel que défini ci-dessous, mmole/L) après 28 jours de supplémentation avec un mélange, un extrait de raisin (Gra), un extrait de myrtille (Blu) et de la maltodextrine (témoin) chez le chien adulte. Les barres ne présentant pas d'indice commun (a, b et/ou c) sont statistiquement différentes, $p < 0,10$.

Figure 2 : nombre de chiens qui ont présenté un total de scores d'amélioration ou de détérioration ($20' + 90'$) par rapport à un niveau de référence.

Figure 3 : cinétique de l'absorption du mélange comparant un complément pour animaux de compagnie vs l'administration par inclusion dans un aliment sec pour animaux de compagnie. Biomarqueurs plasmatiques du polyphénol (moyenne \pm SEM) de 6 chiens adultes après une période d'instauration de 7 jours.

Figure 4 : biomarqueurs plasmatiques et biomarqueurs urinaires précoces et rénaux spécifiques (moyenne \pm SEM) prélevés dans 4 groupes de chiens adultes ($n = 6$) consommant une alimentation expérimentale complétée avec différentes concentrations d'un « mélange » c'est-à-dire d'une composition anti-oxydante selon l'invention (témoin, maltodextrine ; mélange 1, 4 mg/kg poids corporel/jour ; mélange 5, 20 mg/kg poids corporel/jour ; mélange 10, 40 mg/kg poids corporel/jour) pendant 6 mois.

DEFINITIONS

Sauf indication contraire spécifique, les pourcentages sont exprimés ici en poids d'un produit de référence (en particulier, une composition anti-oxydante ou un aliment pour animaux de compagnie ou un complément pour animaux de compagnie).

Dans la présente description, les intervalles sont définis de façon abrégée afin d'éviter de les reproduire intégralement et de décrire chacune des valeurs et toutes les valeurs de cet intervalle. Toute valeur appropriée dans l'intervalle peut être choisie comme la valeur supérieure, la valeur inférieure ou les valeurs terminales de l'intervalle. Par exemple, un intervalle de 0,1 à 1,0
5 représente les valeurs terminales de 0,1 et 1,0, ainsi que les valeurs intermédiaires de 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, et tous les intervalles intermédiaires compris dans 0,1 à 1,0, tels que 0,2 à 0,5, 0,2 à 0,8, 0,7 à 1,0, etc. En outre, l'expression « au moins » comprend la valeur énoncée ci-après. Par exemple, « au moins 5 % » doit être compris comme comprenant également « 5 % ».

En outre, dans la présente invention, les valeurs mesurables telles qu'une quantité, doivent
10 être comprises comme comprenant les écarts types qui peuvent être facilement déterminés par l'homme du métier dans le domaine technique de référence. De préférence, ces valeurs sont destinées à comprendre des variations de $\pm 5\%$.

Telle qu'elle est utilisée dans tout ce document, la forme au singulier d'un mot comprend le pluriel et inversement, sauf si le contexte indique clairement le contraire. Ainsi,
15 les références « un », « une » et « le/la » comprennent généralement les pluriels des termes respectifs. Par exemple, une référence à un « procédé » ou un « aliment » comprend une pluralité de ces « procédés » ou « aliments ». De façon similaire, les mots « comprendre », « comprend » et « comprenant » seront interprétés de manière inclusive. De même, les termes « inclure », « incluant » et « ou » doivent tous être considérés comme inclusifs. Tous ces termes
20 devront toutefois être considérés comme englobant des modes de réalisation exclusifs qui peuvent également être désignés en utilisant des termes tels que « consiste en ».

Le terme « ppm » est utilisé ici selon la signification habituelle. Plus précisément, il désigne ici une quantité en poids par rapport au poids total de la composition anti-oxydante (mg/kg) (sauf indication contraire).

25 Les procédés et compositions et autres modes de réalisation illustrés ici ne sont pas limités à des méthodologies, protocoles et réactifs particuliers qui sont décrits ici car ils peuvent varier comme le comprendra l'homme du métier.

Sauf indication contraire, tous les termes techniques et scientifiques, les termes utilisés dans l'art et les acronymes utilisés ici ont les significations communément admises par
30 l'homme du métier dans le/les domaine(s) de l'invention, ou dans le/les domaine(s) dans lesquels le terme est utilisé. Bien que toute composition, tout procédé, article fabriqué ou autres moyens ou matériaux similaires ou équivalents à ceux décrits ici puisse être utilisé(e) dans la mise en pratique de la présente invention, les compositions, procédés, articles fabriqués préférée(s) ou autres moyens ou matériaux sont décrits ici.

35 Les termes « animal de compagnie », « animal domestique » et « animal » sont synonymes et désignent tout animal domestiqué comprenant, de manière non restrictive, des

chats, des chiens, des lapins, des cobayes, des furets, des hamsters, des souris, des gerbilles des oiseaux, des chevaux, des vaches, des chèvres, des moutons, des ânes, des cochons et autres, et de préférence, des chats ou des chiens. Dans le contexte de la présente invention, les chiens sont préférés.

5 Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, l'animal de compagnie est « vieillissant » ou est « âgé », ce qui signifie de préférence que ledit animal de compagnie a atteint ou dépassé 50 % de l'espérance de vie moyenne de l'espèce d'animal de compagnie et/ou de la race dans cette espèce. Par exemple, si l'espérance de vie moyenne pour une race de chien donnée est de 12 ans, un « animal vieillissant » de cette race a alors 6 ans ou plus.

10 Les expressions « aliment », régime alimentaire », « aliment pour animaux de compagnie », « produit alimentaire pour animaux de compagnie », et « produit alimentaire » telles qu'utilisées ici sont synonymes. Ces expressions désignent un produit ou une composition qui est consommé(e) par un animal et apporte au moins un nutriment à l'animal. Plus spécifiquement, un « aliment » est ici un « aliment équilibré sur le plan nutritionnel ».

15 Les aliments pour animaux de compagnie équilibrés sur le plan nutritionnel sont largement connus et utilisés dans l'art. Un aliment « complet sur le plan nutritionnel », « équilibré sur le plan nutritionnel » ou un « aliment complet et équilibré sur le plan nutritionnel » est un aliment qui contient tous les nutriments connus requis pour le receveur ou le consommateur prévu de l'aliment, en quantités et proportions appropriées sur la base, 20 par exemple, de recommandations des autorités reconnues ou compétentes dans le domaine de l'alimentation de l'animal de compagnie. Ces aliments peuvent donc servir de seule source d'absorption alimentaire pour répondre aux besoins essentiels des animaux de compagnie, sans l'addition de sources alimentaires supplémentaires.

L'expression « aliment pour animaux de compagnie » désigne tout aliment qui peut se 25 présenter sous une forme quelconque, solide, sèche, humide, semi-humide ou leurs combinaisons. Il existe trois catégories ou classes d'aliments pour animaux de compagnie principales, en fonction de leur teneur en humidité qui est faible ou moyenne ou élevée :

- les produits secs ou présentant une faible humidité (ayant moins d'environ 14 % d'humidité), tels que les croquettes : ils produisent généralement un son croquant lorsqu'ils 30 sont mâchés par un animal de compagnie ; ils sont généralement hautement nutritifs, peuvent être conditionnés par exemple dans des sacs ou des boîtes et sont hautement appropriés pour le stockage et l'utilisation ;

- les produits en boîte ou humides ou présentant une teneur élevée en humidité (ayant plus d'environ 50 % d'humidité), tels que les produits « X avec des morceaux » : 35 habituellement, des produits à teneur élevée en viande ; ils sont généralement coûteux à produire et à conditionner (principalement en boîtes) ;

- les produits semi-humides ou semi-secs ou secs et tendres ou humides et tendres ou des produits à teneur en humidité moyenne ou intermédiaire (ayant d'environ 14 % à environ 50 % d'humidité), tels que des pâtées : généralement conditionnées dans des sacs ou boîtes appropriés.

- 5 Le terme « croquettes » tel qu'il est utilisé ici désigne des fragments ou des morceaux particuliers formés par un processus d'agglomération ou d'extrusion. Habituellement, les croquettes sont produites pour donner un aliment pour animaux de compagnie sec et semi-humide, de préférence un aliment sec pour animaux de compagnie. Les morceaux peuvent varier en tailles et formes en fonction du processus ou de l'équipement. Par exemple, les
- 10 croquettes peuvent avoir des formes sphériques, cylindriques, ovales ou similaires. Elles peuvent avoir une dimension maximale inférieure à environ 2 cm par exemple.

- L'expression « produits X avec des morceaux » désigne ici tous les aliments comestibles comprenant des morceaux dans une préparation (ladite préparation étant la « préparation X »). Les exemples classiques de ceux-ci sont les produits avec des morceaux
- 15 en gelée, les produits avec des morceaux en sauce, et autres. Cette catégorie de produits « X avec des morceaux » englobe également les formes comestibles autres que des morceaux qui peuvent être contenues dans la préparation X telles qu'une gelée, une sauce, et autres. Par exemple, d'autres formes que les morceaux peuvent être des produits en tranches, des produits râpés, etc.

- 20 Le terme « pâtée » tel qu'il est utilisé ici désigne des aliments comestibles obtenus sous la forme de produits humides et comprennent les terrines, les pâtés, les mousses, et autres.

- Le terme « friandise » (ou « biscuit ») désigne tout aliment qui est conçu pour être donné par son propriétaire à un animal de compagnie, de préférence à un moment hors des
- 25 repas, pour contribuer, favoriser ou maintenir un processus d'attachement entre un animal de compagnie et son propriétaire. Les exemples de friandises pour chiens sont les os. Les exemples de friandises pour chats sont des coussinets à roquer et des bâtonnets à mâcher.

- L'expression « complément pour animaux de compagnie » ou « complément » ou « complément alimentaire » ou « complément nutritionnel » désigne un produit qui est destiné
- 30 à être ingéré en plus du régime alimentaire normal de l'animal. Les compléments peuvent être sous toute forme, par exemple, solide, liquide, gel, comprimés, capsules, poudre et autres. De préférence, ils sont proposés sous des formes galéniques pratiques. Dans certains modes de réalisation, ils sont proposés en conditionnements en vrac pour le consommateur, tels que des poudres, liquides, gels ou huiles en vrac. Dans d'autres modes de réalisation, les compléments
- 35 sont fournis en quantités en vrac à inclure dans d'autres aliments tels que des snacks, des friandises, des barres de compléments, et autres. Des compositions renforçant l'appétence peuvent

être utilisées pour améliorer l'appétence de compléments alimentaires, de la même manière qu'elles sont utilisées pour améliorer l'appétence des aliments équilibrés sur le plan nutritionnel.

L'expression « composition anti-oxydante » désigne une composition ayant en particulier un effet inhibiteur sur les processus oxydatifs biologiques comprenant les radicaux libres ou l'oxygène singulet et/ou sur les voies d'expression de gènes spécifiques impliquées dans la régulation de l'état oxydatif et du statut inflammatoire. Plus particulièrement, une composition anti-oxydante selon l'invention diminue significativement les effets d'espèces réactives telles que l'oxygène réactif et les espèces d'azote, sur la fonction physiologique des animaux de compagnie.

L'expression « efficace d'un point de vue synergique » ou « synergique » signifie qu'au moins certains des composés d'une composition anti-oxydante de l'invention fonctionnent en synergie de façon à inhiber l'oxydation biologique impliquant des radicaux libres ou de l'oxygène singulet. Plus spécifiquement, un extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de *Vaccinium angustifolium* tels que définis ici présentent des effets anti-oxydants significativement supérieurs lorsqu'ils sont utilisés en combinaison par rapport à leur utilisation seuls.

Ci-après et pour plus de clarté, une « composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique » peut être nommée de façon abrégée une « composition anti-oxydante ».

Le terme « anthocyanine » désigne une classe de flavonoïdes qui peuvent être glycosylés (tels que cyanidine, malvidine, delphinidine, pélargonidine, péonidine, pétunidine) ou non glycosylés.

Le terme « proanthocyanidine » désigne des polymères qui sont classés dans la classe des flavones, et plus particulièrement, des flavanols. Ils englobent des oligomères (oligoprocyanidines ou OPC) ayant un degré de polymérisation de 2 à 10, et des polymères ayant un degré de polymérisation supérieur à 10.

L'expression « extrait de *Vitis Vinifera* » désigne au moins une molécule, de préférence un mélange de molécules, obtenu(e) à partir de raisin *Vitis Vinifera*, issu de l'espèce *Vitis*. Dans la présente invention, le matériel brut de *Vitis Vinifera* est obtenu de préférence à partir des fruits et/ou feuilles et/ou pépins et/ou bois, et de manière davantage préférée, des peaux et pépins.

Dans un mode de réalisation particulier, un extrait de *Vitis Vinifera* ne contient pas d'oligomères ni de polymères ayant un degré de polymérisation supérieur à 12, de préférence supérieur à 10. Par conséquent, un extrait de *Vitis vinifera* consiste de préférence essentiellement en des monomères et oligomères ayant un degré de polymérisation entre 2 et 12, de préférence entre 2 et 10. L'expression « consiste essentiellement en » signifie que l'extrait liquide de *Vitis vinifera* contient moins de 0,5 %, de préférence moins de 0,1 % d'oligomères et de polymères ayant un degré de polymérisation supérieur à 12, de préférence supérieur à 10 (% basé sur l'extrait total de composés phénoliques). Habituellement, les

monomères d'un extrait de *Vitis vinifera* comprennent au moins des catéchines et/ou épicatechines, de préférence des catéchines et épicatechines. Les polymères qui ne sont de préférence pas présents dans un extrait de *Vitis Vinifera* comprennent les tannins.

L'expression « extrait de *Vaccinium angustifolium* » désigne au moins une molécule, de préférence un mélange de molécules, obtenue à partir de myrtille *Vaccinium angustifolium*. Dans la présente invention, le matériel brut de *Vaccinium angustifolium* est obtenu de préférence à partir de feuilles et/ou fruits, de manière davantage préférée à partir de feuilles et de fruits. Habituellement, un extrait de *Vaccinium angustifolium* peut être obtenu dans les matériaux résiduels découlant des activités de pressage du jus de myrtilles.

Lorsqu'on se réfère à un « extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de *Vaccinium angustifolium* » ou à une « combinaison d'un extrait de *Vitis vinifera* et d'un extrait de *Vaccinium angustifolium* », cela fait référence soit à un mélange d'un ou plusieurs extraits de *Vitis vinifera* et à un ou plusieurs extraits de *Vaccinium angustifolium* qui ont été obtenus séparément et mélangés conjointement, ou cela fait référence à un ou plusieurs extraits obtenus à la fois à partir de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium*. En d'autres termes, le processus d'extraction peut être réalisé séparément sur un/des extrait(s) de *Vitis vinifera* et sur un/des extrait(s) de *Vaccinium angustifolium*, ou il peut être réalisé sur un mélange d'un/d'extraits à la fois de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium*, ou il peut être une combinaison de ces modes de réalisation. Ces extraits peuvent être mélangés avec un support approprié, par exemple au moins une maltodextrine.

Lorsqu'on se réfère à des « catéchines et/ou épicatechines », cela fait référence à des monomères de flavanols. En particulier, cela fait référence à des catéchines seules ou des épicatechines seules ou un mélange de catéchines et d'épicatechines, de préférence cela fait référence à un mélange de catéchines et d'épicatechines.

Lorsqu'on se réfère à une « quercétine », cela fait référence à une quercétine seule ou des glycosides de quercétine seuls ou un mélange de quercétine et de glycosides de quercétine, de préférence cela fait référence à un mélange de quercétine et de glycosides de quercétine. Les glycosides de quercétine peuvent comprendre par exemple un glucoside de quercétine, un galactoside de quercétine, un rhamnoside de quercétine, un xyloside de quercétine, un arabinoside de quercétine, la rutine, et autres.

Le terme « traitement » et les termes dérivés signifient inverser, soulager, stopper ou prévenir un trouble neurodégénératif tel que défini dans le contexte de l'invention et/ou au moins un symptôme lié audit trouble. Le terme « traitement » désigne également un traitement prophylactique qui peut retarder le déclenchement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus. Habituellement, un « procédé de traitement d'un trouble neurodégénératif » comprend la prévention ou le traitement d'un trouble neurodégénératif.

L'expression « troubles de type maladie d'Alzheimer chez les animaux de compagnie » désigne ici une maladie similaire à la maladie d'Alzheimer chez l'être humain. Par exemple, des chiens âgés développent une neuropathologie qui est associée à celle observée à la fois chez les êtres humains vieillissants sans pathologie et les patients atteints de la maladie d'Alzheimer tels que présentant une protéine bêta amyloïde (5). Toutefois, les chiens ne présentent pas toutes les caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, en particulier on n'observe pas les enchevêtrements neurofibrillaires contenant la protéine tau. Par conséquent, la maladie chez le chien est nommée de préférence un syndrome de dysfonctionnement cognitif (CDS). Dans un mode de réalisation particulier de la présente invention, le trouble neurodégénératif est donc un trouble de type maladie d'Alzheimer chez des animaux de compagnie, de manière davantage préférée le syndrome de dysfonctionnement cognitif.

Une « quantité thérapeutiquement efficace » d'une composition anti-oxydante ou d'un aliment pour animaux de compagnie ou d'un complément pour animaux de compagnie, telle qu'utilisée ici est une quantité de la composition anti-oxydante ou de l'aliment pour animaux de compagnie ou du complément pour animaux de compagnie fournie par une voie d'administration particulière et selon un mode d'administration particulier, qui est suffisante pour obtenir un effet thérapeutique et/ou prophylactique souhaité tel que défini ci-dessus. La quantité de la composition/aliment pour animaux de compagnie/complément pour animaux de compagnie administrée à l'animal de compagnie dépendra du type et de la sévérité de la maladie, de l'activité du composé spécifique employé ; de la composition/aliment pour animaux de compagnie/complément pour animaux de compagnie spécifique employé(e), du type, de l'âge, du poids corporel, de l'état de santé général, du sexe et du régime alimentaire de l'animal de compagnie ; du moment d'administration, de la voie d'administration et de la vitesse d'élimination du composé spécifique employé ; de la durée du traitement ; des médicaments utilisés en combinaison ou de façon concomitante avec la composition/aliment pour animaux de compagnie/complément pour animaux de compagnie ; et facteurs similaires bien connus dans l'art médical. L'homme du métier saura déterminer les dosages appropriés en fonction de ces facteurs ainsi que d'autres. Par exemple, l'homme du métier sait bien utiliser pour commencer des doses du composé à des niveaux inférieurs à ceux requis pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité et augmenter progressivement le dosage jusqu'à ce que l'effet souhaité soit obtenu.

Le terme « médicament » désigne ici un produit vétérinaire qui peut être administré à des animaux de compagnie de façons très différentes en fonction de son mode d'action et de sa capacité à être absorbé par l'animal de compagnie. Un médicament peut donc être administré, par exemple, par voie topique sous forme de formulations à appliquer ou « spot-on », sous forme de shampooings, de douches, sous forme de trempage, de bain ou de

pulvérisation, sous forme de collier et dans de nombreuses variantes de ces formes d'application. Il peut également être administré par voie systémique, par exemple, par voie orale, parentérale et dans certains cas même par voie transdermique. Les exemples d'administration orale sont dans un aliment pour animaux de compagnie ou dans un complément pour animaux de compagnie tels que définis ci-dessus. Chacune de ces formes d'administration peut présenter des avantages ou des inconvénients en fonction de la situation réelle et de l'animal de compagnie qui a besoin de ce traitement.

Tel qu'il est utilisé ici, le terme « appétence » ou « effet appétent » désigne la volonté générale d'un animal de compagnie de manger un certain aliment pour animaux de compagnie ou un certain complément pour animaux de compagnie. Si un animal de compagnie montre une préférence, par exemple, pour un ou deux aliments pour animaux de compagnie, ou plus, l'aliment pour animaux de compagnie préféré est plus « appétent » et présente une « appétence renforcée ». Cette préférence peut provenir de l'un quelconque des sens de l'animal de compagnie mais est habituellement liée, entre autres, au goût, à l'arôme, à la saveur, la texture, l'odeur et/ou la sensation en bouche.

Il existe différents procédés pour déterminer un effet d'appétence. Les exemples de ces procédés comprennent l'exposition d'animaux de compagnie à des aliments pour animaux de compagnie ou à des compléments pour animaux de compagnie soit simultanément (par exemple, dans des comparaisons côte à côte, à choix libre, par exemple en mesurant la consommation relative d'au moins deux aliments pour animaux de compagnie différents), ou séquentiellement (par exemple en utilisant des méthodologies de test dans une gamelle unique). Au moins deux procédés différents peuvent être utilisés pour consolider les résultats ainsi obtenus sur l'effet d'appétence d'un aliment pour animaux de compagnie donné ou d'un complément pour animaux de compagnie donné. Une « attraction initiale » ou « attractivité » est un aspect de l'appétence qui incite un animal à goûter initialement ou essayer un aliment ou complément et qui peut être mesurée par le critère du « premier choix » ou du « premier aliment consommé ». Ce critère identifie l'aliment qui incite en premier lieu l'animal de compagnie à le manger et est exprimée comme une valeur absolue. Une « consommation continue » est un aspect de l'appétence qui incite un animal à continuer à consommer un aliment qui a été initialement uniquement goûté ou essayé. Une consommation continue peut être évaluée en déterminant un « rapport de consommation » ou un « rapport d'absorption ». Le « rapport de consommation » mesure la consommation d'un aliment par rapport à un autre et est exprimé comme une valeur relative (voir une description détaillée d'un procédé pour évaluer l'appétence ci-dessous).

Telle qu'elle est utilisée ici, l'expression « ingrédient alimentaire pour animaux de compagnie » désigne n'importe quel composé, composition ou matériel qui est approprié pour être consommé par un animal de compagnie. Les exemples non restrictifs d'ingrédients

alimentaires pour animaux de compagnie sont les protéines, peptides, acides aminés, céréales, glucides, matières grasses ou lipides, nutriments, facteurs d'appétence, digestats d'animaux, farines de viande, gluten, conservateurs, tensioactifs, agents texturants ou agents stabilisants, agents colorants, composés de phosphate inorganique, arômes, assaisonnements, etc.

5 Telle qu'elle est utilisée ici, une « préparation alimentaire pour animaux de compagnie » est un composé, une composition ou un matériel qui est utilisé(e) pour la préparation de produits alimentaires pour la consommation par un animal de compagnie, c'est-à-dire des produits alimentaires pour animaux de compagnie. Habituellement, une
10 préparation alimentaire pour animaux de compagnie comprend au moins un ingrédient alimentaire pour animaux de compagnie. Ces ingrédients peuvent être compris tels quels dans la préparation alimentaire pour animaux de compagnie ou ils peuvent être mis en contact dans la préparation et réagir *in situ* pour produire des matériaux transformés qui sont également englobés dans le groupe des ingrédients d'une « préparation alimentaire pour animaux de
15 compagnie ». Les exemples d'ingrédients qui réagissent ensemble dans la préparation sont, de manière non restrictive, des composés azotés et des glucides, de façon à obtenir des matériaux transformés tels que des produits issus de la réaction de Maillard et autres.

L'expression « digestat d'animaux » désigne ici un matériel qui résulte de l'hydrolyse chimique et/ou enzymatique d'un tissu animal propre, non décomposé. Dans certains modes de réalisation, l'expression « digestat d'animaux » telle qu'elle est utilisée ici est totalement
20 conforme à la définition promulguée par l'Association Of American Feed Control Officials, Inc. (AAFCO). Un digestat d'animaux provient de préférence de tissus animaux, comprenant des animaux marins à sang froid, à l'exclusion des poils, cornes, dents, sabots et plumes. L'homme du métier comprendra qu'alors que ces tissus ne sont pas préférés, des quantités à l'état de traces peuvent être trouvées inévitablement même dans le cadre des bonnes pratiques
25 de fabrication. De même, les contenus des viscères ou des matières étrangères ou fécales ne sont pas inclus bien que des quantités de contaminants à l'état de trace puissent être présentes. Un digestat d'animaux peut être séché ou non. Les exemples de digestats d'animaux sont :

- des digestats de volailles (ou de porc, bœuf, mouton, agneau, poisson, etc.) : des matériaux issus de volailles (porc, bœuf, etc.) qui résultent d'une hydrolyse chimique
30 et/ou enzymatique de tissus propres et non décomposés ;
- des digestats de sous-produits de porc (ou de bœuf, mouton, agneau, poisson, etc.) : des matériaux issus de porc (bœuf, etc.) qui résultent d'une hydrolyse chimique et/ou enzymatique de tissus propres et non décomposés de parties non nettoyées issues du bétail (porcs, moutons, agneaux, etc.), autres que la viande, par exemple les poumons,
35 la rate, les reins, le cerveau, le foie, le sang, les os, des tissus gras partiellement dégraissés à basse température et les estomacs et intestins, dépourvus de leurs contenus ;

- des digestats de sous-produits de volailles : matériaux qui résultent d'une hydrolyse chimique et/ou enzymatique de tissus propres et non décomposés à partir de parties non nettoyées de volailles, autres que la viande, telles que le foie, le cœur, la tête, les pattes et les viscères. Telle qu'il est utilisé ici, le terme « volaille » couvre n'importe quel(le)

5

- des digestats de sous-produits de poissons : matériaux qui résultent d'une hydrolyse chimique et/ou enzymatique de tissus propres et non décomposés à partir de parties non nettoyées de poisson. Tel qu'il est utilisé ici, le terme « poisson » couvre n'importe quelle espèce ou sorte de poisson ou crustacés, de préférence le thon, le saumon, la morue, le corégone, les crevettes, la sardine, et autres.

10

Les digestats d'animaux peuvent également être nommés « produits d'origine animale » ou « sous-produits animaux », tous ces termes étant utilisés ici de façon synonyme.

Le terme « protéines » comprend toutes les sources de protéines classiques qui sont compatibles pour la consommation animale, en particulier des protéines de plantes ou de légumes, des protéines animales (telles que la caséine ou l'albumine ou des digestats d'animaux ou des farines de viande) et des protéines microbiennes (telles que de levure ou de champignon ou d'algue). L'expression « farine de viande » désigne la farine obtenue à partir de carcasses des animaux mentionnés ci-dessus, c'est-à-dire de volailles, porc, bœuf, mouton, agneau, poisson.

15

Le terme « protéine » comprend également des hydrolysats de protéine dont le degré d'hydrolyse peut être contrôlé en fonction de l'objectif.

20

Le terme « levure » désigne ici toute levure, de préférence inactive, ainsi que des sous-produits de levure qui sont compatibles avec des compositions destinées à la consommation animale. Les levures sont réputées dans l'art comme étant riches en protéines. Les levures comprennent, de manière non restrictive, la levure de bière, la levure de boulanger, la levure de torula, la levure de mélasse et autres. Les sous-produits de levure comprennent, de manière non restrictive, des extraits de levure, des hydrolysats de levure, des levures de crème, etc.

25

Les exemples de graisses comprennent le suif, les huiles de n'importe quelle origine, par exemple issues d'animal, de plantes (comprenant les légumes) ou d'origine marine. Les huiles végétales qui sont disponibles en grandes quantités sont habituellement l'huile de colza, l'huile de soja, l'huile de maïs, l'huile d'olive, l'huile de tournesol, l'huile de lin, l'huile de palme, l'huile de carthame et autres, ainsi que leurs sous-produits. Les graisses d'origine animale classiques sont le suif, le lard, les graisses de volailles et autres, ainsi que leurs sous-produits. Les huiles d'origine marine sont habituellement l'huile de thon, l'huile de sardine, l'huile de saumon, l'huile d'anchois, l'huile de poisson et autres, ainsi que leurs

30

35

sous-produits. Les graisses qui proviennent de sources animales, végétales, marines ou qui sont produites par des animaux ou des plantes sont également englobées ici.

Le terme « céréales » désigne une céréale qui peut être utilisée comme source de nutriments (par ex., des protéines, de l'amidon, des sels minéraux et des vitamines). Des exemples de céréales sont le maïs, le sorgho-grain, la luzerne, le blé, l'orge, le riz, le soja et autres.

Le terme « gluten » désigne une fraction de protéine de blé, maïs, seigle, orge, avoine ou leurs variétés croisées et leurs dérivés.

Les termes « facteurs d'appétence », « agents de sapidité », « arômes », « agents d'amélioration du goût », « exhausteurs de goûts », « compositions aromatisantes », « compositions améliorant l'appétence », « agents de renforcement du goût » et autres termes similaires désignent n'importe quel composé, composition ou matériel qui est approprié pour un matériel de consommation animale et qui renforce l'appétence d'un aliment pour animaux de compagnie ou d'un complément pour animaux de compagnie pour un animal.

Un facteur d'appétence peut être une substance unique ou un mélange de substances et il peut être naturel, transformé ou non transformé, synthétique ou une partie de matériaux naturels et une partie de matériaux synthétiques. Des exemples non restrictifs d'ingrédients améliorant l'appétence ou facteurs d'appétence sont des digestats animaux, des ingrédients végétariens de compositions améliorant l'appétence, des ingrédients de Maillard, des produits de réaction de Maillard, des protéines, peptides, acides aminés, glucides, matières grasses, nutriments, conservateurs, tensioactifs, agents texturants, arômes, etc. Les ingrédients peuvent être compris dans un facteur d'appétence ou ils peuvent être mis en contact dans la préparation alimentaire pour animaux de compagnie et réagir *in situ* pour produire des matériaux transformés qui sont également englobés dans l'expression « facteurs d'appétence ». Les exemples d'ingrédients qui réagissent ensemble dans la composition sont, de manière non restrictive, des graisses, peptides, acides aminés et glucides, de façon à obtenir des matériaux transformés tels que des produits de la réaction de Maillard et autres.

Telle qu'elle est utilisée ici, l'expression « produit de la réaction de Maillard » désigne ici n'importe quel composé produit par une réaction de Maillard. En particulier, un produit de réaction de Maillard est un composé qui fournit un arôme et/ou une couleur et/ou une odeur et/ou un goût et/ou un arrière-goût.

L'expression « ingrédients végétariens de compositions améliorant l'appétence » désigne ici des matériaux dépourvus de viande ou de produits animaux et dérivés ou isolés de sources végétales, bactériennes, fongiques ou d'algues, ou des composés simples non obtenus à partir de sources animales. Les ingrédients végétariens de compositions améliorant l'appétence peuvent être secs ou liquide.

Les exemples de glucides comprennent le dextrose, le fructose, le saccharose, les polysaccharides, des fibres, des amidons, et autres.

Une « source de fibres » ou des « fibres alimentaires » désignent des ingrédients alimentaires correspondants aux composants d'une plante qui sont résistants à la digestion par les enzymes digestives d'un animal. Les fibres peuvent être solubles ou insolubles. Les sources de fibres alimentaires à utiliser dans les produits alimentaires décrits ici comprennent, de manière non restrictive, la pulpe de betterave, la gomme de guar, la racine de chicorée, le psyllium, la cellulose, le son de blé, d'avoine, de maïs, les graines de lin et autres.

Les exemples de nutriments comprennent, de manière non restrictive, les vitamines, les sels minéraux et les électrolytes, tels que les vitamines A, C, E, B12, D3, l'acide folique, la D-biotine, la cyanocobalamine, le niacinamide, la thiamine, la riboflavine, la pyridoxine, la ménadione, le bêta-carotène, le pantothénate de calcium, la choline, l'inositol, le calcium, le potassium, le sodium, le zinc, le fer, le manganèse, le cuivre, l'iode et autres.

Les tensioactifs, agents d'assaisonnements, agents texturants ou agents de texture, les conservateurs, les agents stabilisants qui peuvent être utilisés dans le contexte de la présente invention sont bien connus de l'homme du métier.

Un « enrobage » tel qu'il est utilisé ici, désigne le dépôt topique d'une composition, telle qu'une composition anti-oxydante de l'invention et/ou un ou plusieurs facteurs d'appétence et/ou matières grasses, sur la surface de l'aliment pour animaux de compagnie ou du complément pour animaux de compagnie, par exemple par pulvérisation, atomisation et autres. La composition anti-oxydante de l'invention peut être ajoutée à un aliment pour animaux de compagnie ou à un complément pour animaux de compagnie par enrobage, habituellement en un mélange avec un ou plusieurs facteur d'appétence et/ou graisse.

Le terme « inclusion » tel qu'il est utilisé ici désigne l'addition d'une composition, telle qu'une composition anti-oxydante de l'invention, dans le cœur d'un aliment pour animaux de compagnie ou d'un complément pour animaux de compagnie. Par exemple, l'inclusion d'une composition dans un aliment pour animaux de compagnie peut être réalisée en la mélangeant avec d'autres ingrédients alimentaires pour animaux de compagnie, avant d'autres étapes de traitement, pour obtenir le produit alimentaire pour animaux de compagnie final (comprenant un traitement thermique et/ou une extrusion et/ou un autoclavage, etc.).

Les « contenants » comprennent, de manière non restrictive, les sachets, les boîtes, les cartons, les bouteilles, les emballages de tout type ou de toute forme ou tout matériau, les sur-emballages, les emballages rétractables, les composants empilés ou fixés d'une autre façon ou leurs combinaisons, qui sont utilisés pour stocker des matériaux.

L'expression « emballage unique » signifie que les composants d'un kit sont physiquement associés dans ou avec un ou plusieurs contenants et sont considérés comme une unité pour la fabrication, la distribution, la vente ou l'utilisation. Un emballage unique peut consister en contenants de composants individuels physiquement associés, de sorte qu'ils sont

Tel qu'elle est utilisée ici, l'expression « moyen de communication d'informations ou d'instructions » est un composant en kit sous une forme quelconque appropriée pour fournir des informations, des instructions, des recommandations, et/ou des garanties, etc. Ces moyens peuvent comprendre un document, un support de stockage numérique, un support de stockage optique, une présentation audio, un affichage visuel contenant des informations. Les moyens de communication peuvent être affichés sur un site internet, une brochure, une étiquette de produit, une notice d'emballage, une publicité, un affichage visuel, etc.

DESCRIPTION DE CERTAINS MODES DE REALISATION DE L'INVENTION

Les inventeurs ont montré pour la première fois qu'une combinaison d'un extrait de *Vitis vinifera* et d'un extrait de *Vaccinium angustifolium*, comprenant au moins 1 % de catéchines et/ou d'épicatéchines et au moins 5 ppm d'acide férulique, protègent efficacement et de façon synergique les animaux de compagnie contre un stress oxydatif.

En outre, il a été démontré que cette composition anti-oxydante combinant un extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de *Vaccinium angustifolium* est bien toléré par les animaux de compagnie, en particulier par les chiens, contrairement à ce qu'aurait prévu l'homme du métier au regard des études publiées sur l'effet du raisin chez le chien.

En outre, il a été démontré de manière surprenante qu'un aliment pour animaux de compagnie ou un complément pour animaux de compagnie comprenant cette composition anti-oxydante selon l'invention ne diminue pas l'appétence pour des animaux de compagnie par rapport à un aliment pour animaux de compagnie ou un complément pour animaux de compagnie qui ne comprend pas cette composition.

Enfin, les inventeurs ont observé que la combinaison d'un extrait de *Vitis vinifera* et d'un extrait de *Vaccinium angustifolium* comprenant les quantités spécifiques de molécules telles que revendiquées renforce la biodisponibilité de ces molécules, en particulier les polyphénols, par rapport à la biodisponibilité obtenue lors d'une addition seule. Avantageusement, ladite biodisponibilité est renforcée de façon synergique.

Les compositions ci-dessus sont particulièrement utiles lorsque le statut oxydatif de l'animal de compagnie peut bénéficier de la composition anti-oxydante, par exemple les

jeunes animaux en pleine croissance, les animaux matures qui ont besoin d'anti-oxydants pour empêcher le développement d'états pathologiques associés à un stress oxydatif et les animaux vieillissants présentant déjà des problèmes de santé dus à un stress oxydatif tels qu'un déclin des capacités cognitives.

5 En outre, les inventeurs ont démontré que cette combinaison d'un extrait de *Vitis vinifera* et d'un extrait de *Vaccinium angustifolium* améliore significativement les performances de mémoire des animaux de compagnie, en particulier la mémoire de travail. Par conséquent, la composition anti-oxydante est un traitement efficace des troubles neurodégénératifs des animaux de compagnie ou pour améliorer les fonctions cognitives et/ou
10 les fonctions exécutives chez un animal de compagnie.

Dans un premier aspect, la présente invention concerne un aliment pour animaux de compagnie ou un complément pour animaux de compagnie comprenant une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique comprenant un extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de *Vaccinium angustifolium*, dans lequel ladite composition anti-oxydante
15 comprend au moins 1 % de catéchines et/ou épicatechines et au moins 5 ppm d'acide férulique.

Comme indiqué précédemment, les pourcentages sont exprimés par rapport au poids de la composition anti-oxydante.

De préférence, l'aliment pour animaux de compagnie est une croquette, une friandise, une
20 pâtée ou un produit X avec des morceaux, de manière davantage préférée une croquette et de manière encore davantage préférée une croquette sèche.

Dans un mode de réalisation particulier dans lequel l'aliment pour animaux de compagnie est une croquette, une composition anti-oxydante de l'invention peut être comprise dans le cœur de la croquette et/ou dans un enrobage de la croquette.

25 La présente invention concerne en outre une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique, comprenant un extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de *Vaccinium angustifolium*, dans lequel ladite composition comprend au moins 1 % de catéchines et/ou d'épicatechines et au moins 5 ppm d'acide férulique.

L'activité anti-oxydante ou la capacité anti-oxydante peut être déterminée en mesurant le
30 statut antioxydant total. Les procédés analytiques connus de l'homme du métier peuvent être utilisés pour mesurer de façon quantitative le statut antioxydant total (TAS). Par exemple, un essai à base colorimétrique utilisant l'ABTS pourrait être utilisé, tel qu'un essai utilisé dans les exemples.

Une composition anti-oxydante pour utilisation selon l'invention comprend au moins
35 1 % de catéchines et/ou d'épicatechines, de préférence au moins 2 % de catéchines et/ou

d'épicatéchines, de manière davantage préférée au moins 3 % de catéchines et/ou d'épicatéchines, de manière davantage préférée au moins 4 % de catéchines et/ou d'épicatéchines, de manière davantage préférée au moins 5 % de catéchines et/ou d'épicatéchines, de manière davantage préférée au moins 5,5 % de catéchines et/ou d'épicatéchines, de manière davantage préférée au moins 5,6 % de catéchines et/ou d'épicatéchines.

Dans un mode de réalisation particulier, la composition anti-oxydante pour utilisation selon l'invention comprend moins de 30 %, de manière davantage préférée moins de 25 %, de manière davantage préférée moins de 20 % de catéchines et/ou d'épicatéchines.

10 Une composition anti-oxydante pour utilisation selon l'invention comprend au moins 5 ppm d'acide férulique, de préférence au moins 10 ppm d'acide férulique, de manière davantage préférée au moins 15 ppm d'acide férulique, de manière davantage préférée au moins 20 ppm d'acide férulique.

15 Dans un mode de réalisation particulier, la composition anti-oxydante pour utilisation selon l'invention comprend moins de 500 ppm d'acide férulique, de manière davantage préférée moins de 400 ppm d'acide férulique, de manière davantage préférée moins de 300 ppm d'acide férulique, de manière davantage préférée moins de 200 ppm d'acide férulique, de manière davantage préférée moins de 100 ppm d'acide férulique, de manière davantage préférée moins de 50 ppm d'acide férulique.

20 Une composition anti-oxydante selon l'invention comprend au moins un mélange de molécules, habituellement obtenues à partir d'un extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de *Vaccinium angustifolium*, et comprenant au moins des catéchines et/ou épicatechines, et de l'acide férulique. Cette composition anti-oxydante comprend de préférence au moins des catéchines et/ou épicatechines, et de l'acide férulique, et au moins une molécule choisie dans le groupe consistant en :

- resvératrol, et/ou
- anthocyanines, et/ou
- quercétine.

30 Habituellement, l'extrait de *Vitis vinifera* fournit au moins des catéchines et/ou épicatechines, et fournit de préférence en outre du resvératrol.

35 De préférence, l'extrait de *Vitis vinifera* est obtenu à partir d'au moins les peaux de *Vitis vinifera*. En effet, les peaux de *Vitis vinifera* sont riches en resvératrol, contrairement aux pépins de *Vitis vinifera* qui ne comprennent que des traces de resvératrol (quantité négligeable ou quantité insignifiante, ou quantité indétectable). De manière davantage préférée, l'extrait de *Vitis vinifera* est obtenu à partir des peaux et des pépins de *Vitis vinifera*.

En effet, les pépins sont riches en monomères de flavanols (en particulier, épicatechines et catéchines) et oligoprocyanidines.

Avantageusement, ledit extrait de *Vitis vinifera* comprend moins de 0,5 %, de manière davantage préférée moins de 0,1 % de polymères de flavanols, en particulier de pro-anthocyanidines, ayant un degré de polymérisation supérieur à 10. Ceci a pour avantage de renforcer la biodisponibilité des molécules de la composition, telles que les anthocyanines.

Habituellement, l'extrait de *Vaccinium angustifolium* fournit au moins de l'acide férulique et fournit de préférence en outre des anthocyanines et/ou de la quercétine, de préférence des anthocyanines et de la quercétine.

Dans un mode de réalisation préféré, une composition anti-oxydante selon l'invention comprend au moins 4000 ppm de resvératrol, de préférence au moins 4500 ppm de resvératrol, de manière davantage préférée au moins 5000 ppm de resvératrol, de manière davantage préférée au moins 5100 ppm de resvératrol, de manière davantage préférée au moins 5200 ppm de resvératrol, de manière davantage préférée au moins 5300 ppm de resvératrol.

Dans un mode de réalisation particulier, la composition anti-oxydante pour utilisation selon l'invention comprend moins de 8000 ppm de resvératrol, de manière davantage préférée moins de 7000 ppm de resvératrol.

De manière davantage préférée, le rapport A/B dans lequel A est le resvératrol et B représente les catéchines et/ou épicatechines (tous deux étant exprimés en % de la composition anti-oxydante), est d'au moins 0,005, de préférence au moins 0,01, de manière davantage préférée au moins 0,02, de manière davantage préférée au moins 0,03, de manière davantage préférée au moins 0,04, de manière davantage préférée au moins 0,05, de manière davantage préférée au moins 0,06, de manière davantage préférée au moins 0,07, de manière davantage préférée au moins 0,08, de manière davantage préférée au moins 0,09.

Dans un mode de réalisation préféré, une composition anti-oxydante selon l'invention comprend au moins 500 ppm d'anthocyanines, de préférence au moins 600 ppm d'anthocyanines, de manière davantage préférée au moins 650 ppm d'anthocyanines, de manière davantage préférée au moins 700 ppm d'anthocyanines.

Dans un mode de réalisation particulier, la composition anti-oxydante pour utilisation selon l'invention comprend moins de 2000 ppm d'anthocyanines, de manière davantage préférée moins de 1000 ppm d'anthocyanines, de manière davantage préférée moins de 900 ppm d'anthocyanines, de manière davantage préférée moins de 800 ppm d'anthocyanines.

Dans un autre mode de réalisation particulier, la composition anti-oxydante pour utilisation selon l'invention comprend au moins 200 ppm de malvidine-3-glucoside. De préférence, les anthocyanines comprennent au moins 25 % de malvidine-3-glucoside.

5 Dans un autre mode de réalisation préféré, une composition anti-oxydante selon l'invention comprend au moins 50 ppm de quercétine, de préférence 60 ppm de quercétine, de manière davantage préférée 65 ppm de quercétine, de manière davantage préférée 70 ppm de quercétine, de manière davantage préférée 75 ppm de quercétine, de manière davantage préférée 77 ppm de quercétine.

10 Dans un mode de réalisation particulier, la composition anti-oxydante pour utilisation selon l'invention comprend moins de 1000 ppm de quercétine, de manière davantage préférée moins de 500 ppm de quercétine, de manière davantage préférée moins de 300 ppm de quercétine, de manière davantage préférée moins de 200 ppm de quercétine.

15 La détermination de la quantité de chacune des différentes molécules peut être déterminée par LC-DAD (détection par chromatographie en phase liquide à barrette de diodes), LC-fluorescence (détection par chromatographie en phase liquide-fluorescence) ou LC-MS (chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse) ou UPLC-MS/MS (chromatographie en phase liquide à haute performance avec spectrométrie de masse en tandem), de préférence par UPLC-MS/MS. D'autres mesures que l'homme du métier utilise généralement sont également disponibles.

20 Une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique peut être préparée en utilisant un procédé quelconque connu de l'homme du métier et qui est approprié pour la présente invention.

25 Un mode de réalisation particulier de la présente invention concerne un procédé de préparation d'une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique comprenant les étapes consistant à :

- a) préparer un extrait de *Vitis vinifera* ;
 - b) préparer un extrait de *Vaccinium angustifolium* ;
 - c) combiner ledit extrait de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* afin d'obtenir une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique, comprenant au moins des catéchines et/ou épicatechines, et de l'acide férulique, et de préférence au moins une molécule choisie dans le groupe consistant en resvératrol, et/ou les anthocyanines et/ou la quercétine.
- 30

Habituellement, un extrait de *Vitis vinifera* fournit au moins des catéchines et/ou épicatechines, et de préférence comprend en outre du resvératrol.

Dans un mode de réalisation particulier, l'extrait de *Vitis vinifera* a une quantité de polymères de flavanols, en particulier des proanthocyanidines, ayant un degré de polymérisation supérieur à 10 qui est inférieur à 0,5 % en poids des polyphénols total.

5 Avantageusement, les polymères des flavanols, en particulier les proanthocyanidines, dudit extrait de *Vitis vinifera* consistent essentiellement en monomères et oligomères ayant un degré de polymérisation entre 2 et 12, de préférence entre 2 et 10.

Habituellement, un extrait de *Vaccinium angustifolium* fournit au moins de l'acide férulique, et de préférence fournit en outre des anthocyanines et/ou de la quercétine, de préférence des anthocyanines et de la quercétine.

10 Dans un mode de réalisation particulier, l'étape a) comprend les étapes consistant à :

 a1) fournir un matériel brut de *Vitis vinifera*, consistant de préférence en peaux et pépins de *Vitis vinifera*,

 a2) ajouter ledit matériel brut de *Vitis vinifera* dans un solvant, de préférence une solution aqueuse et/ou de l'éthanol, afin de fournir une suspension liquide de *Vitis vinifera*,

15 a3) séparer la fraction liquide de ladite suspension de *Vitis vinifera*, afin de fournir un extrait de *Vitis vinifera* contenant un solvant liquide,

 a4) éliminer le solvant dudit extrait de *Vitis vinifera* contenant un solvant liquide, afin de fournir un extrait liquide de *Vitis vinifera*,

20 a5) éventuellement, purifier ledit extrait liquide de *Vitis vinifera* afin de fournir un extrait liquide purifié de *Vitis vinifera* ;

 a6) éventuellement sécher ledit extrait de *Vitis vinifera* afin de fournir un extrait sec de *Vitis vinifera*.

Habituellement, le solvant est compris en une quantité de 2 à 15 fois, de préférence de 2 à 10 fois le poids du matériel brut de *Vitis vinifera*.

25 De préférence, ladite étape a2) est réalisée pendant 30 minutes à 24 heures.

De préférence, ladite étape a2) est réalisée à une température allant de 20 °C à 100 °C, de préférence de 20 °C à 80 °C.

De préférence, ladite étape a3) est réalisée par filtration, décantation centrifuge ou par pressage, de préférence par filtration.

30 De préférence, ladite étape a4) est réalisée par évaporation sous vide. Habituellement, ladite étape est réalisée à une température inférieure à 60 °C, par exemple à 50 °C. Habituellement, ladite étape est réalisée à une pression inférieure à 100 mbars, par exemple à 60 mbars.

De préférence, ladite étape a5) élimine les oligomères et les polymères ayant un degré de polymérisation supérieur à 12, de préférence supérieur à 10. En d'autres termes, l'extrait de *Vitis vinifera* obtenu par l'étape de purification consiste essentiellement en monomères et oligomères ayant un degré de polymérisation entre 2 et 12, de préférence entre 2 et 10, qui sont hautement biodisponibles par rapport à un extrait non purifié de *Vitis vinifera*. Dans un mode de réalisation particulier, ladite étape a5) comprend les étapes de :

- filtration dudit extrait liquide de *Vitis vinifera*, de préférence à un seuil de 15000 daltons, de manière davantage préférée de 5000 daltons, afin de fournir un extrait liquide filtré de *Vitis vinifera* et un rétentat (à éliminer) ;

- éventuellement, purification dudit extrait liquide filtré de *Vitis vinifera* avec une résine afin de fournir un extrait liquide purifié de *Vitis vinifera*.

L'homme du métier peut déterminer les paramètres de l'étape de purification de l'extrait liquide filtré de *Vitis vinifera* avec une résine et peut se référer aux exemples.

De préférence, ladite étape a6) est réalisée par séchage par pulvérisation ou sublimation, de préférence par séchage par pulvérisation. Habituellement, un support de séchage est utilisé, tel qu'une maltodextrine.

Dans un mode de réalisation particulier, l'étape b) comprend les étapes consistant à :

b1) fournir un matériel brut de *Vaccinium angustifolium*, consistant de préférence en feuilles et fruits de *Vaccinium angustifolium*,

b2) ajouter ledit matériel brut de *Vaccinium angustifolium* dans un solvant, de préférence une solution aqueuse et/ou de l'éthanol, afin de fournir une suspension liquide de *Vaccinium angustifolium*,

b3) séparer la fraction liquide de ladite suspension de *Vaccinium angustifolium*, afin de fournir un extrait de *Vaccinium angustifolium* contenant un solvant liquide,

b4) éliminer le solvant dudit extrait de *Vaccinium angustifolium* contenant un solvant liquide afin de fournir un extrait liquide de *Vaccinium angustifolium*,

b5) éventuellement, sécher ledit extrait de *Vaccinium angustifolium* afin de fournir un extrait sec de *Vaccinium angustifolium*.

Habituellement, le solvant est inclus en une quantité de 2 à 15 fois, de préférence 2 à 10 fois le poids du matériel brut de *Vaccinium angustifolium*.

De préférence, ladite étape b2) est réalisée pendant 30 minutes à 24 heures.

De préférence, ladite étape b2) est réalisée à une température allant de 20 °C à 100 °C, de préférence de 20 °C à 80 °C.

De préférence, ladite étape b3) est réalisée par filtration, décantation centrifuge ou par pression, de préférence par filtration.

De préférence, ladite étape b4) est réalisée par évaporation sous vide. Habituellement, ladite étape est réalisée à une température inférieure à 60 °C, par exemple à 50 °C. Habituellement, ladite étape est réalisée à une pression inférieure à 100 mbars, par exemple à 60 mbars.

- 5 De préférence, ladite étape b5) est réalisée par séchage par pulvérisation ou sublimation, de préférence par séchage par pulvérisation. Habituellement, un support de séchage est utilisé, tel que la maltodextrine.

Dans un mode de réalisation particulier, lesdites étapes a) et b) sont réalisées simultanément en préparant un extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de *Vaccinium angustifolium*. Ledit mode de réalisation particulier comprend de préférence les étapes consistant à :

ab1) fournir un matériel brut de *Vitis vinifera*, de préférence consistant en peaux et pépins de *Vitis vinifera*,

15 ab2) fournir un matériel brut de *Vaccinium angustifolium*, de préférence consistant en feuilles et fruits de *Vaccinium angustifolium*,

ab3) ajouter ledit matériel brut de *Vitis vinifera* et ledit matériel brut de *Vaccinium angustifolium* dans un solvant, de préférence une solution aqueuse et/ou de l'éthanol, afin de fournir une suspension liquide de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium*,

20 ab4) séparer la fraction liquide de ladite suspension de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium*, afin de fournir un extrait de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* contenant un solvant liquide,

ab5) éliminer le solvant dudit extrait de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* contenant un solvant liquide afin de fournir un extrait liquide de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium*,

25 ab6) éventuellement, sécher ledit extrait de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium*.

Les modes de réalisation préférés mentionnés ci-dessus, concernant par exemple des étapes optionnelles (par ex., étape de purification), les paramètres et matériaux, peuvent également être utilisés dans ce mode de réalisation particulier.

30 De préférence, une composition anti-oxydante telle que définie ici est sous forme de poudre.

Selon un mode de réalisation particulier, une composition anti-oxydante telle que définie ici est ajoutée à une préparation alimentaire pour animaux de compagnie. L'aliment pour animaux de compagnie peut comprendre en outre au moins un ingrédient alimentaire pour animaux de compagnie, choisi de préférence dans le groupe consistant en protéines, peptides, acides aminés, céréales, glucides, matières grasses ou lipides, nutriments, facteurs

d'appétence, digestats animaux, farines de viande, gluten, conservateurs, tensioactifs, agents texturants ou agents de texture ou agents stabilisants, agents colorants, composés de phosphate inorganique, arômes et/ou assaisonnements.

5 Dans un mode de réalisation particulier, l'aliment pour animaux de compagnie est un aliment pour chien, habituellement une croquette. L'aliment pour chien peut comprendre en outre au moins un ingrédient alimentaire pour animaux de compagnie choisi dans le groupe consistant en acide ascorbique et/ou vitamines, telles que la vitamine B1, et/ou des hydrolysats protéiques.

10 Dans un mode de réalisation particulier, l'aliment pour animaux de compagnie est un aliment pour chat, habituellement une croquette. L'aliment pour chat peut comprendre en outre au moins un ingrédient alimentaire pour animaux de compagnie choisi dans le groupe consistant en pyrophosphates, phyllosilicates, glucomannanes et/ou acides aminés libres. De préférence, ledit pyrophosphate est choisi dans le groupe consistant en pyrophosphate de sodium acide, pyrophosphate trisodique, pyrophosphate tétrasodique, pyrophosphate de 15 potassium acide, pyrophosphate tripotassique et/ou pyrophosphate tétrapotassique, de manière davantage préférée pyrophosphate trisodique.

Selon un mode de réalisation particulier est proposé ici un procédé de préparation d'un aliment pour animaux de compagnie, comprenant :

20 i) la fourniture d'une composition anti-oxydante comprenant un extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de *Vaccinium angustifolium*, dans laquelle ladite composition anti-oxydante comprend au moins 1 % de catéchines et/ou d'épicatéchines et 5 ppm d'acide férulique ;

ii) la fourniture d'une préparation alimentaire pour animaux de compagnie comprenant au moins un ingrédient alimentaire pour animaux de compagnie ;

25 iii) l'addition de ladite composition anti-oxydante à ladite préparation alimentaire pour animaux de compagnie ; et

iv) l'obtention dudit aliment pour animaux de compagnie.

30 En particulier, la composition anti-oxydante peut être ajoutée à ladite préparation alimentaire pour animaux de compagnie à l'étape iii) par revêtement ou par inclusion, de préférence par inclusion.

Les produits tels que décrits ci-dessus, à savoir une composition anti-oxydante, un aliment pour animaux de compagnie et un complément pour animaux de compagnie, peuvent être utilisés soit en utilisation thérapeutique, comme médicament ou comme utilisation non thérapeutique.

35 Un aspect de l'invention concerne l'utilisation non thérapeutique d'une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique ou d'un aliment pour animaux de

compagnie ou d'un complément pour animaux de compagnie tel que défini chez un animal de compagnie.

5 L'invention concerne donc cette utilisation d'une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique telle que définie ci-dessus, pour améliorer les fonctions cognitives et/ou les fonctions exécutives chez un animal de compagnie sain.

10 L'expression « améliorant les fonctions cognitives et/ou les fonctions exécutives » doit être comprise comme facilitant, maintenant ou renforçant les fonctions cognitives et/ou les fonctions exécutives chez l'animal de compagnie et/ou limitant le déclin cognitif non pathologique lié à l'âge. L'invention est donc utile pour renforcer la mémoire, l'attention, la concentration, la vivacité, l'orientation spatiale, la réponse aux instructions, l'apprentissage, l'intelligence, le langage, l'humeur, le stress, l'anxiété, la vision et/ou le sommeil. Dans un mode de réalisation préféré, une composition anti-oxydante telle que définie ici est utilisée pour renforcer la mémoire.

15 Un aspect de l'invention concerne l'utilisation thérapeutique d'une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique ou d'un aliment pour animaux de compagnie ou d'un complément pour animaux de compagnie tel que défini ci-dessus.

L'invention concerne donc une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique telle que définie ci-dessus, pour son utilisation comme médicament pour animaux de compagnie.

20 Plus particulièrement, l'invention concerne une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique telle que définie ci-dessus pour son utilisation dans un procédé de traitement d'un trouble neurodégénératif chez un animal de compagnie.

25 Un mode de réalisation particulier concerne un aliment pour animaux de compagnie ou un complément pour animaux de compagnie tel que défini ci-dessus, pour son utilisation comme médicament pour animaux de compagnie, en particulier pour son utilisation dans un procédé de traitement d'un trouble neurodégénératif chez un animal de compagnie.

En d'autres termes, l'invention propose un procédé de traitement d'un trouble neurodégénératif chez un animal de compagnie, comprenant l'administration à un animal de compagnie qui en a besoin, d'une quantité thérapeutiquement efficace de :

30 - une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique telle que définie ci-dessus ; ou
- un aliment pour animaux de compagnie ou un complément pour animaux de compagnie tel que défini ci-dessus.

35 De préférence, ledit trouble neurodégénératif est choisi dans le groupe consistant en troubles de type maladie d'Alzheimer chez des animaux de compagnie, la maladie de

Parkinson, la maladie de Huntington, le déclin cognitif pathologique, la schizophrénie, un déficit cognitif léger, la démence, la pré-démence, le diabète, l'amnésie, un retard mental, un trouble de la mémoire, la dysthymie, une dépression involutive et un syndrome confusionnel. De préférence, le trouble neurodégénératif est un trouble neurodégénératif associé à des déficits cognitifs et/ou des déficits exécutifs, de préférence des déficits cognitifs. De manière
5 davantage préférée, le trouble neurodégénératif est choisi dans le groupe consistant en troubles de type maladie d'Alzheimer chez des animaux de compagnie, des troubles de la mémoire, une dysthymie, une dépression involutive et un syndrome confusionnel.

Dans un mode de réalisation particulier de la présente invention, le trouble
10 neurodégénératif est donc un trouble de type maladie d'Alzheimer chez des animaux de compagnie, de manière davantage préférée un syndrome de dysfonctionnement cognitif.

En effet, il a été démontré dans la présente invention qu'une composition anti-oxydante telle que définie ci-dessus agit en particulier en améliorant de façon synergique le statut antioxydant total dans le plasma d'animaux de compagnie et en améliorant
15 significativement la mémoire de travail des animaux de compagnie. En effet, le nombre d'animaux de compagnie, tels que les chiens, ayant une bonne mémoire de travail est supérieur lorsque les animaux de compagnie sont nourris avec un aliment pour animaux de compagnie ou un complément pour animaux de compagnie selon l'invention par rapport à ceux qui ne sont pas traités.

L'homme du métier pourra déterminer la quantité appropriée d'une composition anti-oxydante dans un aliment pour animaux de compagnie ou un complément pour animaux de compagnie, par exemple en tenant compte du type ou du poids de l'aliment pour animaux de compagnie ou du complément pour animaux de compagnie.
20

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, un aliment pour animaux de compagnie ou un complément pour animaux de compagnie, de préférence une croquette, comprend au moins 50 ppm, de préférence au moins 100 ppm, de manière davantage préférée 150 ppm, de manière davantage préférée au moins 200 ppm d'une composition anti-oxydante de l'invention.
25

Dans un autre mode de réalisation particulier de l'invention, une quantité efficace de la composition anti-oxydante telle que définie ici est suffisante pour obtenir un effet thérapeutique ou prophylactique. Par exemple, une composition anti-oxydante ou un aliment pour animaux de compagnie ou un complément pour animaux de compagnie peut être administré(e) de façon à fournir une quantité quotidienne égale à 0,1 mg/Kg ou supérieure à 0,1 mg/kg et inférieure à 50 mg/kg ou égale à 50 mg/kg, par exemple d'environ 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ou 50 mg, par kilogramme de poids corporel du patient, et elle peut
35 être administrée en une dose quotidienne unique ou divisée en une ou plusieurs doses

quotidiennes, par exemple deux ou trois doses quotidiennes. Les compositions telles que définies ici peuvent également être administrées en combinaison les unes avec les autres, ou avec un ou plusieurs composés thérapeutiques ou prophylactiques supplémentaires.

5 Dans un mode de réalisation préféré, l'aliment pour animaux de compagnie ou le complément pour animaux de compagnie peut fournir à l'animal de compagnie, une concentration d'au moins 100 µg/kg pc/jour de catéchines et/ou d'épicatéchine, de préférence d'au moins 150 µg/kg pc/jour de catéchines et/ou d'épicatéchine, de manière davantage préférée 200 µg/kg pc/jour de catéchines et/ou d'épicatéchine, de manière davantage préférée 220 µg/kg pc/jour de catéchines et/ou d'épicatéchine.

10 De préférence, l'aliment pour animaux de compagnie ou le complément pour animaux de compagnie peut fournir à l'animal de compagnie une concentration d'au moins 0,05 µg/kg pc/jour d'acide férulique, de préférence au moins 0,06 µg/kg pc/jour d'acide férulique, de manière davantage préférée 0,07 µg/kg pc/jour d'acide férulique, de manière davantage préférée 0,08 µg/kg pc/jour d'acide férulique.

15 De préférence, l'aliment pour animaux de compagnie ou le complément pour animaux de compagnie peut fournir à l'animal de compagnie une concentration d'au moins 10 µg/kg pc/jour de resvératrol, de préférence au moins 15 µg/kg pc/jour de resvératrol, de manière davantage préférée 20 µg/kg pc/jour de resvératrol, de manière davantage préférée 21 µg/kg pc/jour de resvératrol.

20 De préférence, l'aliment pour animaux de compagnie ou le complément pour animaux de compagnie peut fournir à l'animal de compagnie, une concentration d'au moins 1,5 µg/kg pc/jour d'anthocyanines, de préférence au moins 1,7 µg/kg pc/jour d'anthocyanines, de manière davantage préférée au moins 2 µg/kg pc/jour d'anthocyanines, de manière davantage préférée au moins 2,5 µg/kg pc/jour d'anthocyanines, de préférence au moins 2,7 µg/kg
25 pc/jour d'anthocyanines.

De préférence, l'aliment pour animaux de compagnie ou le complément pour animaux de compagnie peut fournir à l'animal de compagnie, une concentration d'au moins 0,1 µg/kg pc/jour de quercétine, de préférence au moins 0,2 µg/kg pc/jour de quercétine, de manière davantage préférée au moins 0,3 µg/kg pc/jour de quercétine, de manière davantage préférée
30 au moins 0,37 µg/kg pc/jour de quercétine.

Un autre aspect de l'invention concerne un procédé d'alimentation d'animaux de compagnie comprenant au moins :

α) la fourniture d'un aliment pour animaux de compagnie ou d'un complément pour animaux de compagnie tel que défini ci-dessus ; et

35 β) le fait de nourrir des animaux de compagnie avec ledit aliment pour animaux de compagnie ou complément pour animaux de compagnie.

Avantageusement, ledit procédé permet de traiter un animal de compagnie qui souffre d'un trouble neurodégénératif tel que défini ci-dessus, et qui est nourri selon ce procédé. En variante, ledit procédé permet d'améliorer de façon non thérapeutique les fonctions cognitives et/ou les fonctions exécutives d'un animal de compagnie qui est nourri selon ce procédé.

5 Un autre aspect de la présente invention concerne un kit comprenant, dans un ou plusieurs contenants dans un emballage simple :

a) un ou plusieurs ingrédients alimentaires pour animaux de compagnie, choisis de préférence dans le groupe consistant en protéines, peptides, acides aminés, céréales, glucides, matières grasses ou lipides, nutriments, facteurs d'appétence, digestats animaux, farine de
10 viande, gluten, conservateurs, tensioactifs, agents texturants ou agents de texture ou agents stabilisants, agents colorants, composés de phosphate inorganique, arômes et/ou assaisonnements ; et

b) une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique telle que définie ci-dessus.

15 Des kits particuliers selon la présente invention comprennent en outre un moyen de communication d'informations ou d'instructions, pour aider à utiliser les éléments du kit.

Un autre aspect de la présente invention concerne au moins :

a) un ou plusieurs ingrédients alimentaires pour animaux de compagnie, choisis de préférence dans le groupe consistant en protéines, peptides, acides aminés, céréales, glucides, matières grasses ou lipides, nutriments, facteurs d'appétence, digestats animaux, farine de
20 viande, gluten, conservateurs, tensioactifs, agents texturants ou agents de texture ou agents stabilisants, agents colorants, composés de phosphate inorganique, arômes et/ou assaisonnements ; et

b) une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique telle que
25 définie ci-dessus,

comme préparation combinée pour une utilisation simultanée, séparée ou séquentielle dans un procédé de traitement d'un trouble neurodégénératif ou pour l'amélioration non thérapeutique des fonctions cognitives et/ou des fonctions exécutives chez un animal de compagnie.

30 La présente invention sera décrite en détail en référence aux exemples suivants, qui sont présentés à des fins d'illustration uniquement et ne sont pas destinés à limiter le cadre de l'invention.

EXEMPLES

35 **Exemple 1 : Procédé de préparation d'une composition anti-oxydante de l'invention**

Des gâteaux (peaux et pépins) de raisin *Vitis vinifera* produits en tant que sous-produit de l'industrie vinicole et de pulpe de myrtilles *Vaccinium angustifolium* produite par l'industrie du jus de fruits ont été utilisés comme matériaux bruts.

1000 g de pulpe de myrtilles ont été écrasés et mélangés avec 5000 ml de solution V/V à 60 % d'éthanol avec 0,1 % en poids d'HCl. Le mélange a été conservé à température ambiante (20 °C) pendant 24 heures. La solution éthanolique a ensuite été séparée de la pulpe par filtration et concentrée sous vide avec un évaporateur rotatif à 20 % de matière sèche.

400 g de gâteaux de *Vitis vinifera* ont été mélangés avec 1500 ml de solution V/V à 80 % d'éthanol à 60 °C pendant 5 heures. La solution éthanolique a ensuite été séparée de la pulpe par filtration. L'éthanol a ensuite été éliminé sous vide avec un évaporateur rotatif à une température de 50 °C sous 60 mbars. La solution aqueuse a ensuite été diluée afin d'obtenir 5 % de matière sèche et filtrée sur une membrane de 5000 daltons. Le perméat a été chargé sur une colonne à résine (C18) à 1 BV/heure. La résine a ensuite été rincée avec 3 BV d'eau distillée à 2 BV/h, puis éluée avec 5 BV d'une solution v/v à 80 % d'éthanol à 1 BV/h. Une partie de la solution extraite a été conservée pour être caractérisée (Tableau 1) et testée.

Tableau 1 : Flavonols d'extrait de *Vitis vinifera*

Concentration en monomères et oligoprocyanidines (% en poids sec – eq. épicatechines) (mesurés par chromatographie en phase liquide-détection de la fluorescence)	
Monomères	9,4 % ± 0,8
Dimères	4,0 % ± 0,3
Trimères	0,81 % ± 0,1
Tétramères	0,24 % ± 0,1
Pentamères	Non détecté
Hexamères	Non détecté
Heptamères	Non détecté
Octamères	Non détecté
Nonamères	Non détecté
Decamères	Non détecté

Les deux extraits de *Vaccinium angustifolium* et de *Vitis vinifera* obtenus ont été mélangés conjointement et une maltodextrine a été ajoutée à ce mélange, afin d'obtenir 30 % de matière sèche. Le mélange obtenu a ensuite été séché par pulvérisation avec une température d'entrée de 160 °C.

Le produit obtenu (« mélange ») était une poudre pourpre s'écoulant librement, contenant différents polyphénols comme le montre le tableau 2.

Tableau 2 : Polyphénols du mélange selon l'exemple 1 de l'invention (mesurés par UPLC-MS/MS)

	Extrait de raisin <i>Vitis vinifera</i>	Extrait de myrtilles <i>Vaccinium angustifolium</i>	Mélange de <i>Vitis vinifera</i> et de <i>Vaccinium angustifolium</i>
Catéchines et épicatechines	X	–	9,4 %
Anthocyanines (malvidine-3-glucoside)	–	X	700 ppm 328 ppm
Quercétine et glycosides de quercétine	–	X	77 ppm
Acide férulique	–	X	20 ppm
Resvératrol	X	–	5327 ppm

X= Présence dans l'extrait

Exemple 2 : Effet du traitement de chiens avec une composition anti-oxydante de l'invention sur le statut anti-oxydant total.

L'objectif de cet essai était de vérifier l'efficacité d'un mélange contenant à la fois un extrait de raisin (*Vitis vinifera*) et un extrait de myrtille (*Vaccinium angustifolium*), tel qu'obtenu dans l'exemple 1, pour améliorer le statut anti-oxydant de chiens adultes en les comparant à des chiens recevant soit un extrait de raisin tel quel, un extrait de myrtille tel quel soit un placebo (témoin).

2.1. Matériel et méthodes

Neuf chiens Beagles (6 mâles et 3 femelles, présentant une note d'état corporel (BCS) de 5/9, d'âge moyen de $20 \pm 0,9$ mois, ayant un poids corporel moyen de $9,1 \pm 0,4$ kg) ont été nourris avec un régime alimentaire d'entretien pour maintenir leur poids corporel. Les chiens ont reçu ensuite des compléments pour animaux de compagnie, à savoir des capsules de gélatine (Cooper, Melun Cedex, France) contenant soit de la maltodextrine (placebo comme témoin ; Glucidex12 lot#421A323532, Roquette, Lestrem Cedex, France), un extrait de raisin (Grape ; Neurogrape Inside PC PR120 lot AI50288, Activ'Inside, Libourne, France), un extrait de myrtille (extrait de myrtille sauvage 0.4TP lot#294, Nutra Canada, Québec, Canada), soit un « mélange », c'est-à-dire une composition de l'invention telle qu'obtenue à l'exemple 1 (extraits de raisin et de myrtille ; 4 mg/kg pc/jour). La quantité de composés fournis par ce régime alimentaire est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3

	Mélange	4 mg de mélange/kg de poids corporel (pc)
Catéchine et épicatechine	9,4 %	220 µg/kg pc/jour
Anthocyanines	700 ppm	2,8 µg/kg pc/jour
Quercétine et glycosides de quercétine	77 ppm	0,37 µg/kg pc/jour
Acide férulique	20 ppm	0,08 µg/kg pc/jour
Resvératrol	5327 ppm	21 µg/kg pc/jour

L'expérience a été conçue comme une étude croisée dans laquelle les chiens ont reçu le complément en capsule pendant 28 jours avec une semaine sans traitement dans chaque période de supplémentation. Chaque chien a donc reçu chaque supplémentation.

- 5 Des échantillons de sang ont été recueillis de la veine jugulaire avant et après chaque supplémentation et ont été gardés sur glace. Le plasma a été récupéré par centrifugation du sang total à 2124G pendant 10 min à 4 °C. Des aliquotes de plasma ont été incubées à -80 °C.

- 10 L'état oxydant a été évalué en mesurant le statut anti-oxydant total (TAS). A cette fin, un essai basé sur la colorimétrie, disponible auprès de RANDOX laboratories (Réf : NX2332, Crumlin, County Antrim, RU) a été utilisé pour évaluer le statut anti-oxydant total. Cette méthodologie implique l'incubation du 2,2'-azino-di-[3-éthylbenzthiazoline sulfonate] (ABTS) avec une peroxydase (metmyoglobine) et de l'H₂O₂ pour produire le cation radical ABTS⁺. Ce produit a une couleur bleu-vert relativement stable, qui est mesurée à 600 nm. Les anti-oxydants dans l'échantillon ajouté entraînent une suppression de cette production de couleur jusqu'à un degré qui est proportionnel à leur concentration. Le statut anti-oxydant total (TAS) a été exprimé en tant que mmole/L.

Afin de comparer les quatre régimes alimentaires les uns avec les autres, la différence ΔTAS a été déterminée en comparant la valeur TAS avant et après la supplémentation : ΔTAS = TAS jour 28 - TAS valeur initiale.

- 20 La valeur ΔTAS a été analysée en utilisant un modèle d'effet mixte. Ce modèle comprend les effets de catégorie initiaux fixés, le traitement et l'ordre de randomisation. Ce modèle a été réalisé en utilisant une procédure mixte SAS (v9.4) avec une matrice de corrélation non structurée pour modéliser les erreurs relatives aux animaux. Les paramètres ont été estimés selon le procédé de probabilité maximale restreinte avec l'algorithme de Newton-Raphson. Les degrés de liberté de dénominateur ont été estimés selon l'approximation de Satterthwaite. Tous les effets ont été évalués au niveau $\alpha = 0,10$.

Le test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les changements de TAS avant et après la supplémentation. Le niveau alpha de détermination de la signification était de 0,10.

2.2. Résultats

Les résultats relatifs au statut anti-oxydant total obtenu avec les différentes supplémentations (moyenne et S.E (écart type)) sont présentés dans le Tableau 4 ci-après. Les résultats relatifs au test de Wilcoxon sont également rapportés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : TAS (mmole/L) (moyenne \pm SEM) provenant de 4 groupes de chiens adultes ($n = 9$) nourris avec une alimentation expérimentale avec le mélange, l'extrait de raisin (Gra), l'extrait de myrtille (Blu) ou de maltodextrine (témoin) pendant 28 jours.

		Jour 0		Jour 28		Valeur p (Wilcoxon)
		Moyenne	S.E.	Moyenne	S.E.	Traitement
TAS mmole/L	Blu	0,92	0,122	0,90	0,109	NS
	Mélange	0,81	0,052	0,93	0,070	0,023
	Gra	0,97	0,155	0,87	0,077	NS
	Témoin	0,84	0,048	0,88	0,075	NS

*NS : non significatif.

Comme le montre le Tableau 4 et la Figure 1, les extraits de raisin et de myrtille contenus dans le mélange ont amélioré de façon significative et synergique la concentration de TAS par rapport à l'extrait de raisin et l'extrait de myrtille pris seuls.

En outre, les résultats du test de Wilcoxon montrent que le mélange (à la fois extraits de raisin et de myrtille) est la seule supplémentation qui présentait des concentrations de TAS significativement supérieures après une supplémentation. Les supplémentations avec un extrait de raisin ou un extrait de myrtille seul n'ont pas significativement modifié la concentration de TAS.

La supplémentation de chiens avec un mélange contenant à la fois des extraits de raisin et de myrtille a donc un effet synergique sur le statut anti-oxydant total de l'animal par rapport à des supplémentations avec des extraits de myrtille et de raisin pris seuls.

Exemple 3 : Effet du traitement avec une composition anti-oxydante de l'invention sur la mémoire chez le chien.

L'objectif de cet essai était de vérifier l'effet d'un mélange selon l'invention contenant

des extraits de raisin et de myrtille, obtenus à l'exemple 1, à deux niveaux de dose sur la mémoire de travail chez le chien.

3.1. Matériel et méthodes

5 L'étude était une étude randomisée et en aveugle, groupe parallèle longitudinal. Trente-cinq (35) chiens Beagle (Vivocore Inc. colony, Toronto, Canada ; 14 mâles et 21 femelles ; âgés de 8,0 à 14,5 ans au début de l'étude) ont été affectés en 3 groupes, trois semaines avant une supplémentation alimentaire expérimentale. Cette affectation était basée sur la performance (scores cumulés) sur le niveau basal du DNMP (pour « Delayed Non-
10 Matching to Position »).

Après l'affectation dans les groupes, 3 groupes de chiens ont reçu respectivement pendant 8 semaines des aliments pour animaux de compagnie, à savoir des croquettes contenant 0 ppm (témoin), 240 ppm de mélange ou 480 ppm de mélange.

15 Des aliments secs pour chien, nutritionnellement équilibrés, appropriés pour la consommation par des chiens et obtenus après un processus d'extrusion et de séchage ont été préparés, désignés ici « XX ». La formulation était exactement la même, excepté le fait que deux comprenaient 240 ppm ou 480 ppm de mélange (ppm sur la base du poids des croquettes) telles qu'obtenues dans l'exemple 1 dans leur formulation avant extrusion. Le mélange a ensuite été ajouté à la préparation alimentaire pour animaux de compagnie par
20 inclusion.

Les régimes alimentaires ont été nommés ici « témoin » pour les aliments sans mélange, c'est-à-dire sans extraits de raisin et de myrtille ajoutés dans la formulation, et « Dose 1 » (comprenant 240 ppm de mélange) et « Dose 2 » (comprenant 480 ppm de mélange) pour les régimes alimentaires comprenant une composition anti-oxydante selon
25 l'invention dans la formulation. Tous les régimes alimentaires ont été soumis à un processus d'extrusion et de séchage. Un facteur d'appétence (2 % ; digestat de poulet) a été ajouté aux croquettes, à savoir par enrobage à la fin du processus.

Le test DNMP (6,7) a été réalisé aux jours - 27 à - 16 initialement et aux jours d'étude 58 à 63. Le test a été réalisé selon une procédure de réalisation standard.

30 Le test DNMP comprend un test en deux phases :

- Phase d'échantillon : on demande au chien de déplacer un objet placé sur 1 des 3 positions possibles sur un bol à nourriture. Le bloc à déplacer recouvre une récompense alimentaire ;

- Deuxième stade : après un délai (20 s vs 90 s), on présente au chien 2 objets
35 identiques à la phase d'échantillon. Un objet est situé sur la même position que pour la

phase d'échantillon. Toutefois, l'objet correct est placé sur l'une des 2 positions restantes (non correspondantes), si le chien déplace cet objet, il obtient la récompense alimentaire.

On effectue 12 essais par session de test DNMP et il y a une session de test par jour pour tous les sujets. On utilise la variable délai. Pour chaque session de test, des retards de 20 et 90 secondes ont été divisés de façon égale parmi les 12 essais, permettant l'évaluation de la mémoire de travail. Un intervalle de 30 secondes entre les essais a été appliqué.

Dans la présente étude, six sessions ont été réalisées pour la phase initiale et six sessions pour la phase de traitement. Les sujets ont été testés lors de chaque jour désigné, quel que soit le score.

Pendant toutes les procédures de test, les animaux ont été récompensés avec un aliment pour chien Purina Essential Care Adulte Formule humide en boîte.

Afin de comparer les trois traitements sur les résultats de DNMP, les améliorations par rapport au départ ont été analysées à l'aide du test du Chi au carré. Cette analyse a été réalisée selon une procédure SAS (v9.4) freq avec un niveau de signification de $\alpha = 0,05$.

3.2. Résultats

Comme le montre la figure 2, les chiens qui ont été traités avec un mélange de l'invention présentaient des fonctions cognitives significativement améliorées, en particulier la mémoire, par rapport aux chiens qui n'ont reçu aucun traitement.

En outre, la quantité de traitement n'a pas eu d'effet sur le nombre de chiens présentant des améliorations significatives, ce qui démontre l'efficacité du traitement selon l'invention, quelle que soit la dose de traitement.

Exemple 4 : Effet sur l'appétence d'une composition anti-oxydante ajoutée à un aliment sec pour animaux de compagnie.

Les exemples ci-dessous rapportent des évaluations de l'appétence de différents produits alimentaires pour animaux de compagnie (chats et chiens), enrobés avec différents facteurs d'appétence et comprenant diverses quantités d'une composition anti-oxydante de l'invention.

4.1. Matériel et méthodes

4.1.1. Méthode d'évaluation de l'appétence : le test à « deux gamelles »

Principe du test à deux gamelles :

Ce test est basé sur le postulat selon lequel plus l'aliment est consommé, plus il est appétent.

Des tests d'appétence individuels versus (deux écuelles), sur la base de la comparaison
5 entre deux aliments, ont été réalisés.

Procédé de réalisation du test :

- Des quantités identiques de produit alimentaire A et de produit alimentaire B ont été pesées et placées dans des gamelles identiques. La quantité présente dans chaque ration permet de répondre aux besoins quotidiens.

10 - Distribution des gamelles :

* test sur le chien : les gamelles ont été placées dans une mangeoire individuelle accessible aux chiens.

* test sur le chat : les gamelles ont été présentées en même temps à chaque chat dans un box libre individuel et leurs positions ont été interchangées lors de chaque repas pour
15 éviter un choix guidé par automatisme.

- Durée du test :

* Test sur le chat pour la nourriture sèche : d'environ 15 minutes à environ 20 heures (si l'une des deux gamelles a été consommée complètement avant la fin du test, les deux gamelles étaient retirées et le test arrêté) ;

20 * Test sur le chien pour la nourriture sèche : d'environ 15 minutes à environ 30 minutes (si l'une des deux gamelles a été consommée complètement avant la fin du test, les deux gamelles étaient retirées et le test arrêté).

- Paramètres mesurés :

Première nourriture consommée (« attractivité ») et quantité de chaque aliment
25 consommé à la fin du test ;

- Paramètres calculés :

Rapport de consommation individuelle en % (CR)

$CRA = \text{consommation de A (g)} \times 100 / (\text{consommation de A+B}) \text{ (g)}$

$CRB = \text{consommation de B (g)} \times 100 / (\text{consommation de A+B}) \text{ (g)}$

➔ Rapport de consommation moyen (ACR) = moyenne de tous les rapports individuels (une importance égale est accordée à chaque animal, quelle que soit sa taille et sa consommation correspondante).

- 5 Si les animaux présentent une consommation supérieure ou inférieure par rapport aux valeurs prédéterminées (qui dépendent par ex., du poids de l'animal et/ou de son métabolisme), ils ne sont pas pris en compte dans le traitement statistique.

Analyse statistique :

- 10 Une analyse statistique a été utilisée pour déterminer s'il existait une différence significative entre les 2 rapports. Un test t de Student avec 3 seuils d'erreur, à savoir 5 %, 1 % et 0,1 %, a été réalisé.

- Un test de Chi au carré a été utilisé pour déterminer s'il existait une différence significative entre le nombre d'animaux de compagnie ayant consommé en premier l'aliment A et le nombre d'animaux de compagnie ayant consommé en premier l'aliment B.
- 15

Les niveaux de significativité sont notés ci-dessous :

- | | | |
|--------|-----------------------------|--------------------|
| NS | non significatif | ($p > 0,05$) |
| * | significatif | ($p \leq 0,05$) |
| ** | hautement significatif | ($p \leq 0,01$) |
| 20 *** | très hautement significatif | ($p \leq 0,001$) |

4.1.2. Régimes alimentaires

- Les régimes alimentaires témoins et expérimentaux ont été préparés en utilisant des aliments complets d'un point de vue nutritionnel qui contenaient tous les nutriments requis connus pour le consommateur prévu de l'aliment, en quantités et proportions appropriées sur la base, par exemple, de recommandations énoncées par des autorités reconnues ou compétentes dans le domaine de la nutrition des animaux de compagnie. Ces aliments peuvent donc servir de seule source d'apport alimentaire pour répondre aux besoins essentiels des animaux de compagnie.
- 25

- 30 Lorsque les ingrédients à tester ont été appliqués par voie topique sur un aliment sec par enrobage d'ingrédients liquides et/ou secs, une composition alimentaire pour animaux de compagnie a été utilisée sous la forme de « croquettes non enrobées ». Il s'agissait d'un aliment semi-fini sur lequel ont ensuite été appliqués par enrobage des graisses et des facteurs d'appétence.

Lorsque les ingrédients à tester ont été appliqués par inclusion, ces ingrédients ont été mélangés avec d'autres ingrédients avant extrusion (pour les aliments secs ou semi-secs pour animaux de compagnie) ou avant stérilisation (pour les aliments humides pour animaux de compagnie).

- 5 Lorsque les ingrédients à tester ont été appliqués dans des compositions buvables, les ingrédients ont été mélangés avec de l'eau ou avec les compositions fluides.

4.2. Résultats

4.2.1. Exemple 4A : Effet sur l'appétence d'une composition anti-oxydante à 0,020 % ajoutée par enrobage à un aliment sec pour chien.

10

Des croquettes sèches, équilibrées du point de vue nutritionnel, appropriées pour la consommation par des chiens et obtenues après un processus d'extrusion et de séchage ont été préparées, désignées ci-après « VV ».

15 Dans cet exemple, un apport alimentaire A témoin a été enrobé de « VV » avec 6 % de graisse de volaille et 1,5 % de facteur d'appétence PE1 en poudre (qui est un digestat de porc A).

20 L'aliment expérimental B a été enrobé de « VV » avec 6 % de graisse de volaille, 1,5 % de PE1 et 0,02 % de « mélange », c'est-à-dire la composition anti-oxydante obtenue à l'exemple 1 (% en poids de croquette sèche VV). Les croquettes ont tout d'abord été enrobées de graisse de volaille et enrobées ensuite d'une composition préparée au préalable contenant du PE1 et le mélange.

25 Comme le montre le Tableau 5 ci-dessous, la consommation de l'aliment n'était pas significativement différente entre l'aliment témoin A et l'aliment expérimental B, démontrant l'effet neutre sur l'appétence pour le chien, des aliments expérimentaux enrobés de 0,02 % du mélange, à savoir une composition anti-oxydante de l'invention.

Tableau 5

Aliment témoin (« A » pour analyse)	Aliment expérimental (« B » pour analyse)	1 ^{er} choix et significativité stat.	Rapport de consommation		Significativité statistique	Nombre d'animaux validés
			%A	%B		
Aliment témoin A (1,5 % de PE1 sans mélange)	Aliment exp. B (1,5 % de PE1 et 0,02 % de mélange par enrobage)	B NS	46	54	NS	31

4.2.2. Exemple 4B : Effet sur l'appétence de 0,1 % de composition anti-oxydante ajoutée à un aliment sec pour chien par inclusion.

- 5 Des croquettes sèches, équilibrées d'un point de vue nutritionnel pour la consommation par les chiens et obtenues après un processus d'extrusion et de séchage, ont été préparées, désignées ici « YY ».

10 La formulation était exactement la même entre l'aliment témoin A et l'aliment expérimental B, à l'exception du fait que l'aliment expérimental B comportait 0,1 % de mélange en poids de croquettes dans la formulation avant extrusion. Le mélange a ensuite été ajouté à la préparation alimentaire pour animaux de compagnie par inclusion. Les croquettes ont ensuite été revêtues de 6 % de graisse de volaille et 3 % de facteur d'appétence (1 % de PE1 et 2 % d'un autre facteur d'appétence liquide PE2, qui est un digestat de porc B).

15 Comme le montre le Tableau 6 ci-dessous, la consommation de l'aliment n'était pas significativement différente entre l'aliment témoin A et l'aliment expérimental B, démontrant l'effet neutre sur l'appétence chez le chien des aliments expérimentaux contenant 0,1 % du mélange, c'est-à-dire une composition anti-oxydante de l'invention.

Tableau 6

Aliment témoin (« A » pour analyse)	Aliment expérimental (« B » pour analyse)	1 ^{er} choix et significativité statistique	Rapport de consommation		Significativité statistique	Nombre d'animaux validés
			% A	% B		
Aliment témoin A (1 % de PE1 et 2 % de PE2 sans mélange)	Aliment exp. B (1 % de PE1, 2 % de PE2 par enrobage et 0,1 % de mélange par inclusion)	B NS	53	47	NS	33

4.2.3. Exemple 4C : Effet sur l'appétence de 0,024 % de composition anti-oxydante ajoutée à un aliment sec pour chien par inclusion.

Des croquettes sèches, équilibrées d'un point de vue nutritionnel appropriées pour la consommation par les chiens et obtenues après un processus d'extrusion et de séchage, ont été préparées, désignées ci-après « NN ».

La formulation était exactement la même entre l'aliment témoin A et l'aliment expérimental B, à l'exception du fait que l'aliment expérimental B comprenant 0,024 % de mélange en poids de croquette dans la formulation avant extrusion. Le mélange et un facteur d'appétence (1 % de PE3, facteur d'appétence sec qui est un digestat de porc C) ont ensuite été ajoutés à la préparation alimentaire pour animaux de compagnie par inclusion. Les croquettes ont ensuite été enrobées avec 8 % de graisse de volaille et 2,5 % de facteur d'appétence (facteur d'appétence PE4 dans une forme liquide, qui est un digestat de porc D).

Comme le montre le Tableau 7 ci-dessous, la consommation de l'aliment n'était pas significativement différente entre l'aliment témoin A et l'aliment expérimental B, démontrant l'effet neutre sur l'appétence pour le chien, des aliments expérimentaux comprenant 0,024 % du mélange, c'est-à-dire une composition anti-oxydante de l'invention.

Tableau 7

Aliment témoin (« A » pour analyse)	Aliment expérimental (« B » pour analyse)	1 ^{er} choix et significativité é statistique	Rapport de consommation		Significativité é statistique	Nombre d'animaux validés
			%A	%B		
Aliment témoin A (1 % de PE3 par inclusion et 2,5 % de PE4 sans mélange par enrobage)	Aliment exp. B (2,5 % de PE4 par revêtement et 1 % de PE3 et 0,024 % de mélange par inclusion)	B NS	52	48	NS	31

4.2.4. Exemple 4D: Effet sur l'appétence de 0,02 % de composition anti-oxydante ajoutée à un aliment sec pour chat par enrobage

Des croquettes sèches, équilibrées d'un point de vue nutritionnel, appropriées pour la consommation par les chats et obtenues après un processus d'extrusion et de séchage, ont été préparées, désignées ci-après « ZZ ».

5 Dans cet exemple, l'aliment témoin A était enrobé par « ZZ » avec 6 % de graisse de volaille et 1,5 % de facteur d'appétence PE5 en poudre (qui est un digestat de porc E).

10 L'aliment expérimental B a été enrobé de « ZZ » avec 6 % de graisse de volaille, 1,5 % de PE5 et 0,02 % de « mélange », c'est-à-dire la composition anti-oxydante obtenue dans l'exemple 1 (% en poids de croquettes sèches VV). Les croquettes ont tout d'abord été enrobées de graisse de volaille, et enrobées ensuite d'une composition préparée au préalable, contenant PE5 et le mélange.

Comme le montre le Tableau 8 ci-dessous, la consommation de l'aliment n'était pas significativement différente entre l'aliment témoin A et l'aliment témoin B, démontrant l'effet neutre sur l'appétence pour les chats, des aliments expérimentaux enrobés avec 0,02 % du mélange, c'est-à-dire une composition anti-oxydante de l'invention.

15

Tableau 8

Aliment témoin (« A » pour analyse)	Aliment expérimental (« B » pour analyse)	1 ^{er} choix et significativité statistique	Rapport de consommation		Significativité statistique	Nombre d'animaux validés
			%A	%B		
Aliment témoin A (1,5 % de PE5 sans mélange)	Aliment exp. B (1,5 % de PE5 et 0,02 % de mélange par enrobage)	B NS	48	52	NS	39

4.2.5. Exemple 4E : Effet sur l'appétence de 0,1 % de composition anti-oxydante ajoutée à un aliment sec pour chat par inclusion.

20 Des croquettes sèches équilibrées d'un point de vue nutritionnel, appropriées pour la consommation par les chats et obtenues après un processus d'extrusion et de séchage ont été préparées, désignées ci-après « WW ».

La formulation était exactement la même entre l'aliment témoin A et l'aliment expérimental B, à l'exception du fait que l'aliment expérimental B comportait 0,1 % de

mélange en poids de croquettes dans la formulation avant extrusion. Le mélange a ainsi été ajouté à la préparation alimentaire pour animaux de compagnie par inclusion. Les croquettes ont ensuite été enrobées avec 6 % de graisse de volaille et de 1,5 % de facteur d'appétence PE5.

- 5 Comme le montre le Tableau 9 ci-dessous, la consommation de l'aliment n'était pas significativement différente entre l'aliment témoin A et l'aliment témoin B, démontrant l'effet neutre sur l'appétence chez le chat des aliments expérimentaux incluant 0,1 % du mélange, c'est-à-dire une composition anti-oxydante de l'invention.

Tableau 9

Aliment témoin (« A » pour analyse)	Aliment expérimental (« B » pour analyse)	1 ^{er} choix et significativité statistique	Rapport de consommation		Significativité statistique	Nombre d'animaux validés
			%A	%B		
Aliment témoin A (1,5 % de PE5 sans mélange)	Aliment exp. B (1,5 % de PE5 et 0,1 % de mélange par inclusion)	A NS	44	56	NS	35

10

Exemple 5 : Effet du traitement de chiens avec une composition anti-oxydante de l'invention incluse dans un complément pour animaux de compagnie ou dans un aliment pour animaux de compagnie sur les cinétiques d'absorption.

- 15 L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de deux modes d'administration différents d'une composition anti-oxydante selon l'invention (« mélange ») chez le chien. A cette fin, les cinétiques d'absorption du mélange à partir d'un complément pour animaux de compagnie, c'est-à-dire l'administration en capsule, ou l'inclusion dans des croquettes pour animaux de compagnie par un processus d'extrusion, ont été comparées sur les critères de
- 20 biomarqueurs sanguins spécifiques des polyphénols du raisin et des myrtilles (nommés également biomarqueurs phénoliques).

5.1. Matériel et méthodes

- 25 Six chiens Beagles adultes (5 femelles et 1 mâle, de 5 à 8 ans) ont reçu un aliment témoin (sans supplémentation de polyphénol) pour maintenir leur poids corporel pendant une période de 7 jours sans traitement. Après cette période, les chiens ont reçu 240 ppm du

mélange dans un complément pour animaux de compagnie, capsules (C), ou directement dans l'aliment pour animaux de compagnie (D) pendant une période de traitement de 7 jours (4 mg/kg PC). Le 8^{ème} jour de la supplémentation, un prélèvement sanguin a été réalisé pendant 8 heures pour évaluer les cinétiques d'absorption du mélange. Pour chaque cinétique, des échantillons de sang ont été prélevés 1 h avant l'ingestion du mélange puis à 0,5, 1, 2, 4 et 8 h après l'ingestion.

L'expérience a été conçue selon un schéma croisé dans lequel les chiens ont reçu la même supplémentation avec le mélange, C ou D, pendant 7 jours avec une semaine sans traitement, dans chaque semaine d'administration.

Les métabolites du polyphénol (ou composés phénoliques sanguins) ont été extraits du plasma et élués selon un protocole spécifique tel que décrit par Marti et al. (2011). Les solutions éluées ont été injectées directement dans un dispositif UHPLC–MS/MS pour l'analyse des biomarqueurs phénoliques spécifiques des polyphénols du raisin et de la myrtille.

Chaque métabolite a été analysé en utilisant un modèle à effet mixte. Ce modèle comprend les effets catégoriels fixés du mode d'administration (C ou D), du temps de prélèvement sanguin, de la séquence et de l'interaction entre l'administration x temps de prélèvement sanguin. Ce modèle a été exécuté selon une procédure mixte SAS (v9.4) avec une matrice de corrélation non structurée pour modéliser les erreurs par animal (séquence).

Les paramètres ont été estimés selon un procédé de probabilité maximale restreinte avec l'algorithme de Newton–Raphson. Les degrés de liberté de dénominateur ont été estimés par approximation de Satterthwaite. Tous les effets ont été évalués au niveau $\alpha = 0,05$.

5.2. Résultats

Comme le montre la Figure 3, on n'a pas observé d'effet du mode d'administration sur les métabolites du mélange titrés dans le sang, quel que soit le moment du prélèvement sanguin.

A un dosage de 4 mg/kg PC, les métabolites de polyphénol ont pu être analysés dans le sang des chiens. Ces composés phénoliques étaient spécifiques des extraits présents dans le mélange, c'est-à-dire provenant du raisin (extrait de *Vitis vinifera*) pour les flavan-3-ols et les familles des silbènes phénoliques, ou de la myrtille (extrait de *Vaccinium angustifolium*) pour le flavanol, l'anthocyanine et les familles d'acides phénoliques. Ces résultats indiquent que le mélange peut être efficacement absorbé lorsqu'il est distribué par un complément pour animaux de compagnie ou directement inclus dans l'aliment pour animaux de compagnie.

Exemple 6 : Effet du traitement de chiens avec une composition anti-oxydante de l'invention sur la tolérance.

L'objectif de cette étude était de vérifier la sécurité d'une composition anti-oxydante selon l'invention (« mélange ») en surveillant les biomarqueurs rénaux précoces et spécifiques et en routine chez des chiens adultes.

6.1. Matériel et méthodes

Vingt-quatre chiens Beagles (20 mâles et 4 femelles, BCS 5/9, âge moyen 31 ± 3 mois, poids corporel moyen $11,4 \pm 0,2$ kg) ont reçu un aliment d'entretien du commerce (Royal Canin medium adulte, France) pour maintenir leur poids corporel à un niveau optimal pendant l'étude. Quatre groupes de 6 chiens ont reçu un complément pour animaux de compagnie, à savoir des capsules contenant de la maltodextrine (placebo comme témoin) ou une composition anti-oxydante de l'invention, « mélange » à 4 (mélange 1), 20 (mélange 5), 40 (mélange 10) mg/kg PC/jour.

Des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés au début de l'étude (semaine 0), après 12 et 24 semaines (semaine 12 et semaine 24).

La cystatine C plasmatique et urinaire (CysC), la clustérine et la lipocaline associée à la gélatinase neutrophile (NGAL) ont été analysées dans les échantillons de sang (8,9).

Chaque paramètre de sécurité a été analysé en utilisant un modèle à effet mixte. Ce modèle comprend les effets catégoriels fixés initialement, le jour, le traitement ainsi que de l'interaction jour x traitement. Ce modèle a été exécuté en utilisant une procédure mixte SAS (v9.4) avec une matrice de corrélation non structurée pour modéliser les erreurs par animal. Les paramètres ont été estimés selon un procédé de probabilité maximale restreinte avec l'algorithme de Newton-Raphson. Les degrés de liberté de dénominateur ont été estimés par approximation de Satterthwaite. Tous les effets ont été évalués au niveau $\alpha = 0,05$.

6.2. Résultats

Les biomarqueurs rénaux précoces et spécifiques sont exposés sur la Figure 4. Ces biomarqueurs étaient plus faibles que notre limite supérieure définie en interne, obtenue chez les chiens témoins et expérimentaux en semaine 0. Cette limite supérieure interne était de 2,23 µg/mL, 156 ng/g, 443 ng/g, 47 ng/mL, 28,5 ng/g pour la CysC plasmatique, le rapport CysC /Creat urinaire, le rapport clustérin /Creat urinaire, NGAL plasmatique, NGAL /Creat urinaire, respectivement.

Les chiens adultes peuvent consommer en toute sécurité une composition anti-oxydante telle que définie ici, contenant un extrait de *Vitis vinifera* (raisin) et un extrait de

Vaccinium angustifolium (myrtille) administrée aux doses de supplémentation, allant de 4 à 40 mg/kg PC/jour. On n'a observé aucun signe clinique d'intolérance, même à la dose la plus élevée testée (10 fois la dose normale).

REFERENCES

- (1) London E D, Ohata M, Takei H et al (1983). Regional cerebral metabolic rate for glucose in beagle dogs of different ages, *Neurobiol Aging* 4: 121–126.)
- (2) Maria Monagas et al, Commercial dietary ingredients from *Vitis vinifera* L. leaves and grape skins: antioxidant and chemical characterization, *J. Agric. Food Chem.* 2006, 54, 2139–327,
- (3) Jayaprakasha et al., Antioxidant activity of grape seed (*Vitis vinifera*) extracts on peroxidation models in vitro, *Food chemistry* 73 (2001) 285–290
- (4) Eubig P, Brady M, Gwaltney–Brant S, Khan S, Mazzaferro E, Morrow C (2005). "Acute renal failure in dogs after the ingestion of grapes or raisins: a retrospective evaluation of 43 dogs (1992–2002)
- (5) Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002;25(6):295–301
- (6) Studzinski CM, Christie L–A, Araujo JA et al. Visuospatial function in the beagle dog: An early marker of cognitive decline in a model of human cognitive aging and dementia. *Neurobiol Learn Mem* 2006;86(2):197–204.
- (7) Landsberg GM1, Nichol J, Araujo JA., 2012. Cognitive dysfunction syndrome: a disease of canine and feline brain aging. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2012 Jul;42(4):749–68, vii. doi: 10.1016/j.cvsm.2012.04.003. Epub 2012 May 17.
- (8) Tvarijonaviciute A, Ceron JJ, Holden SL, Biourge V, Morris PJ, German AJ. Effect of Weight Loss in Obese Dogs on Indicators of Renal Function or Disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2013;27:31–38.
- (9) Garcia–Martinez JD, Tvarijonaviciute A, Ceron JJ, Calden M, Martinez–Subierla S. Urinary Clusterin as a Renal Marker in Dogs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2012;24:301–306

REVENDICATIONS

1. Aliment pour animaux de compagnie ou complément pour animaux de compagnie comprenant une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique, comprenant un extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de *Vaccinium angustifolium*, dans lequel ladite composition anti-oxydante comprend au moins 1 % de catéchines et/ou épicatechines et au moins 5 ppm d'acide férulique.

2. Aliment pour animaux de compagnie ou complément pour animaux de compagnie selon la revendication 1, qui comprend au moins une molécule choisie dans le groupe consistant en :

- resvératrol, et/ou
- anthocyanines, et/ou
- quercétine.

3. Aliment pour animaux de compagnie ou complément pour animaux de compagnie selon la revendication 1 ou 2, dans lequel ladite composition anti-oxydante comprend au moins 4000 ppm de resvératrol, de préférence au moins 4500 ppm de resvératrol, de manière davantage préférée au moins 5000 ppm de resvératrol, de manière davantage préférée au moins 5100 ppm de resvératrol, de manière davantage préférée au moins 5200 ppm de resvératrol, de manière davantage préférée au moins 5300 ppm de resvératrol.

4. Composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique comprenant un extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de *Vaccinium angustifolium*, dans laquelle ladite composition comprend au moins 1 % de catéchines et/ou épicatechines et 5 ppm d'acide férulique, pour son utilisation comme médicament pour animaux de compagnie.

5. Composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique comprenant un extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de *Vaccinium angustifolium*, dans laquelle ladite composition comprend au moins 1 % de catéchines et/ou épicatechines et 5 ppm d'acide férulique, pour son utilisation dans un procédé de traitement d'un trouble neurodégénératif chez un animal de compagnie.

6. Procédé de préparation d'un aliment pour animaux de compagnie, comprenant :
- i) la fourniture d'une composition anti-oxydante comprenant un extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de *Vaccinium angustifolium*, dans laquelle ladite composition

- anti-oxydante comprend au moins 1 % de catéchines et/ou d'épicatéchines et 5 ppm d'acide férulique ;
- ii) la fourniture d'une préparation alimentaire pour animaux de compagnie comprenant au moins un ingrédient alimentaire pour animaux de compagnie ;
 - iii) l'addition de ladite composition anti-oxydante à ladite préparation alimentaire pour animaux de compagnie ; et
 - iv) l'obtention dudit aliment pour animaux de compagnie
7. Kit comprenant, dans un ou plusieurs contenants dans un emballage unique :
- a) un ou plusieurs ingrédients alimentaires pour animaux de compagnie, choisis de préférence dans le groupe consistant en protéines, peptides, acides aminés, céréales, glucides, matières grasses ou lipides, nutriments, facteurs d'appétence, digestats animaux, farines de viande, gluten, conservateurs, tensioactifs, agents texturants ou agents de texture ou agents stabilisants, agents colorants, composés de phosphate inorganique, arômes et/ou assaisonnements ; et
 - b) une composition anti-oxydante efficace d'un point de vue synergique comprenant un extrait de *Vitis vinifera* et un extrait de *Vaccinium angustifolium*, dans laquelle ladite composition anti-oxydante comprend au moins 1 % de catéchines et/ou épicatéchines et 5 ppm d'acide férulique.

1/3

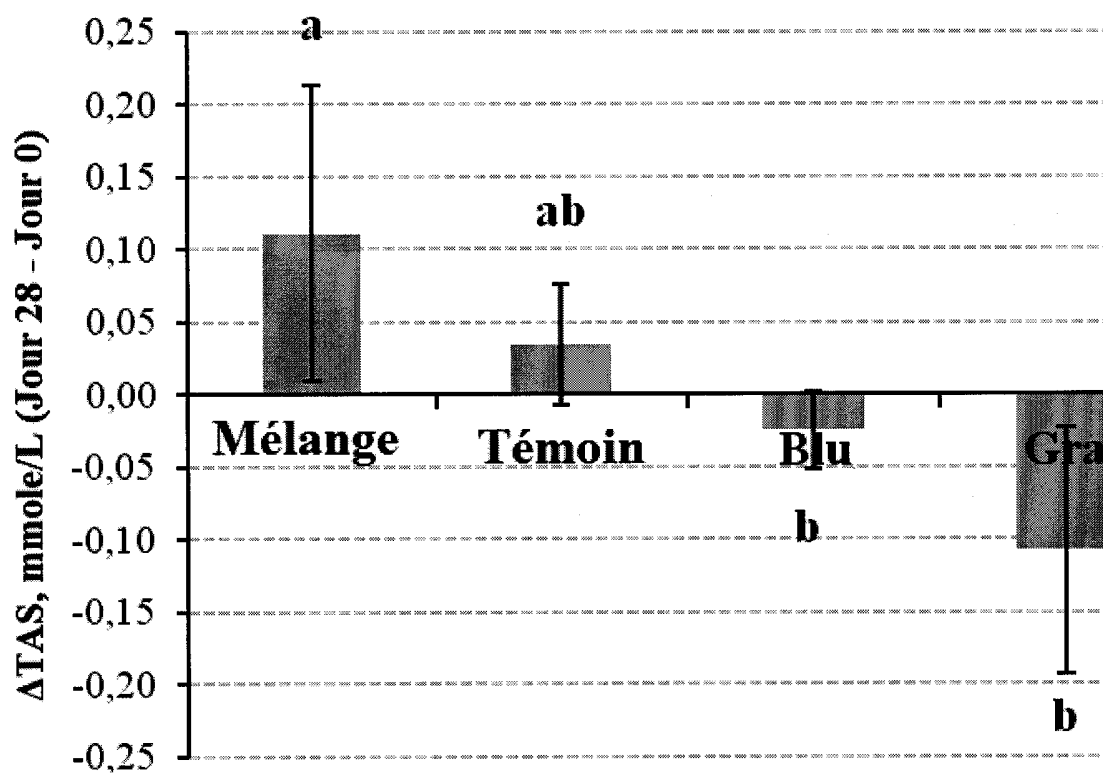


Figure 1

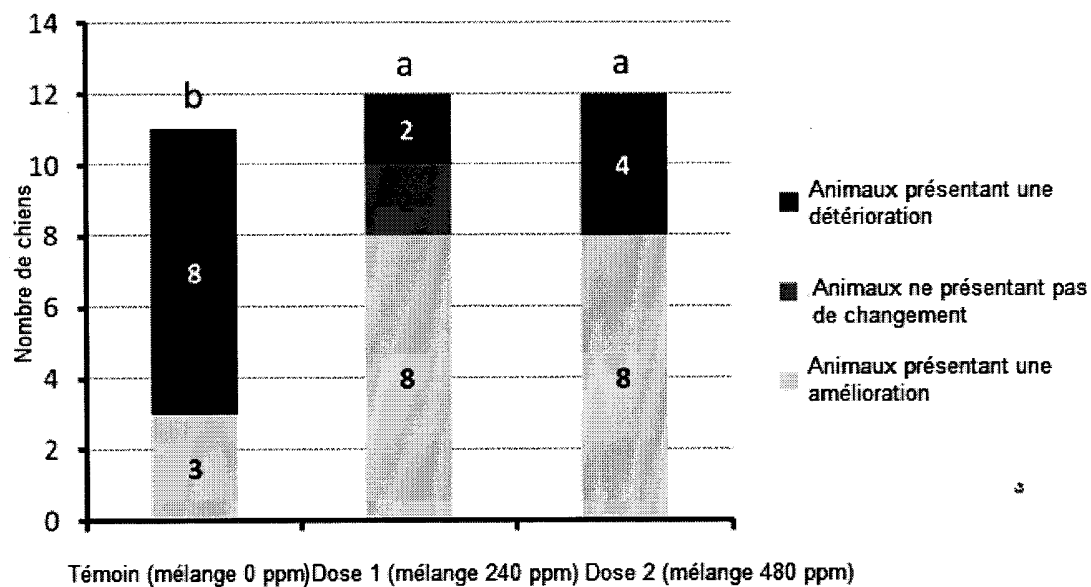


Figure 2

		Flavonols, µ/L		Acides phénoliques, mg/L		Flavan-3-ols, mg/L	
		Moyenne	SEM	Moyenne	SEM	Moyenne	SEM
Capsule	-1 h	1,8	0,37	9878,4	3668,5	ND	
	0,5h	1,4	0,27	7321,9	952,37	ND	
	1 h	2,8	0,72	6528,8	1069,05	3,5	1,66
	2 h	2,2	0,58	6501,7	1079,27	23,5	6,6
	4 h	3,2	1,18	7271,7	995,43	55,4	11,83
	8 h	4,7	0,76	7816,2	1106,1	67,6	12,23
Inclusion	-1 h	0,7	0,16	4703	614,34	4,7	1,31
	0,5h	1,8	0,44	5676	851,81	3	1,24
	1 h	2,3	0,64	6297,7	803,47	5,2	1,57
	2 h	2	0,28	6208,7	650,14	23,7	3,23
	4 h	4,6	0,84	7287,3	923,32	54,2	5,5
	8 h	3,1	0,68	7336,8	1183,66	42,7	9,03
Valeurs p	Mode d'administration	NS		NS		NS	

		Stilbènes, mg/L		Anthocyanes, mg/L		Composés phénoliques totaux, mg/L	
		Moyenne	SEM	Moyenne	SEM	Moyenne	SEM
Capsule	-1 h	28,2	19,68	0,6	0,14	9909,2	3660,8
	0,5h	23,8	15,5	ND		7347,5	941,62
	1 h	13,3	6,57	0,5	0,12	6547,5	1064,6
	2 h	10,9	4,47	0,9	0,26	6535,3	1076,06
	4 h	11,8	4,38	2,3	0,64	7344,4	996,67
	8 h	13,1	4,55	3,3	0,78	7904,9	1100,84
Inclusion	-1 h	16,1	9,4	0,3	0,08	4721,5	614,35
	0,5h	18,3	12,75	0,3	0,07	5697	856,9
	1 h	16	7,83	0,4	0,11	6318,9	804,16
	2 h	12	5,24	0,6	0,1	6247,1	651,58
	4 h	10,3	2,7	1,8	0,2	7358,2	924,2
	8 h	12,7	4,94	2,5	0,37	7397,8	1186,44
Valeurs p	Mode d'administration	NS		NS		NS	

Figure 3

		CysC, µg/mL		Rapport CysC /Créat urin., µg/g		Rapport clustérine /Créat urin., ng/g		NGAL, ng/mL		Rapport NGAL /Créat urin., ng/g	
		Moy.	SEM	Moy.	SEM	Moy.	SEM	Moy.	SEM	Moy.	SEM
Semaine 0	Témoin	1,25	0,085	18,90	17,243	79,3	20,05	17,8	4,52	11,12	4,688
	Mélange 1	1,25	0,152	30,38	25,390	44,5	13,22	17,0	5,02	7,97	4,487
	Mélange 5	1,17	0,084	27,37	14,261	63,4	27,53	14,9	3,49	4,18	1,786
	Mél. 10	1,47	0,161	12,20	4,441	83,7	22,67	18,0	3,00	5,45	1,019
Semaine 12	Témoin	1,18	0,075	8,25	3,156	61,1	34,07	23,8	5,21	8,42	3,690
	Mélange 1	1,27	0,173	9,83	4,594	67,9	33,33	15,3	4,69	5,68	1,934
	Mélange 5	1,22	0,079	5,12	1,696	39,5	17,16	12,9	2,80	4,00	1,551
	Mél. 10	1,35	0,099	12,93	6,086	98,7	52,59	19,7	4,03	4,72	1,552
Semaine 24	Témoin	1,10	0,132	14,27	9,840	135,1	66,10	23,7	2,67	7,33	2,483
	Mélange 1	1,23	0,182	4,13	1,406	94,2	69,26	19,3	4,80	4,92	1,352
	Mélange 5	1,18	0,079	21,42	11,941	56,2	24,72	14,3	4,04	3,52	0,297
	Mél. 10	1,30	0,116	3,80	1,240	47,5	20,23	20,7	3,53	4,55	1,393
Valeur p	Traitement	NS		NS		NS		NS		NS	
	Jour	NS		NS		NS		NS		NS	
	Traitement x jour	NS		NS		NS		NS		NS	

Figure 4