



Revue vétérinaire clinique

L'ANIMAL DE COMPAGNIE

Tiré à part extrait de 2018 ; Vol. 53 ; (n°2) : p. 31-38

Alphazium : premiers pas pour un nouveau nutraceutique à visée bien-être et équilibre comportemental

C. Beata, M. Gérard-Champod, D. Lachapele, E. Saunier



Anciennement Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie

Reproduction interdite

Les praticiens et chercheurs doivent toujours se baser sur leur propre expérience et connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthodes, composés ou expériences décrits ici. Du fait de l'avancement rapide des sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et dosages des médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, l'AFVAC décline toute responsabilité pour tout préjudice et/ou dommages aux personnes ou aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de toutes les méthodes, les produits, les instructions ou les idées contenus dans la présente publication.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS pour l'AFVAC.

Tiré à part réalisé par Elsevier Masson SAS, 65 rue Camille Desmoulins, 92442 Issy les Moulineaux cedex, France.
Tél : +33 (0)1 71 16 55 00.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Alphazium : premiers pas pour un nouveau nutraceutique à visée bien-être et équilibre comportemental[☆]

C. Beata^{a,*}, M. Gérard-Champod^b, D. Lachapele^a,
E. Saunier^b

^a A, boulevard Grignan, 83000 Toulon, France

^b 3, rue André-Citroën, 63430 Pont-du-Château, France

Reçu le 2 septembre 2017 ; accepté le 26 avril 2018

MOTS CLÉS

Alphazium ;
Alpha-lactalbumine ;
Magnésium ;
Stress ;
Cdb ;
Chat ;
Marquage urinaire ;
Peur

Résumé La recherche de molécules naturelles, d'une grande sécurité d'utilisation et efficace conduit à rechercher des fractions efficaces dans les sous-produits du lait comme le lactosérum auxquels peuvent être adjoints certains éléments comme ici le magnésium. La combinaison des deux produits, magnésium et alpha-lactalbumine donne des effets très intéressants pour diminuer les conséquences du stress. Chez le rat, dans le test classique du CDB, des résultats significatifs et comparables au produit de référence (diazepam) sont obtenus. Dans un essai terrain chez le chat, les résultats ont aussi été très favorables notamment sur les peurs et le marquage même s'ils n'ont pas atteint le niveau de significativité classique notamment en raison de résultats positifs inhabituels très élevés de la part du placebo.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS pour l'AFVAC.

[☆] Crédits de formation continue. — La lecture de cet article ouvre droit à 0,05 CFC. La déclaration de lecture, individuelle et volontaire, est à effectuer auprès du CNVFC (cf. sommaire).

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : c.beata@cetace.com (C. Beata), m.gerard-champod@domespharma.com (M. Gérard-Champod), d.lachapele@cetace.com (D. Lachapele), e.saunier@domespharma.com (E. Saunier).

KEYWORDS

Alphazium;
Alpha-lactalbumin;
Magnesium;
Stress;
Cdb;
Cat;
Urinary marking;
Fear

Summary There are ongoing researches to found natural, safe and efficient products. Milk by-products are often used with additional elements such as magnesium. Here the product, with alpha-lactalbumin and magnesium produces interesting results on stress outcomes. Classical laboratory study (CDB model) in rats gives positive and significant results when compared to the reference molecule (diazepam). In a field trial with cats, interesting results were found, mainly on fears and urine marking, even if the significant threshold was not reached because of an unusual level of success with the placebo.

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of AFVAC.

Introduction

La prise en charge des désordres comportementaux et, plus récemment encore, du bien-être des animaux de compagnie prend une place de plus en plus importante dans la pratique vétérinaire.

Certains travaux [1] datant maintenant de plus de 20 ans ont mis l'accent sur l'importance des troubles comportementaux comme facteurs principaux des abandons et des euthanasies des chiens de moins de deux ans.

Depuis cette date, une discipline est née, s'est constituée et s'est formalisée par la création d'un Collège européen de médecine comportementale des animaux de compagnie définitivement reconnue en 2013 par l'EBVS¹ et en 2016 par le CNSV². Aujourd'hui, il existe donc des spécialistes français et européens, des vétérinaires français diplômés d'université³ ou d'inter-école⁴ et, surtout, des milliers de vétérinaires passionnés par la discipline ou simplement conscients de son intérêt majeur et qui cherchent à compléter leur formation sur le sujet quand ils en ont reçu une. Cette absence de connaissances est vraiment le point qui freine le plus l'évolution comme une thèse très récente [2] le montre. Ce déficit en savoir est flagrant en ce qui concerne les traitements biologiques et, les médicaments psychotropes sont souvent jugés comme effrayants et rebutent parfois le praticien soucieux, à juste titre, de sa responsabilité. Cela a pu donner lieu à l'apparition sur le marché mondial vétérinaire de molécules très attendues par la communauté des vétérinaires comportementalistes comme la fluoxétine brutalement retirée de la commercialisation après moins de deux ans d'existence.

Parallèlement, cela a donné la possibilité à un nouveau secteur de voir le jour et les produits sans AMM se sont développés, au premier rang d'entre eux les composés synthétiques sémiocchimiques (« phéromones ») comme l'analogue synthétique de la fraction F3 du complexe phéromonal facial du chat (Feliway*, Zenifel diffuseur*).

De nombreux aliments complémentaires ont également investi ce marché, alliant un côté naturel rassurant pour

le propriétaire et une très bonne tolérance qui permet au praticien de s'approprier l'utilisation en toute sécurité.

Ainsi, l'alpha-casozepine (Zylkene*) puis la L-Théanine (Anxitane*) ont fait leur apparition et occupent aujourd'hui une place de choix dans l'arsenal thérapeutique du praticien pour prendre en charge les troubles de l'équilibre comportemental et améliorer le bien-être de ses patients.

Dans ce cadre, un nouvel aliment complémentaire, associant magnésium et α -lactalbumine a été testé et paraît aujourd'hui très intéressant. Il s'agit d'une étude pilote, et ces premiers résultats demandent une confirmation à plus large échelle.

Le produit

Alphazium contient du magnésium, présent sous forme de glycérophosphate et de l' α -lactalbumine.

L' α -lactalbumine est une protéine issue du lactosérum, présentant naturellement un rapport tryptophane/LNAA⁵ favorable. En effet, ce rapport est de 7,6 pour l' α -lactalbumine alors qu'il n'est que d'approximativement 4,0 pour les caséines (protéines majoritaires du lait) [3].

Le tryptophane est un acide aminé essentiel précurseur de la sérotonine, neurotransmetteur du système nerveux central.

Propriétés du glycérophosphate de magnésium

Mécanisme d'action du magnésium

Le magnésium est un élément essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. Il est impliqué dans l'équilibre nerveux de la plupart des espèces.

Ses différents modes d'action sont connus depuis de nombreuses années :

- le magnésium est un inhibiteur inorganique des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) [4,5]. Ces récepteurs, activés par le glutamate (neurotransmetteur majoritaire de l'excitation cérébrale), sont trouvés en forte proportion dans les régions corticales et limbiques du cerveau [6]. Ils sont impliqués dans la perception, l'humeur et

¹ EBVS : European Board of Veterinary specialisation.

² EBVS : European Board of Veterinary specialisation.

³ D.U de psychiatrie vétérinaire délivrée par l'université Claude-Bernard-Lyon-1 avec VetAgro Sup et Zoopsy depuis 2014.

⁴ DIE de vétérinaire comportementaliste délivré par les 4 écoles vétérinaires entre 1999 et 2012.

⁵ LNAA (Large Neutral Amino Acids) : acides aminés neutres à longue chaîne.

les désordres psychiatriques [7]. Il a été démontré que l'activité antidépressive du magnésium implique la voie NMDA/glutamate [8–10] ;

- le magnésium potentialise également l'activité anxiolytique des benzodiazépines : son influence anxiolytique de par son action sur le système benzodiazépine/GABA a été prouvée [11] ;
- le magnésium joue un rôle non négligeable sur ce qu'on appelle communément « le cercle vicieux du stress et de la fatigue » [12]. En période de déséquilibre émotionnel, le corps se crispe, les fibres musculaires (lisses et striées) se tendent et se mettent en tension. Cela nécessite une entrée massive de calcium dans les cellules ; la sortie du magnésium vers le compartiment sanguin se fait en parallèle. Cela conduit à une sur-utilisation de magnésium par déperdition urinaire. Le magnésium étant l'inhibiteur calcique physiologique, le stress a tendance à s'auto-amplifier naturellement de par des besoins et des pertes en magnésium qui augmentent en période critique.

Données en humaine

Chez l'être humain, les crampes, l'hypervigilance, l'hyperventilation sont des symptômes classiques de carence en magnésium ainsi que la « spasmophilie ».

Sur le plan psychologique, une étude, réalisée auprès d'étudiants, a décrit un état d'anxiété relié à une diminution du taux de magnésium circulant et une augmentation de l'excrétion du magnésium urinaire [13,14].

En psychopathologie, le déficit intra-érythrocytaire en magnésium a été relié aux états dépressifs majeurs. Les traitements antidépresseurs corrigent d'ailleurs ce taux intra-érythrocytaire de magnésium pour le ramener à la normale [15].

Données chez l'animal

Si peu de travaux ont été faits chez les animaux de compagnie, de nombreuses études de laboratoire en revanche soulignent l'implication du magnésium dans les modèles d'anxiété ou de dépression chez le rat.

Par exemple, une étude montre l'intérêt du magnésium dans la prévention du stress oxydatif chez le rat [16]. Or, le stress oxydatif est régulièrement cité comme un facteur de troubles anxieux ou dépressifs [17].

La supplémentation en magnésium permet une diminution des états apparentés au stress post-traumatique dans un modèle chez le rat d'atteinte cérébrale [18].

De façon encore plus intéressante chez le rat, il a été montré qu'un régime appauvri en magnésium augmente les états analogues à la dépression (moins bons résultats dans les tests de nage forcée) et les états analogues à l'anxiété (Open field – moins de passage par le centre). De plus, ces états sont réversibles en administrant de la désipramine ou des extraits d'*Hypericum perforatum* [19].

Des modèles murins ont permis d'avancer des hypothèses sur l'action du magnésium. Il contrôlerait en partie l'axe hypothalamo-hypophysaire et augmenterait la transcription de CRH dans le noyau hypothalamique paraventriculaire, l'hyperexcitabilité de ce noyau rétrocedant à l'administration de diazépam [20].

Intérêt du magnésium sous forme de glycérophosphate

Un point à souligner est la présence, dans Alphazium, de magnésium sous forme de glycérophosphate.

Il a été découvert à la fin des années 1980 dans le cadre de la recherche sur des enfants souffrant d'hypomagnésémie congénitale. Son excellente tolérance a été confirmée lors d'une étude comparant les différents sels : le glycérophosphate de magnésium est le sel le mieux toléré, avec un résultat de tolérance identique au placebo et il présente également l'une des meilleures biodisponibilités (93 %) [21].

Propriétés de l'alpha-lactalbumine

En théorie

Protéine particulièrement digeste, l' α -lactalbumine, constituant d'Alphazium, est connue pour sa richesse en tryptophane.

Le tryptophane est un précurseur de la sérotonine.

Or, les déficits de ce neurotransmetteur sont classiquement reliés à des troubles de l'humeur (état dépressif, irritabilité, augmentation des risques d'agression, etc.) autant chez l'être humain que chez les animaux.

Une des difficultés pour résoudre ce déficit en sérotonine est que ce peptide ne passe pas la barrière hémato-méningée et qu'il est donc impossible de l'administrer tel quel.

Depuis longtemps, une des voies utilisées est la supplémentation en tryptophane connue pour être précurseur de la sérotonine et, capable de passer la barrière hémato-méningée (Fig. 1).

Ainsi, de par ses propriétés, l'administration d' α -lactalbumine modifie le ratio tryptophane/LNAA, notamment si elle est associée à une ingestion d'hydrates de carbone, chez l'être humain [22], et favorise ainsi le passage du tryptophane au niveau cérébral.

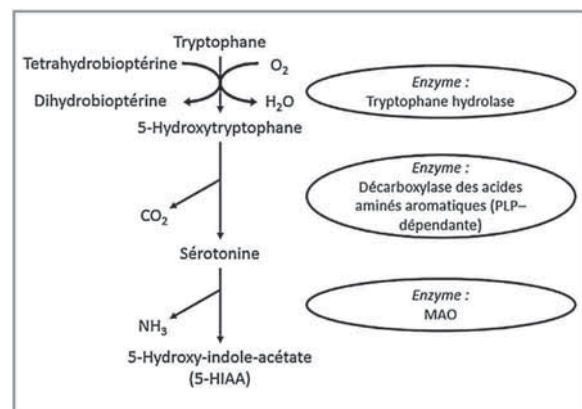


Figure 1. Métabolisme du tryptophane.

Essais chez l'être humain

Chez l'homme, de nombreux essais menés essentiellement sur des volontaires sains montrent l'intérêt de l'utilisation de l' α -lactalbumine [3,22–26].

Pour résumer ces très nombreuses publications, l'effet de l' α -lactalbumine est très intéressant sur des sujets vulnérables au stress pour améliorer leurs performances cognitives ou leur permettre de s'adapter à un changement soudain.

Même si les titres contiennent souvent le mot d'anxiété, les conclusions vont plutôt dans le sens d'une :

- amélioration des habiletés percepto-motrices chez les sujets vulnérables à l'anxiété [26] ;
- amélioration des processus d'attention le lendemain de prise d' α -lactalbumine avec un régime riche en hydrates de carbone [22] ;
- amélioration de la mémoire visuelle abstraite [23] ;
- amélioration de la mémoire de travail chez les personnes sujettes au stress [27] ;
- réduction du besoin de produits sucrés après une tâche cognitive et une diminution de l'appétit [3].

L' α -lactalbumine apparaît intéressante chez l'être humain, dans l'adaptation à certaines tâches impliquant la mémoire et/ou l'attention chez des sujets vulnérables dans des situations stressantes. Les études bibliographiques évoquent la sérotonine comme le neuromédiateur impliqué [27].

Essais chez l'animal

Chez l'animal, des essais ont été faits dans différentes espèces essentiellement avec des suppléments directs en tryptophane et plus rarement avec de l' α -lactalbumine.

Chez le rat, un essai a été mené avec un régime enrichi en α -lactalbumine pour essayer de découvrir un effet comportemental [28]. Les résultats sont contrastés.

Une augmentation de tryptophane hypothalamique extracellulaire est notée dans la demi-heure qui suit la prise du repas enrichi en α -lactalbumine. Cet effet diminue au bout de trois jours et disparaît totalement au bout de 6 jours.

Cela est également vrai pour les conséquences comportementales :

- dans le test du labyrinthe en croix surélevé, les visites dans les bras ouverts sont plus fréquentes : les rats, en principe prudents privilégient les bras fermés. Mais les visites dans les bras fermés sont aussi plus fréquentes ! L'effet disparaît totalement en 6 jours ;
- dans le test en milieu ouvert « Open field », les visites au centre sont plus nombreuses après le premier repas enrichi en α -lactalbumine. Là encore l'effet disparaît et malgré les précautions des chercheurs, se pose la question d'une augmentation générale de l'activité ;

Des communications sur la supplémentation en tryptophane chez nos carnivores familiers et les deux références les plus classiques en matière de supplémentation de tryptophane chez les carnivores domestiques ont été présentées au congrès BSAVA 2010 :

- la première concerne le chien [29]. Les animaux appartenant à l'armée et après une période de 4 semaines d'observation, ils recevaient soit du placebo soit du tryptophane à la dose de 10 à 15 mg/kg. Au bout de 8 semaines, un effet était observé sur les aboiements, sur les regards fixes et de façon marginale sur les stéréotypes ;
- la même équipe a travaillé sur des chats partageant une même habitation, ce qui est connu pour être une situation potentiellement stressante. Après 8 semaines, les comportements habituellement reliés à l'anxiété comme léchage, vocalises et stéréotypes avaient tous diminué. En même temps, tous les comportements physiologiques et relationnels (affiliatifs, alimentaires, exploration, etc.) avaient aussi diminué.

Dans les deux cas, les auteurs plaident pour une présomption d'amélioration du bien-être des animaux traités à l'aide du tryptophane.

Baucoup d'autres publications relient le tryptophane et le comportement. Ce sont essentiellement des cas de diminution sévère du taux de tryptophane dans la ration [30–34].

L'ensemble des publications, humaines et animales, vont dans le sens d'un intérêt de la supplémentation en α -lactalbumine ou en tryptophane de façon modérée pour augmenter l'adaptabilité à des tâches ou à des situations potentiellement stressantes.

Une supplémentation trop importante en α -lactalbumine ou en tryptophane pourrait conduire à privilégier la voie métabolique dite kynurénique dont certains dérivés sont anxiolytiques mais d'autres anxiogènes [35].

Théoriquement, l'association magnésium et α -lactalbumine semble donc particulièrement intéressante dans deux cas :

- adaptation ponctuelle à des situations stressantes demandant une meilleure concentration et un meilleur recours à la mémoire de travail, comme par exemple un déménagement ou une modification de l'environnement ;
- état de perte de motivation et de perte de plaisir comme dans certains états dépressifs chroniques rencontrés dans le vieillissement.

Essais sur Alphazium

Les données bibliographiques encourageantes ont conduit à pratiquer des essais de laboratoire en utilisant le modèle étalon pour mesurer les activités anxiolytiques, c'est-à-dire le modèle *Conditioned defensive burying* (CDB) [36]. Ces essais ont été approuvés par un Comité d'éthique.

Essais sur le rat en laboratoire

Protocole

Rappelons tout d'abord le principe d'un CDB :

- le rat est habitué à la cage où se déroulera l'expérimentation pendant 3 jours consécutifs puis le 4^e jour il est soumis au test ;
- les différents produits sont administrés par voie orale 90 minutes avant le test à chaque rat des 5 groupes qui recevront soit ;
- le liquide servant à diluer les autres produits (placebo) :

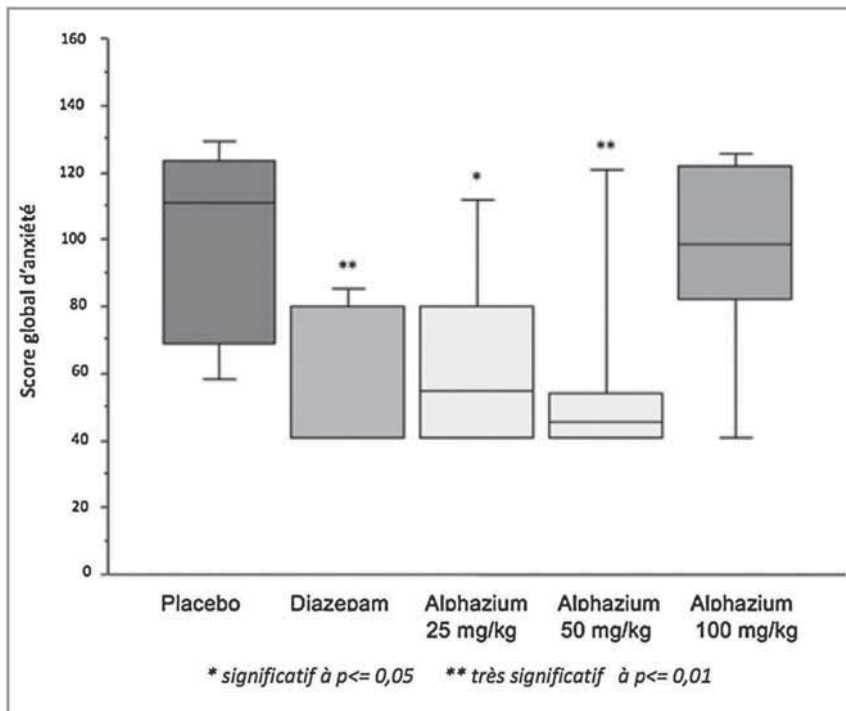


Figure 2. Résultats du test CDB chez le rat.

- Diazépam (produit de référence),
- Alphazium à la dose de 25 mg/kg,
- Alphazium à la dose de 50 mg/kg,
- Alphazium à la dose de 100 mg/kg ;
- le sol de la cage est recouvert d'un cm de sciure, une électrode dépasse sur un des côtés de la cage. En passant à proximité, le rat reçoit une légère décharge électrique ;
- le comportement habituel généré par le stress est de recouvrir l'électrode (Enfouissement défensif conditionné – conditioned defensive burying) ;
- le laboratoire de test a établi un score d'anxiété combinant les approches de l'électrode et les autres comportements pouvant révéler de l'inquiétude ;
- le score obtenu pour ce score est comparé entre le placebo et les différents produits administrés.

Résultats

Les résultats d'Alphazium ont été les suivants (Fig. 2).

Les doses de 25, 50 et 100 mg/kg ont été testées.

Les doses de 25 mg/kg et de 50 mg/kg ont donné des résultats comparables à la molécule de référence tandis que la dose de 100 mg/kg semblait perdre toute efficacité.

Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour la perte de l'efficacité à 100 mg dont celle liée à un passage préférentiel en voie kynurénique.

Essais sur le chat

Protocole

Avec des éléments théoriques et des données fondamentales positives chez le rat, il était logique de tester les effets

d'Alphazium chez des animaux présentant des atteintes de l'équilibre comportemental ou de leur bien-être.

Un essai « terrain » a donc été mené dans l'espèce féline.

Les animaux inclus sont 60 chats présentés par le propriétaire à la clinique vétérinaire et remplissant les critères suivants :

- animal pesant entre 2,5 kg et 7,5 kg ;
- animal subissant des effets négatifs du stress constaté par l'investigateur via l'évaluation du score global d'anxiété i.e. qui présente soit un score supérieur à 15, soit un score de 10 à l'un des 6 items de la fiche d'inclusion tous notés de 0 à 10 et qui sont :
 - tolérance au contact avec les familiers,
 - contacts avec les étrangers,
 - agressions,
 - autres peurs (bruits, nouveauté...),
 - manifestations organiques,
 - marquages.

Le produit était présenté en gélules. Le nombre et la couleur des gélules administrées ne permettaient ni au praticien ni au propriétaire de savoir quel type de produit ils avaient entre les mains.

L'administration avait lieu tous les matins pendant 56 jours, soit directement, soit en ouvrant les gélules et en les mélangeant avec un peu de nourriture appétente.

Les animaux étaient vus le jour de l'inclusion à J0, J28 et J56.

Deux contacts téléphoniques à J14 et J42 étaient aussi prévus.

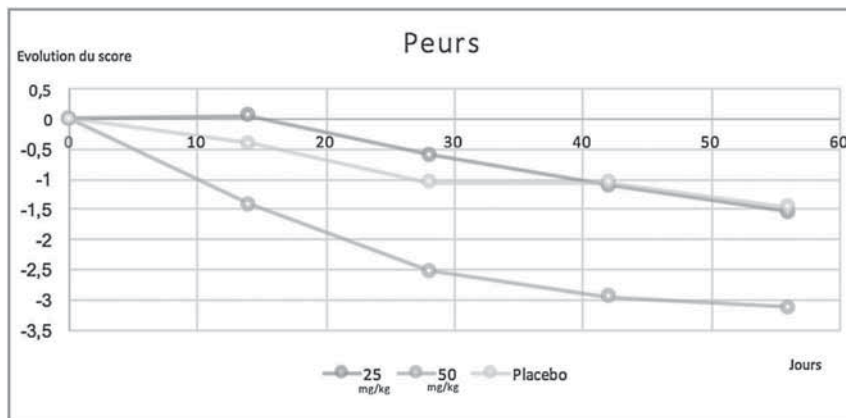


Figure 3. Résultat de l'essai terrain – symptôme peurs.

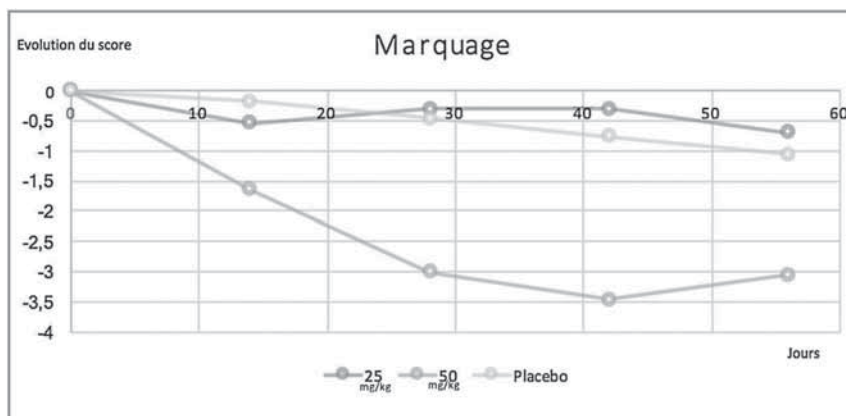


Figure 4. Résultat de l'essai terrain – symptôme marquage urinaire.

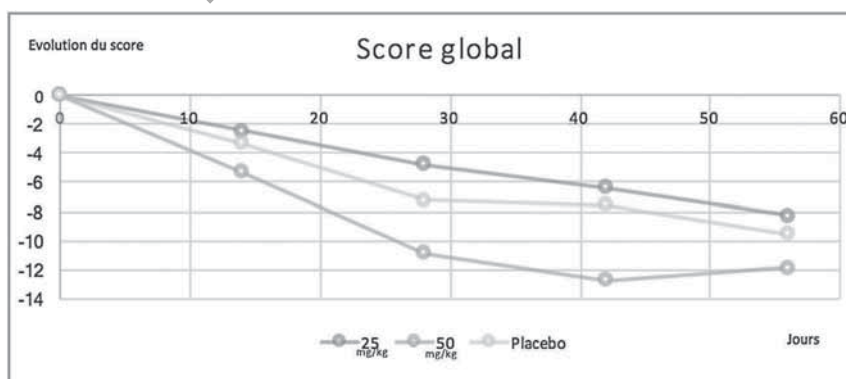


Figure 5. Résultat de l'essai terrain – score global.

À chaque contact, un score EPEE (Echelle Pratique d'Evaluation Emotionnelle) était établi et une note d'évaluation subjective était demandée au propriétaire.

Résultats

La dose à 25 mg/kg n'a donné aucun résultat satisfaisant.

La dose à 50 mg/kg n'a pas atteint les seuils statistiques de significativité classiques ($p=0,05$) mais plusieurs points sont à signaler.

L'essai a permis de définir que la dose intéressante était bien 50 mg/kg.

Deux points ont paru sensibles à la molécule.

L'amélioration du score dans le registre des peurs a été deux fois plus importante avec Alphazium à 50 mg/kg qu'avec les autres produits testés.

Les résultats ci-dessous ont été calculés en amélioration relative par rapport au score à T0 (Fig. 3).

Sur les marquages et notamment les marquages urinaires, l'amélioration observée avec Alphazium à 50 mg/kg était 3 fois supérieure à celle observée avec les deux autres produits (Fig. 4).

L'essai a des résultats limités et cela est relié à la fois aux faibles effectifs et au résultat impressionnant du placebo. La thérapie comportementale mise en place dans chacun des groupes, prescrite par des praticiens expérimentés a déjà permis dans le groupe placebo de nombreux succès (Fig. 5).

Ainsi, avec un placebo aux résultats plus classiques, le seuil de significativité aurait pu être atteint.

Du reste, la tendance observée sur deux points importants, la peur et le marquage urinaire, encourage à pratiquer de nouveaux essais avec des effectifs plus grands et sur des indications ponctuelles.

Conclusion

Le magnésium et l' α -lactalbumine ayant tous deux démontré leur utilité dans le bien-être et l'équilibre comportemental, il était tout naturel d'approfondir ces données en étudiant, cette fois, leur association. Ceci se justifie tout particulièrement puisque les mécanismes évoqués dans la bibliographie font intervenir, pour ces deux molécules, des voies complémentaires.

Les résultats, obtenus par Alphazium au cours de deux essais pilotes sur des espèces animales différentes, indiquent un intérêt fondamental de cette association dans la prise en charge des déséquilibres comportementaux et sont à confirmer à plus grande échelle.

Remerciements

Cette étude a été financée par le laboratoire Domes-Pharma, sponsor de l'étude.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Lesaine C. L'abandon et l'adoption du chien. Nantes: ENV Nantes; 1996.
- [2] Dufour P. Le comportement animal et sa pratique en médecine vétérinaire : enquête auprès des vétérinaires canins. In: Thèse de doctorat vétérinaire. Nantes: Oniris; 2017.
- [3] Verschoor E, Finlayson G, Blundell J, Markus CR, King NA. Effects of an acute alpha-lactalbumin manipulation on mood and food hedonics in high- and low-trait anxiety individuals. *Br J Nutr* 2010;104(4):595–602.
- [4] Zhu Y, Auerbach A. Na (+) occupancy and Mg (2+) block of the n-methyl-d-aspartate receptor channel. *J Gen Physiol* 2001;117(3):275–86.
- [5] Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 1984;307(5950):462–5.
- [6] Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW. The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989;29:365–402.
- [7] Krystal JH, D'Souza DC, Petrakis IL, Belger A, Berman RM, Charney DS, et al. NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatr* 1999;7(3):125–43.
- [8] Poleszak E, Wlaz P, Kedzierska E, Nieoczym D, Wrobel A, Fidecka S, et al. NMDA/glutamate mechanism of antidepressant-like action of magnesium in forced swim test in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2007;88(2):158–64.
- [9] Poleszak E, Wlaz P, Wrobel A, Dybala M, Sowa M, Fidecka S, et al. Activation of the NMDA/glutamate receptor complex antagonizes the NMDA antagonist-induced antidepressant-like effects in the forced swim test. *Pharmacol Rep* 2007;59(5):595–600.
- [10] Poleszak E, Wlaz P, Wrobel A, Fidecka S, Nowak G. NMDA/glutamate mechanism of magnesium-induced anxiolytic-like behavior in mice. *Pharmacol Rep* 2008;60(5):655–63.
- [11] Poleszak E. Benzodiazepine/GABA(A) receptors are involved in magnesium-induced anxiolytic-like behavior in mice. *Pharmacol Rep* 2008;60(4):483–9.
- [12] Seelig MS. Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions; preventive and therapeutic implications (a review). *J Am Coll Nutr* 1994;13(5):429–46.
- [13] BSAVA-Tryptophan-Studies.pdf.
- [14] Grases G, Perez-Castello JA, Sanchis P, Casero A, Perello J, Isern B, et al. Anxiety and stress among science students. Study of calcium and magnesium alterations. *Magnes Res* 2006;19(2):102–6.
- [15] Nechifor M. Magnesium in major depression. *Magnes Res* 2009;22(3):1635–65.
- [16] Hans CP, Chaudhary DP, Bansal DD. Magnesium deficiency increases oxidative stress in rats. *Indian J Exp Biol* 2002;40(11):1275–9.
- [17] Patki G, Solanki N, Atrooz F, Allam F, Salim S. Depression, anxiety-like behavior and memory impairment are associated with increased oxidative stress and inflammation in a rat model of social stress. *Brain Res* 2013;1539:73–86.
- [18] Fromm L, Heath DL, Vink R, Nimmo AJ. Magnesium attenuates post-traumatic depression/anxiety following diffuse traumatic brain injury in rats. *J Am Coll Nutr* 2004;23(5):529S–33S.
- [19] Singewald N, Sinner C, Hetzenauer A, Sartori SB, Murck H. Magnesium-deficient diet alters depression- and anxiety-related behavior in mice – influence of desipramine and *Hypericum perforatum* extract. *Neuropharmacol* 2004;47(8):1189–97.
- [20] Sartori SB, Whittle N, Hetzenauer A, Singewald N. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment. *Neuropharmacol* 2012;62(1):304–12.

- [21] Driessens FCM, Boltong MG, Planell JA. On formulas for daily oral magnesium supplementation and some of their side effects. *Magnes Bull* 1993;15(1):10–2.
- [22] Markus CR, Jonkman LM, Lammers JH, Deutz NE, Messer MH, Rigtering N. Evening intake of alpha-lactalbumin increases plasma tryptophan availability and improves morning alertness and brain measures of attention. *American J Clin Nutr* 2005;81(5):1026–33.
- [23] Booij L, Merens W, Markus CR, Van der Does AJ. Diet rich in alpha-lactalbumin improves memory in unmedicated recovered depressed patients and matched controls. *J Psychopharmacol* 2006;20(4):526–35.
- [24] Markus CR. Effects of carbohydrates on brain tryptophan availability and stress performance. *Biol Psychol* 2007;76(1–2):83–90.
- [25] Markus CR, Firk C, Gerhardt C, Kloek J, Smolders GF. Effect of different tryptophan sources on amino acids availability to the brain and mood in healthy volunteers. *Psychopharmacol (Berl)* 2008;201(1):107–14.
- [26] Markus CR, Verschoor E, Firk C, Kloek J, Gerhardt CC. Effect of tryptophan-rich egg protein hydrolysate on brain tryptophan availability, stress and performance. *Clin Nutr* 2010;29(5):610–6.
- [27] Markus CR, Olivier B, de Haan EH. Whey protein rich in alpha-lactalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects. *American J Clin Nutr* 2002;75(6):1051–6.
- [28] Orosco M, Rouch C, Beslot F, Feurte S, Regnault A, Dauge V. Alpha-lactalbumin-enriched diets enhance serotonin release and induce anxiolytic and rewarding effects in the rat. *Behav Brain Res* 2004;148(1–2):1–10.
- [29] Da Graca Pereira G. Effect of dietary intake of L-Tryptophan supplementation on working dogs demonstrating stress related behaviours. In: Fragoso SEP, editor. *BSAVA*. Gloucester: Birmingham: British Small Animal Veterinary Association; 2010.
- [30] Bosch G, Beerda B, Hendriks WH, van der Poel AF, Versteegen MW. Impact of nutrition on canine behaviour: current status and possible mechanisms. *Nutr Res Rev* 2007;20(2):180–94.
- [31] Chamberlain B, Ervin FR, Pihl RO, Young SN. The effect of raising or lowering tryptophan levels on aggression in vervet monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1987;28(4):503–10.
- [32] DeNapoli JS, Dodman NH, Shuster L, Rand WM, Gross KL. Effect of dietary protein content and tryptophan supplementation on dominance aggression, territorial aggression, and hyperactivity in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000;217(4):504–8.
- [33] Grimmett A, Sillence MN. Calmatives for the excitable horse: a review of L-tryptophan. *Vet J* 2005;170(1):24–32.
- [34] Klaassen T, Klumperbeek J, Deutz NE, van Praag HM, Griez E. Effects of tryptophan depletion on anxiety and on panic provoked by carbon dioxide challenge. *Psychiatry Res* 1998;77(3):167–74.
- [35] Lapin IP. Neurokinin enines (Neky) as common neurochemical links of stress and anxiety. *Developments in Tryptophan and Serotonin Metabolism*, 527. Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003 [p. 121–125].
- [36] Craft RW, Howard JL, Pollard GT. Conditioned defensive burying as a model for identifying anxiolytics. *Pharmacol Biochem Behav* 1988;30(3):775–80.

Reproduction in Advance

Reproduction interdite

Reproduction interdite

Cet article est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé par le laboratoire TVM

Elsevier Masson Elsevier Masson SAS. 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex.
Tél. + 33 (0)1 71 16 55 00. www.em-consulte.com - www.elsevier-masson.fr.