

**Zeitschrift:** Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire  
ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

**Herausgeber:** Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

**Band:** 110 (1968)

**Heft:** 1

**Artikel:** Les aspects zootechniques, scientifiques et de santé publique soulevés par l'usage des additifs alimentaires et plus particulièrement des antibiotiques

**Autor:** Ferrando, R.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-589210>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 13.01.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

## Les aspects zootechniques, scientifiques et de santé publique soulevés par l'usage des additifs alimentaires et plus particulièrement des antibiotiques

Par R. Ferrando<sup>1</sup>

Une augmentation de la population mondiale, constante et proche d'une progression logarithmique, le désir des citoyens des pays développés de consommer davantage de viande, celui des habitants des contrées en voie de développement d'en manger un peu plus, joint enfin à une concentration de la production agricole, allant de pair avec une industrialisation souvent effrénée, obligent à considérer l'élevage sous un nouvel aspect. Celui-ci doit fatalement s'industrialiser. L'économie de cueillette a fait son temps. La nostalgie d'un aliment préparé au rythme lent de la croissance des plantes ou des animaux d'autrefois ne s'accorde plus aux besoins actuels et aux impératifs économiques. La démographie et la nécessité de la rentabilité agricole obligent les éleveurs à s'adapter vite.

Cette adaptation avait commencé depuis longtemps sur un mode empirique quoique efficace dans le domaine de la sélection des qualités héréditaires du bétail. Cependant, l'état des sciences biochimiques et physiologiques ne permettait pas de tirer tout le parti possible d'un potentiel héréditaire déjà évolué. Autrement dit, la ration ne s'adaptant pas à la constitution des animaux, l'éleveur était incapable d'en tirer tout le revenu possible, compte tenu, bien entendu, des conditions économiques de leur emploi. Il fallait également considérer les problèmes de la prophylaxie des maladies contagieuses dont les solutions, délicates à trouver, commençaient à s'appliquer dans un esprit toute-fois plus sanitaire que zootechnique. Il n'y a guère qu'une trentaine d'années qu'il fut possible de concevoir et d'adapter une alimentation rationnelle des mammifères et des oiseaux domestiques et d'utiliser les progrès de la chimiothérapie et de l'immunologie dans le domaine de la prophylaxie des épizooties. Dès lors, on pouvait concevoir la possibilité d'intensifier l'élevage car les risques sanitaires étaient moindres. Une meilleure alimentation, une meilleure hygiène des locaux contribuaient à améliorer le terrain en augmentant la résistance du bétail aux maladies contagieuses. Cette résistance était renforcée par les acquisitions modernes de la thérapeutique.

La concentration de l'élevage aboutit à la diminution des frais généraux. Le raccourcissement du temps d'élevage dû à la synergie d'excellentes conditions d'hérédité, d'alimentation, de milieu et de prophylaxie réduit considérablement les risques sanitaires et permet à nouveau la compression des frais généraux. La réduction des délais nécessaires pour amener une espèce donnée au moment maximum de sa productivité permet enfin une accélération de la rotation du capital circulant et, par conséquent, la possibilité d'accroître encore plus la rentabilité de l'entreprise. Ces considérations prennent toute leur valeur dans le domaine de la production de la viande dont on se préoccupe beaucoup, à cause de son prix de vente et de sa pénurie relative.

Il convenait d'évoquer au début de cet exposé l'ensemble de ces questions afin d'expliquer pourquoi l'élevage fait de plus en plus appel à ce qu'on nomme « *les additifs alimentaires* ». Il le fait parce que les besoins nutritifs de nos contemporains comme l'évolution de l'agriculture l'obligent à agir ainsi. La question du risque sanitaire auquel le consommateur peut éventuellement être exposé doit cependant être envisagée.

Concilier les réalités zootechniques et les dangers possibles d'un tel usage, c'est le problème qu'ont à résoudre les commissions de zootechniciens, de nutritionnistes et d'hygiénistes qui étudient ces questions et tentent de parvenir à un compromis. Leurs membres ne considèrent que les faits expérimentaux. Ils éliminent les assertions « *à priori* » souvent basées sur les dires de journalistes ou de pseudo-scientifiques ignorants

<sup>1</sup> Laboratoire de nutrition et d'alimentation, Ecole Nationale vétérinaire d'Alfort 94-Alfort. cf. Bulletin Institut national de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) - France - 21, 191-218 (1966). L'auteur a fait de larges emprunts à son article dans ce Bulletin.

des questions biologiques, mais avides du sensationnel auquel un public irréfléchi, de plus en plus nombreux, se laisse toujours prendre avec facilité, dénué qu'il est de tout sens critique.

Nous étudierons les points suivants :

- 1° Le rôle des diverses commissions s'occupant de la question.
- 2° Les additifs alimentaires autorisés, autres que les antibiotiques. Leurs actions et les conséquences de ces actions.
- 3° Les antibiotiques en alimentation animale. Leurs actions et conséquences de ces actions; leurs influences possibles sur la santé des consommateurs.

Il est bien évident que nous résumerons au maximum les actions zootechniques favorables de ces additifs. Du moment qu'on les autorise c'est que les productions animales en retirent un très large bénéfice et qu'elles contribuent ainsi à accroître la productivité agricole. Nous insisterons au contraire davantage sur les influences possibles sur la santé de l'homme des substances dont l'usage est autorisé officiellement.

### I. Le rôle des diverses commissions s'occupant des ces questions

Sur le plan national, la commission interministérielle des aliments du bétail étudie les problèmes posés par l'usage des additifs alimentaires. Créée en 1956, elle fut réorganisée par l'arrêté interministériel du 22 février 1960, puis de février 1967. Le texte de cet arrêté précise que cette commission donne des avis motivés au Service de la Répression des Fraudes sur l'opportunité d'autoriser l'incorporation dans les aliments des animaux domestiques de substances non spécifiquement alimentaires. Eventuellement, la commission règle les conditions de cette incorporation. Elle comprend des représentants de l'Administration de la Santé publique et de l'Agriculture; des personnalités scientifiques: médecins, vétérinaires, pharmaciens, chimistes et agronomes; des représentants des éleveurs et des fabricants d'aliments du bétail, au total près de 35 personnes dont 8 médecins ou pharmaciens.

L'avis favorable est subordonné à la présentation d'un rapport présenté par l'une des personnalités scientifiques, après expérimentation des substances dont l'agrément est proposé par des experts agréés sous contrôle d'un laboratoire officiel et selon un protocole bien déterminé.

Les critères exigés sont les suivants:

Innocuité pour la santé humaine des denrées provenant des animaux ayant ingéré les substances. L'étude des métabolites éventuels doit également être effectuée.

Efficacité zootechnique prouvée.

Absence d'effets défavorables sur les qualités technologiques, hygiéniques et nutritionnelles des productions animales.

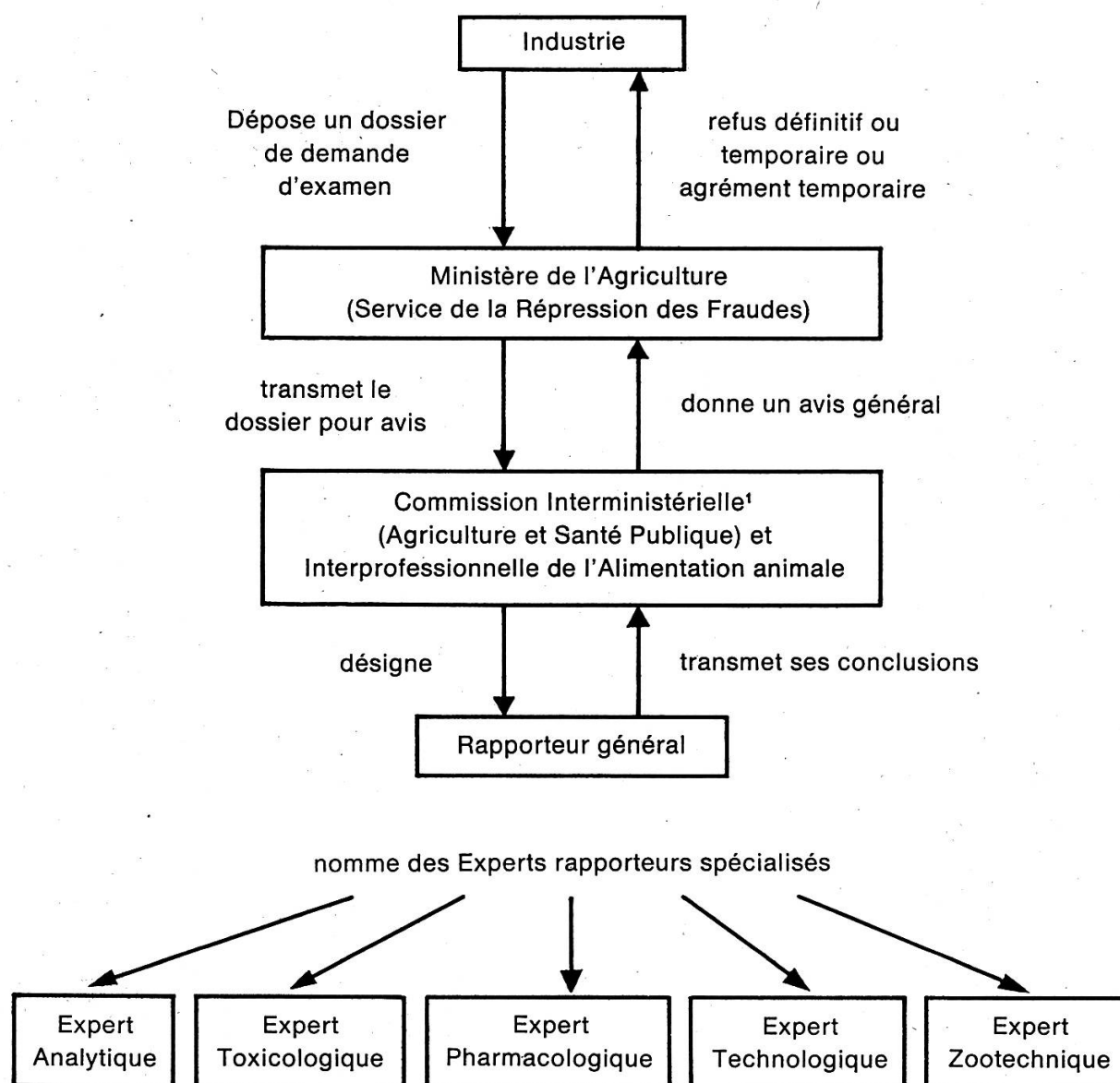
Possibilité de contrôle.

L'autorisation d'emploi est donnée temporairement et, plus généralement, pour la durée d'une année.

Au cours des essais entrepris dans les stations officielles, on examine les divers effets des additifs à la dose qui sera éventuellement autorisée et, également, à des doses de 5 à 10 fois plus élevées.

Le principe d'action de cette commission demeure le suivant: tout emploi de produit non alimentaire demeure strictement interdit, sauf dérogation donnée par la commission dans les conditions énumérées ci-dessus.

Actuellement, le nombre des substances autorisées en dix ans demeure faible. Il se limite à quelques antioxydants d'ailleurs acceptés dans le monde entier; à quelques médicaments agissant à faible dose dans la prophylaxie des coccidioses aviaires et de la pullorose; à sept antibiotiques. Encore s'agit-il, nous le soulignons à nouveau, d'autorisations données à titre temporaire qui s'inspirent, non seulement de résultats



<sup>1</sup> Personnalités Scientifiques (CNRS, Institut Pasteur, INRA, Facultés Médecine, Sciences, Pharmacie, Ecoles Vétérinaires, Institut National Agronomique). Certains Membres sont Experts de l'OMS, CEE et appartiennent aux Commissions de l'INSERM.

Figure 1 Schéma du processus d'acceptation français des additifs alimentaires. CEE: Communauté Economique Européenne. CNRS: Centre National de la Recherche Scientifique. INRA: Institut National de la Recherche Agronomique. INSERM: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. OMS: Office Mondial de la Santé.

d'essais menés de façon aussi stricte que ceux destinés à l'attribution du visa pharmaceutique, mais encore des conclusions et recommandations de l'organisation mondiale de la santé (O.M.S.).

En effet, l'O.M.S. réunit souvent, parfois en liaison avec la F.A.O., des comités internationaux d'experts. De formations scientifiques variées, s'occupant chacun en particulier d'un point bien déterminé, unissant leurs connaissances et leur expérience sur une question, ces experts aboutissent à élaborer un travail, véritable synthèse d'un problème d'actualité. Ces avis, émis par des personnalités scientifiques détachées de toute préoccupation nationale, sont d'une portée considérable. Ils orientent ultérieurement les administrations responsables de l'hygiène alimentaire des divers pays membres de l'Organisation Mondiale de la Santé.



C'est ainsi que, ces dernières années, les rapports suivants furent publiés :

Rapport n° 220 F.A.O./O.M.S. – Evaluation de la cancérogénicité des additifs alimentaires (1961).

Rapport n° 228 F.A.O./O.M.S. – Evaluation de la toxicité de certains antiseptiques et antioxydants (1962).

Rapport n° 260 O.M.S. – Questions de santé publique posées par l'introduction d'antibiotiques dans les aliments de l'homme et des animaux domestiques (1963).

Rapport n° 309 F.A.O./O.M.S. – Normes d'identité et de pureté et évaluation toxicologique des additifs alimentaires : colorants et divers antimicrobiens et antioxydants (1965).

Il existe enfin, dans le cadre de la Communauté Economique Européenne, une commission dont l'activité sera de plus en plus semblable à celle de la commission interministérielle française. Son rôle est, non seulement de tenter d'harmoniser les législations et les modalités d'emploi des additifs alimentaires, mais encore d'aboutir, plus tard, à l'agrément d'experts et de stations de contrôle européens. Les résultats des

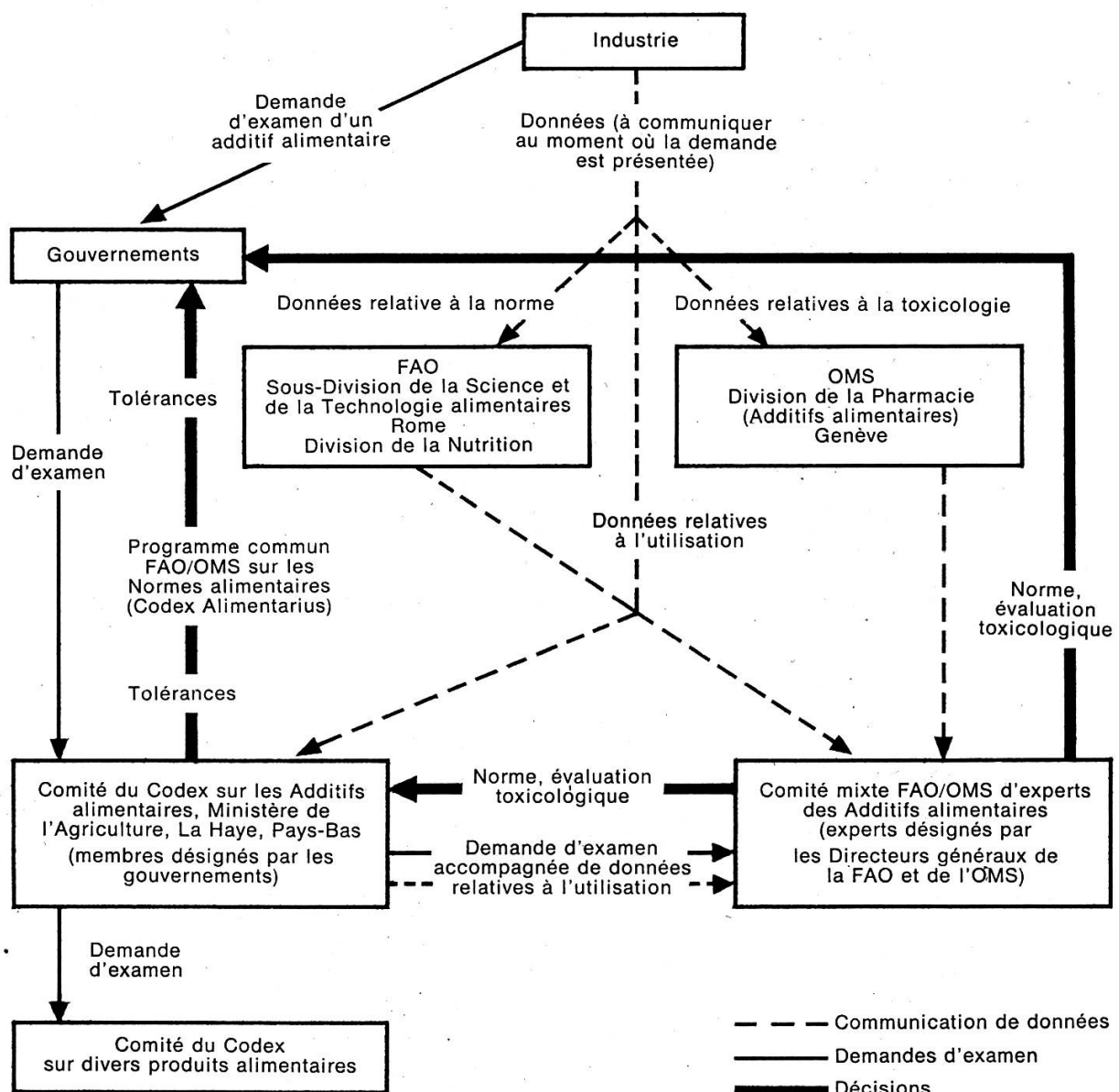


Figure 2 Schéma du processus d'acceptation internationale des additifs alimentaires. (D'après le rapport technique No. 339 de l'OMS.)

essais de tel ou tel nouvel additif à autoriser entrepris dans ces stations seraient discutés, acceptés ou rejetés par un groupe dont le rôle auprès des six pays du Marché Commun serait analogue à celui de l'actuelle commission française.

Nous voyons donc que, sur le plan national comme sur le plan international, et, demain, dans le cadre de la Communauté Européenne, toutes les précautions sont prises. Le rôle de ces commissions est de ne rien conseiller ou autoriser sans s'être auparavant entouré des avis les plus compétents et sans avoir vérifié, grâce à une longue et rigoureuse expérimentation officielle, des opinions et des conclusions basées déjà elles-mêmes sur des essais poursuivis dans des laboratoires privés. Ce barrage, à la fois administratif et expérimental, permet ainsi de décourager les promoteurs de drogues ou de techniques dont les effets douteux n'apparaissent guère que dans une publicité dont le libellé doit être également soumis, dans le cadre de la législation française, à l'agrément de la commission interministérielle et surtout du Service des Fraudes. La sévérité qu'on exerce dans ce sens vis-à-vis des aliments du bétail devrait être appliquée à cette gamme de produits et de méthodes dont maints journaux nous vantent les vertus biologiques dans une publicité dont l'allure scientifique est dangereuse pour l'ignorant.

## II. Les additifs alimentaires autorisés, autres que les antibiotiques

Les rations à haute teneur énergétique se répandirent largement en aviculture à la suite d'un excédent de graisses animales dû à l'essor industriel et commercial des détergents. Ces rations renferment un taux relativement élevé de lipides (4 à 8 p. 100). Ces lipides doivent être protégés de l'oxydation. Les antioxygènes utilisés à cette fin sont : le gallate de propyle et de dodécyle; le butylhydroxytoluène (B.H.T.), le butylhydroxyanisole (B.H.A.), enfin l'acide nordihydroguaiarétique (N.D.G.A.). Bien entendu, tocophérols et vitamine C sont également employés. Nous ne parlerons ici que des quatre premiers. La dose autorisée est de 0,02 p. 100. Au cours des essais effectués en France par A.C. François et Pihet, la dose utilisée s'éleva à 0,1 p. 100, soit 5 fois plus que la dose admise. Les essais furent poursuivis sur le porc et sur le poulet. Pour les porcs, la durée d'administration fut environ de quatre mois; pour les poulets de huit semaines.

La toxicité de ces différents antioxygènes était déjà bien connue et d'ailleurs estimée faible. Van Esch évalue, chez le rat, la DL<sub>50</sub> à 5-7 g/kilo vif pour les gallates donnés *per os*. Le B.H.T. a été étudié par Peichman. Chez le rat, des doses de 0,2 à 0,8 p. 100 distribuées pendant vingt-quatre mois n'entraînent aucun accident. Il en est de même chez le chien pour des doses de 0,17 à 0,94 g administrée pendant douze mois.

Au cours de leurs expériences, A.C. François et Pihet retrouvèrent seulement le B.H.T. dans la graisse et le rein du porc et dans la graisse du poulet. Dans le cas du porc, le taux était au maximum de 0,0001 p. 100, dans le cas du poulet, il était de 0,0006 p. 100. Il faut rappeler que les doses étudiées étaient 5 fois plus élevées que celles ultérieurement autorisées. En ce qui concerne les gallates, le B.H.A. et le N.D.G.A., les auteurs ne parvinrent pas à mettre en évidence le moindre stockage dans les tissus. La stabilité des graisses de réserve était d'ailleurs inchangée par rapport à celle des sujets témoins. Les examens histologiques du foie, des reins, de diverses glandes, ceux du sang, ne firent rien apparaître d'anormal.

Il faut d'ailleurs souligner que les antioxygènes autorisés peuvent, dans une certaine mesure, être substitués à l' $\alpha$ -tocophérol ou agir en synergie avec lui pour lutter contre certaines maladies des volailles provoquées par un excès d'acides gras insaturés dans la ration, en particulier, l'encéphalomalacie. Au cours des essais d'autres substances ne furent pas retenues. Tel fut le cas du D.p.p.d. diphénylparaphénylènediamine dont l'action biologique avait été jugée dangereuse chez la rate en gestation et dont on retrouvait de trop fortes quantités dans les graisses de réserve du poulet et du porc.

Nous avons déjà indiqué les raisons impérieuses qui obligent, dans tout élevage important, à lutter contre des maladies contagieuses microbiennes ou parasitaires. On

peut, en aviculture, réunir dans un seul bâtiment plusieurs milliers d'oiseaux. On comprend les énormes ravages qu'une épizootie est susceptible d'entraîner dans un tel rassemblement. La mise au point d'une prophylaxie massive s'impose donc. Deux maladies, l'une parasitaire: la coccidiose; l'autre microbienne: la pullorose, relèvent de ce genre de méthode préventive. Les anticoccidiens se succèdent, se remplacent, car il faut compter avec l'adaptation du parasite et cette évolution biologique qui, à chaque instant, remet en question des résultats pouvant sembler définitivement acquis.

Les médicaments qui permettent de lutter contre la pullorose ne présentent pas, jusqu'à présent, de tels inconvénients. Ils n'entravent pas la mise au point d'une prophylaxie spécifique basée sur l'élimination systématique des sujets se révélant infectés à la suite d'hémo ou de séroagglutination.

Sur le seul plan de l'élevage, le problème pouvait être résolu grâce à plusieurs médicaments. Dans cette lutte contre la pullorose, le furazolidone utilisé dans l'aliment à la dose de 0,01 p. 100 apparaît sans inconvénients zootechniques. Le produit ne gêne pas la croissance. Son usage contribue à éliminer les porteurs de germes et ne nuit pas aux mesures sanitaires habituelles basées sur les réactions immunologiques. Dans le cas des anticoccidiens, on utilise le nitrofurazone dont la synergie avec le furazolidone est intéressante à souligner, mais on lui préfère parfois la nicarbazine, le zoalène ou l'amprolium, puis récemment en France, le Buguinolabe.

L'autorisation d'employer, à la dose de 0,0125 p. 100, ces médicaments dans les aliments du bétail ne pouvait être accordée d'emblée, malgré l'énorme avantage que l'élevage avicole en retirait sur le plan pratique. Il était nécessaire, non seulement de pouvoir doser les produits dans les aliments, mais encore, dans l'hypothèse où, soit eux-mêmes, soit leurs métabolites risquaient de s'accumuler dans la viande, la graisse ou les œufs, d'étudier les conséquences éventuelles d'un tel devenir. Ceci implique de pouvoir extraire ces substances des produits d'origine animale, de les identifier, de les doser et d'évaluer enfin leur toxicité éventuelle. L'excrétion des résidus par l'urine doit également être mesurée et déterminée exactement. En somme, il convient d'effectuer un bilan métabolique complet du produit ajouté à l'aliment. Ces recherches sont longues et délicates. Elles obligent à faire appel à des méthodes de laboratoires minutieuses, allant de la mise en œuvre de toutes les techniques chromatographiques à l'utilisation des molécules marquées, en passant par la spectrophotométrie sous toutes ses formes. Les conditions d'expérimentation sont toujours semblables à celles mentionnées à propos des antioxydants, à savoir:

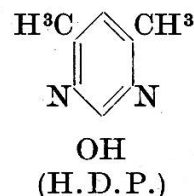
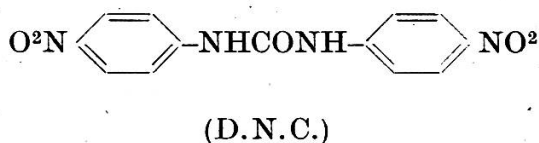
Utilisation de la dose normale et d'une dose de 2 à 5 fois plus élevée, selon la toxicité du produit étudié.

Durée prolongée d'administration au moins égale à celle de l'élevage des animaux qui recevront habituellement le médicament: 8 à 10 semaines pour le poulet; 4 à 5 mois pour le porc.

Examen du muscle et de plusieurs organes, dont le foie, des animaux ainsi traités, afin d'y rechercher et d'y doser éventuellement les résidus susceptibles de s'y trouver.

Pour préciser ces conditions d'étude, nous emprunterons à A.C.François deux exemples de recherches entreprises par lui-même et ses collaborateurs à propos de deux anticoccidiens: la nicarbazine et le zoalène.

La nicarbazine est un complexe moléculaire de 4-4'-dinitrocarbanilide (D.N.C.) et de 2-hydroxy-4-6-diméthylpyrimidine (H.D.P.). Ce produit constitue un intéressant exemple de métabolisation sélective de l'un de ses constituants.

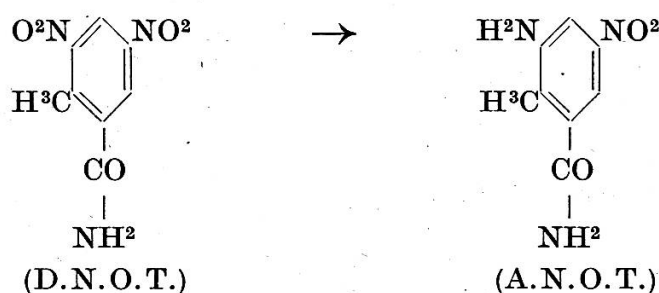


Deux méthodes, l'une portant sur la fraction D.N.C., l'autre sur la fraction H.D.P., permettent le dosage. Les études de métabolisme poursuivies sur le poulet montrent que, seule, la fraction D.N.C. peut s'accumuler dans le muscle. La fraction H.D.P. s'élimine. François et ses collaborateurs (1960) vérifient que le dosage colorimétrique met bien en évidence 0,001 p.p.m. de D.N.C. et que la réaction colorée ne se produit pas chez les témoins. Le foie et les muscles des poulets ayant reçu dans leurs aliments soit 0,0125 p. 100 soit 0,020 p. 100 de nicarbazine contiennent les taux suivants de D.N.C. et de H.D.P.

	DNC		HDP	
	0,0125	0,0020	0,0125	0,0020
Muscle	0,003 p. mille		Néant.	Néant.
Foie	0,0012 p. mille		Néant.	Néant.

Ces résultats confirment ceux de Porter et Gilfillan (1955), ainsi que ceux de Clark qui montra, dès 1955, grâce à la nicarbazine marquée, que seule la fraction D.N.C. a tendance à s'accumuler dans le muscle du poulet.

Le zoalène, ou dinitro-ortho-toluamide (D.N.O.T.), autre anticoccidien, se transforme dans l'organisme en mononitro mono-amino-orthotoluamide (A.N.O.T.).



L'étude du composé marqué montre que son élimination est rapide. Elle est très importante après douze heures dans le muscle et la graisse. Elle est plus lente dans le cas du foie et du sang. A.C. François et Michel (1961) confirment ces faits. En tout état de cause, quand on justifie les doses autorisées, les taux résiduels sont toujours très faibles: 0,12  $\gamma$ /g dans le muscle pour le D.N.O.T. et 0,34  $\gamma$ /g pour le A.N.O.T. Dans le foie, les chiffres respectivement 0,15  $\gamma$ /g et 0,51  $\gamma$ /g.

Ces deux exemples font apparaître, d'une part, les précautions prises et les garanties exigées avant de donner une autorisation, d'autre part, la faiblesse, sinon l'inexistence, des taux résiduels du médicament employé ou de ses métabolites.

Il convient de souligner également que, dans la pratique, les animaux ne sont sacrifiés qu'après une diète de vingt-quatre heures. Souvent même, l'éleveur interrompt la distribution de l'aliment contenant l'anticoccidien quelques jours avant l'abattage. En agissant ainsi, il en retire des avantages matériels, l'aliment ordinaire coûtant moins cher que celui renfermant tel ou tel additif.

Avant de clore ce chapitre, nous voudrions signaler à nos lecteurs que, chez la poule pondeuse, les rations à base de coccidiostatiques ne sont pas utilisées. Leur usage est effectivement interdit. Le traitement de la coccidiose relève dans ce cas d'une thérapeutique limitée dans le temps et appliquée sous le contrôle du vétérinaire traitant.

Les substances employées dans la prophylaxie de maladies, dont les conséquences sont néfastes à la productivité de l'élevage, se renouvellent. Le propre d'une prophylaxie et d'une thérapeutique efficaces est de s'adapter à l'évolution des parasites, des microbes ou des virus. Ce renouvellement entraîne des substitutions mais non pas une multiplication d'emplois. Chaque nouvelle proposition demeure soumise aux mêmes



critères et les résultats des essais, toujours prolongés et complets, sont examinés avec le double souci de protéger le consommateur tout en facilitant l'élevage.

### III. Les antibiotiques en alimentation animale.

#### Leurs actions et leurs influences possibles sur la santé du consommateur<sup>1</sup>

Les antibiotiques ayant toujours suscité, dans cette particularité de leur usage due aux découvertes de Moore et de Stokstadt (1948 à 1950), le plus grand nombre de craintes, d'hypothèses et, par conséquent, de polémiques; nous leur consacrerons une très large place. Cependant, comme nous l'avons souligné dans notre introduction, nous insisterons particulièrement sur les conséquences, le plus souvent encore hypothétiques, qu'un tel emploi pourrait avoir à l'égard du consommateur. Ces hypothèses se limitent au domaine de l'allergie et à celui de l'apparition de souches microbiennes résistantes.

Le développement des réactions allergiques demeure lié à la présence éventuelle de résidus d'antibiotiques allergisants dans la viande de poulet ou de porc.

L'apparition de souches microbiennes résistantes est plus générale.

*La difficulté majeure à laquelle on se heurte d'emblée c'est l'impossibilité totale de faire le partage entre ce qui revient, d'une part, à la thérapeutique humaine et vétérinaire et, d'autre part, à l'emploi qui nous intéresse ici.*

Pour la rédaction de cette partie de notre étude, nous nous sommes inspiré de travaux déjà publiés par nous-même ou par d'autres auteurs français spécialistes de cette question. Nous remercions en particulier MM. Pantaléon, Jacquet et Pellerat de nous avoir communiqué le texte d'études actuellement en cours de publication. Le lecteur trouvera dans les divers travaux dont nous donnons la liste en note<sup>2</sup> la bibliographie d'ensemble sur ce problème. Nous le renvoyons également au rapport n° 260, publié par l'O.M.S. (cf. p. 4).

Les doses d'antibiotiques autorisées en alimentation animale sont faibles. 5 à 20 mg par kilo d'aliment. En réalité, la dose maximum dépasse rarement 10 mg/kilo d'aliment.

On peut employer, chez les sujets allaités artificiellement: porcelets, agneaux et veaux, des taux pouvant atteindre 100 mg/kilo d'aliment. Il s'agit alors d'un usage limité dans le temps pour des animaux qui ne seront pas livrés à la consommation. En pratique, les rations supplémentées avec ces faibles taux d'antibiotiques sont destinées aux porcs et aux oiseaux de basse-cour. Leur usage est interdit chez la poule pondeuse.

Les avantages que l'éleveur retire de l'utilisation des antibiotiques sont incontestables. Les voici résumés:

- Amélioration de la croissance (8 à 15 et parfois même 20 p. 100).
- Amélioration de l'indice de consommation, c'est-à-dire abaissement de la quantité d'aliment nécessaire à la production d'un kilo de poids vif.

Ces actions se réalisent sans perturber la sélection, sans modifier la composition des carcasses. En particulier c'est à tort qu'on accusa les aliments contenant des antibiotiques d'augmenter le taux de cholestérol des animaux consommateurs. Les conclusions de nombreuses expérimentations poursuivies sur cette question ruinèrent une opinion

<sup>1</sup> Les antibiotiques dont l'usage est autorisé en France sont les suivants: le pénicillinate de benzhydrylamine; l'oxy- et la chlortétracycline (terramycine et auréomycine), l'érythromycine, la spiramycine, la bacitracine, l'oléandomycine, la néomycine. La soframycine est employée comme anticoccidien, la tylosine est en cours d'examen.

<sup>2</sup> Cf. à ce sujet les travaux suivants: Ferrando R. et Jacquet J.: Rev. Hyg. Méd. Soc. 6, 77-87 (1958). - Ferrando R.: Ann. Nutrition et Alimentation 8, 359-392 (1954). - Ferrando R.: Les bases de l'alimentation. 2e édit., Vigot Frères, édit., Paris 1964. - Ferrando R., François A.C., Jacquet R. et Perrault M.: Rec. Méd. vétér. 133, 837-906 (1957). - François A.C.: Mode of action of antibiotics on growth. World Rev. Nut. and dietetics 3, 21-64. - Pantaléon J.: Rapport sur les problèmes de santé publique posés par l'utilisation des antibiotiques en thérapeutique et en nutrition animale. Rev. Hyg. Méd. Soc. 1 (no 3), 45-52 (1966).

émise «a priori» mais qui, au moment où elle le fut, inquiéta inutilement les consommateurs.

En dehors d'une amélioration zootechnique, l'utilisation des antibiotiques aux doses infrathérapeutiques indiquées améliore l'état sanitaire des élevages. En effet, l'action s'exerce en fonction de l'importance de ce que nous avons appelé le «microbisme». C'est dans les milieux d'habitat et d'élevage les moins favorables que les antibiotiques donneront les meilleurs résultats.

Chez le poulet, l'aspect des individus s'améliore, le taux de mortalité s'abaisse. Chez le dindonneau et le faisan, les pertes tombent également de 15 à 20 p. 100 et les diarrhées tendent à disparaître chez tous les oiseaux.

L'état général du porc est meilleur, les accidents intestinaux et les pneumoentérites, toujours graves de conséquences économiques dans cette espèce, sont pratiquement inexistantes. Dans les élevages industriels, surtout dans ceux utilisant des sous-produits de laiteries et de fromageries, où des achats extérieurs amènent souvent des sujets plus ou moins contaminés, où l'alimentation n'est pas toujours parfaitement équilibrée par suite du désir de faire ingurgiter aux animaux la plus forte quantité possible de lactosérum, nous avons toujours observé une importante baisse de morbidité et de mortalité.

Les résultats obtenus par Février et ses collaborateurs dans deux élevages de porcelets dont les conditions sanitaires étaient différentes le prouvent (tableau 1).

Tableau 1 Action de la spiramycine selon les conditions sanitaires.

	I		II	
	Mauvaises conditions sanitaires		Bonnes conditions sanitaires	
	Témoins	Spiramycine	Témoins	Spiramycine
Gain (g/jour)	178,0	221,0	261,0	323,0
Fréquence des diarrhées	11,4	5,3	0,8	0,2
Mortalité	11,1	4,5	Nulle	Nulle

Les mêmes effets continuent à se faire sentir après le sevrage des animaux.

Les moutons en mauvais état ou sujets aux diarrhées bénéficient également des régimes «antibiosupplémentés» et, chez les agneaux, ces régimes font rétrocéder les cas d'entérotaxémie à *Welchia perfringens*.

Notons que cette action, surtout spectaculaire au point de vue des performances zootechniques comme au point de vue de l'état sanitaire, se prolonge parfois. On observe qu'après plusieurs mois, voire même plusieurs années, la suppression des antibiotiques ne fait pas régresser l'état sanitaire. Tout se passe comme si la flore microbienne des tractus digestifs et des locaux d'habitation avait été profondément modifiée, ou encore, comme si les sujets étaient devenus plus résistants.

Finland observe que le développement d'une nouvelle flore est plus profitable qu'on ne le suppose habituellement, à en juger justement par le bon état sanitaire des élevages où les antibiotiques furent employés pendant longtemps et dont les animaux n'en reçoivent plus. Il existe, à ce sujet, une série d'observations cliniques et des résultats de recherches fondamentales montrant l'influence de la flore intestinale dans les phénomènes de nutrition et l'action des antibiotiques sur cette flore.

Nous avons personnellement observé, en collaboration avec Lallouette, l'influence que la qualité de la flore intestinale peut avoir sur la résistance des animaux à l'infection (peste porcine et pasteurellose). On ne doit pas négliger les conséquences que ces observations peuvent avoir en thérapeutique humaine. François et Michel<sup>1</sup> ont

<sup>1</sup> Ann. Biol. Anim. Bioch. et Biophys. 1, 16 et 213 (1961).



bien mis en évidence que l'adjonction *in vitro* de divers antibiotiques inhibe les désaminases microbiennes, empêchant ainsi la formation d'ammoniac. L'inhibition varie selon la nature de l'acide aminé et, pour un même acide aminé, l'arginine par exemple, selon l'antibiotique utilisé. Ainsi les antibiotiques, en alimentation animale, exercent *in vitro* une action inhibitrice sur le métabolisme de la flore intestinale du porc, notamment sur celle de l'intestin grêle. Cette action s'opposerait donc à cette sorte d'antagonisme existant entre l'hôte et sa flore digestive. Les enzymes digestives travaillent pour l'hôte tandis que la flore digestive qu'il héberge dans ses intestins tend à le priver en partie des résultats de ce travail enzymatique à la suite de phénomènes de dégradation. L'antibiotique limite cette compétition. En entraînant une épargne de protides et de glucides, en évitant la production de substances plus ou moins toxiques, il soulage les divers émonctoires d'un travail de détoxication qui se traduirait par l'épargne de certains acides aminés (glycocolle, cystine) et de certaines vitamines (vitamine A) jouant un rôle important dans les synthèses d'excrétion (Ferrando)<sup>1</sup>.

L'accélération de l'absorption intestinale due aux antibiotiques et mise en évidence par nous-même, ainsi que par Draper<sup>2</sup>, renforce encore indirectement les effets bénéfiques de cette action inhibitrice des enzymes protéolytiques microbiennes en diminuant le temps de séjour des nutriments dans le tube digestif.

L'inhibition de l'ammoniogénèse par les antibiotiques n'est pas seulement observée *in vitro*. Michel, utilisant une fistule de la veine porte, a pu démontrer que, chez le porc, le taux d'ammoniac du sang porte augmente au moment du repas puis décroît lorsque l'animal ingère une ration contenant de la chlortétracycline.

Ces changements dans la répartition et la physiologie de la flore microbienne du tube digestif, induits par les antibiotiques, aboutissent à un meilleur état général des animaux domestiques consommant les régimes «antibiosupplémentés». Une production réduite de déchets plus ou moins toxiques en résulte. Elle est à l'origine des modifications intestinales, rénales et hépatiques des animaux ainsi nourris. Elle entraîne, en même temps, une économie réelle des dépenses énergétiques.

Coates, Davies et Kon, puis Jukes, Hill et Branion, constatent en effet que les poulets recevant des antibiotiques dans leur régime ont des intestins plus légers que les témoins. Les parois intestinales sont moins épaisses. Les villosités sont moins longues. L'épaississement des parois intestinales chez les animaux témoins serait dû à un mécanisme de défense à l'égard de différentes substances toxiques. On observe les mêmes modifications favorables sur les intestins des sujets élevés en milieu stérile.

Braude aurait fait des constatations analogues chez le porc. Pour d'autres auteurs (Taylor et Harrington, Klaus et Fewson, Vonk et ses collaborateurs), ces modifications seraient moins nettes que chez le poulet.

Stokstadt a également noté que l'adjonction des antibiotiques à la ration du rat empêcherait l'apparition et le développement de lésions des reins et du foie. L'auro-mycine s'opposerait également à la stéatose et paraît jouer le rôle de facteur lipotrope. Enfin, Abraham observa chez le rat une diminution des dépenses énergétiques. Ceci tendrait à confirmer ce que nous disions plus haut à propos de l'action inhibitrice des antibiotiques sur les dégradations intestinales, grâce à quoi, indirectement, une économie serait réalisée, selon A.C. François, dans les processus de «détoxications» toujours consommateurs d'énergie.

Les résultats de ces recherches prennent toute leur valeur quand on considère les observations de Wiseck. En injectant de l'uréase à des animaux de laboratoire, cet auteur constate la formation d'antiuréase qui, en diffusant dans la lumière intestinale, entraîne des effets analogues à ceux provoqués par l'addition de faibles doses d'antibiotiques au régime. Les conséquences d'une absence totale ou, tout au moins, d'une

<sup>1</sup> Thèse de Doctorat ès Sciences naturelles, Lyon 1952.

<sup>2</sup> Des auteurs russes viennent de confirmer ces faits.

réduction d'un gaspillage protéique résultant des enzymes microbiennes sont d'importance: réduction de l'apport protidique, moindre surmenage du rein et du foie, etc. On entrevoit les applications possibles à la médecine humaine.

Quand nous considérons ces faits, on peut affirmer l'existence d'un malentendu entre médecins et zootechniciens. Quand il est question d'antibiotiques, les médecins pensent à la forte posologie dont ils ont l'habitude. Ils oublient ou ignorent les perspectives que leur ouvrirait l'usage de très faibles doses, si familières et si profitables aux zootechniciens et à l'élevage. Nous l'avions pourtant mise en évidence chez le nourrisson retardé, dans un travail fait avec P. Bertoye. S'il faut surveiller et critiquer les méthodes d'élevage des animaux domestiques, il conviendrait aussi de s'en inspirer parfois en recherchant les causes profondes de leur succès. Il n'y a qu'une Science de la Nutrition, diverse peut-être dans ses applications, mais unique dans ses fondements généraux.

Nous voudrions vous indiquer les caractéristiques de quelques antibiotiques dont certains sont utilisés en alimentation. Le tableau 2 dû à un travail de Boissier et

Tableau 2 DL 50 en mg/kilo souris d'antibiotiques administrés par diverses voies (d'après Boissier et Dumont - 8).

Antibiotiques	Voies			
	Intra-veineuse	Intra-péritonéale	Sous-cutanée	Orale
Bacitracine	356	219	538	3375
Carbomycine (Magnamycine)	550		2950	3500
Chloramphénicol (Chloromycétine)	180	1225	2300	3150
Cyclosérine (Oxamycine)	3500	4300	>5000	
Erythromycine	120	655	4700	4050
Framycétine Sulfate (Soframycine)	55	270	450	> 5000
Kanamycine Sulfate (Kamycine)	225		1850	> 10000
Néomycine Sulfate	32	213	240	14500
Novobiocine (Cathomycine)	407	280		980
Polymyxine B Sulfate	5	24	84	713
Pénicilline G Na	1800	3880	6000	12750
Spiramycine (Rovamycine)	200	—	1750	> 5000
Streptomycine Sulfate	85	610	500	15550
Tétracycline chlorhydrate	145	390	1125	3375
Tétracycline chloro ClH (Terramycine)	154	285	243	3600
Tyrothricine	370	33		> 1000
Vancomycine	450			
Viomycine (Viocine)	200		1381	

Dumont, sur la toxicité (DL 50 exprimée en mg/kg) chez la souris d'antibiotiques administrés par diverses voies, soit intraveineuse, soit intrapéritonéale, soit sous-cutanée, soit orale. Nous retiendrons les antibiotiques utilisés en alimentation animale, et nous nous limiterons aux doses orales. Si nous prenons le sulfate de framycétine et l'érythromycine, nous arrivons à des doses de 4.050 mg. Pour les tétracyclines, nous avons des chiffres qui vont de 3,375 à 3,600 mg/kilo et pour la viomycine qui n'est pas utilisée en France, mais qui sera peut-être utilisée en Belgique, il n'y a pas de chiffre. On voit par conséquent que nous avons tout de même des chiffres qui, en eux-mêmes, sont rassurants.

Le tableau 3 indique l'activité des divers antibiotiques sur les cultures de tissus, autrement dit la cyto-toxicité des antibiotiques, telle qu'elle a été établie d'après un tableau dû encore à Boissier et à Dumont. Cette cyto-toxicité pour des produits comme l'auréomycine, la pénicilline et la bacitracine est également très faible. L'auréomycine se comporte de même. Nous avons donc, au départ, une série de faits montrant qu'il n'y a pas à s'alarmer. Il est évident que pour un antibiotique qui serait présenté au jugement de la Commission Interministérielle, on commencera par demander la dose léthale et la cyto-toxicité.

Tableau 3 Activité des divers antibiotiques sur les cultures de tissus (d'après Boissier et Dumont).

Antibiotique	Tissus	Concentration (mcg/ml)	
		minimales nocives	minimales inhibitrices
Gramicidine	peau	0,1-0,2	0,5-1
	rate	5-10	500-
Endomycine	peau	50-100	250-500
	rate	100-200	2500-5000
Auréomycine	peau	105-210	830-1250
	rate	155-310	5000
Polymyxine B	peau	105-210	830-1665
	rate	310-625	10000
Streptomycine	peau	210-415	2200-6665
	rate	155-310	300000
Bacitracine	peau	830-1665	5000-10000
	rate	625-1250	20000
Néomycine	peau	830-1015	4165-6250
	rate	780-1560	250000-500000
Pénicilline	peau	1250-2500	5000-10000
	rate	940-1875	75000-150000

Nous demanderions aussi quelles sont les conditions de l'absorption intestinale et les voies d'excrétion.

Le tableau 4 les indique pour les antibiotiques utilisés en alimentation animale. Lorsque l'antibiotique ne fait que traverser le tube digestif et n'est donc pas absorbé, le problème est beaucoup moins grave. Il ne va pas dans les tissus animaux et pose peu de problèmes sur le plan de l'hygiène alimentaire de l'Homme, alors que, sur le plan de la zootechnie, il donne toute satisfaction.

Il y a donc deux points particuliers à retenir dans le choix d'un antibiotique destiné à l'alimentation. D'une part, rechercher une substance qui ne soit pas absorbée au niveau de l'intestin et quand elle l'est, une substance qui soit rejetée très rapidement à l'extérieur par le rein ou par la bile. Il faut ensuite étudier les métabolites, ce qui est évidemment très compliqué et demande un très gros travail<sup>1</sup>.

Avant d'aborder l'étude des risques d'allergie ou d'apparition chez les bactéries d'une résistance aux antibiotiques, il convient d'examiner les possibilités qu'on a d'estimer la présence de faibles quantités d'antibiotiques dans les tissus animaux. La sensibilité des techniques de dosages mises en jeu est importante à déterminer. A ce

<sup>1</sup> Cf. à ce sujet une publication en cours de parution dans *Nutritio et dieta* (R. Ferrando: Absorption et métabolisme des antibiotiques).

Tableau 4 Absorption intestinale et voies d'excrétion de divers antibiotiques utilisés en alimentation animale.

Nom de l'antibiotique	Nature de l'absorption intestinale	Voies d'excrétion
Pénicilline	Rapide	Rénale
Chlortétracycline (auréomycine)	Facile	Rénale et fécale mais en faible quantité
Oxytétracycline (terramycine)	Facile	Rénale et fécale en quantité plus importante que pour les autres tétracyclines
Tétracycline	Facile	Rénale et fécale mais en faible quantité
Streptomycine	Insignifiante (2 p. 100)	Fécale
Bacitracine	Nulle <sup>1</sup>	Fécale
Erythromycine	Facile <sup>2</sup>	Rénale-Biliaire puis fécale
Spiramycine	Facile	Rénale et fécale (9 à 0,3 p. 100)
Oléandomycine	Facile	Bile puis fèces et rein
Tylosine	Rapide	Rénale-Biliaire puis fécale
Framycétine ou Seframycine	Presque nulle	Fécale et de façon insignifiante mais très rapide par le rein
Néomycine	Nulle	Fécale
Virginiamycine	Presque nulle	Fécale

<sup>1</sup> A l'exception de très fortes doses.

<sup>2</sup> L'absorption de l'ester propionique est plus rapide que celle de l'érythromycine base.

titre, un travail de Michel doit être mentionné. Certaines méthodes, applicables à des produits purs ou concentrés, ne conviennent plus lorsqu'il s'agit de mesurer, dans des milieux biologiques, des dilutions de l'ordre de 1 pour mille. Dans ce cas, seules les méthodes microbiologiques, spécialement la technique de diffusion dans la gélose, restent valables. Mais le dosage nécessite la mise en solution préalable de la substance à doser, à l'exception du sang utilisé tel quel. Certains antibiotiques (pénicilline, érythromycine, spiramycine) peuvent également se fixer d'une manière plus ou moins irréversible sur les protéines au cours de la précipitation de ces dernières. Dans ces conditions, la teneur en produit dosable n'est jamais qu'une fraction de la quantité totale présente dans le tissu. La récupération de surcharges faibles dans un tissu n'est jamais significative.

Ce n'est pas parce que l'antibiotique est «dissimulé» qu'il ne pourra pas être utilisé par le consommateur. On a constaté en effet que, *in vitro*, la digestion trypsique libère la framycétine absorbée sur les protéines. On peut en déduire que le même phénomène risque de se dérouler au niveau de l'intestin.

Toutes ces recherches demeurent délicates. Les techniques de dosages ne sont pas toujours au point. Il faut constamment se garder des causes d'erreur. Certains solvants employés pour extraire l'antibiotique peuvent l'inhiber. Il arrive aussi qu'interfèrent d'autres produits naturels qui sont eux-mêmes bactériostatiques. L'exemple des essais effectués par Tan est, à ce titre, tout à fait probant. Voulant mettre en évidence la présence d'auréomycine utilisée pour conserver des poissons, cet auteur observe que les extraits de la chair des poissons non traités avaient eux-mêmes une activité antibiotique propre.

Pour ces diverses raisons, Michel a étudié une série de microméthodes de dosage des antibiotiques dans les produits biologiques. Pour éliminer l'erreur due à la fixation de l'antibiotique par les protéines tissulaires, Michel prépare la solution étalon de la même manière que l'extrait inconnu à doser. Il utilise un tissu correspondant d'animal témoin, surchargé avec différentes concentrations de la substance à doser.

Voici, selon Michel, la répartition de différents antibiotiques dans divers organes d'animaux ayant ingéré 100 mg de ces substances par kg de ration (tableau 5).

Tableau 5 Répartition après abattage des antibiotiques ingérés avec la ration, dans divers organes du porc ou du poulet.

Antibiotique ingéré	Nombre d'animaux espèce et durée	Organes dosés	Antibiotique dosé (γ/g)		
			Moyenne	Limites	Seuil
Framycétine	7 porcs	Foie	N.D. <sup>1</sup>	—	1,0
	4 mois	Rein	N.D. <sup>1</sup>	—	
		Muscle	N.D. <sup>1</sup>	—	
Hygromycine	6 porcs	Muscle	N.D. <sup>1</sup>	—	0,3
	4 mois				
Néomycine	7 porcs	Muscle	N.D. <sup>1</sup>	—	5,0
	4 mois	Sang	N.D. <sup>1</sup>	—	
Erythromycine	7 porcs	Muscle	0,78	0 à 1,45	0,3
	4 mois	Sang	N.D. <sup>1</sup>	—	
		Foie	1,14	0 à 2,55	
		Rein	0,98	0 à 2,10	
Spiramycine	20 poulets	Muscle	0,25 et 0,4 chez 2 an.		0,05
	3 mois	Sang	0,3 chez un seul an.		
		Foie	4,03	0,4 à 18	
		Rein	1,40		

<sup>1</sup> N.D. = quantité inférieure à la limite de détection.

Pour les cinq antibiotiques considérés, la teneur des organes en ces substances est faible ou nulle chez le porc et chez le poulet. Cependant, chez le poulet, le foie peut, dans 10 p. 100 des cas, renfermer des quantités assez notables du produit (spiramycine).

Nous avons rassemblé quelques résultats obtenus par divers auteurs.

Nous les présentons ici<sup>2</sup>.

Nous pouvons compléter ces tableaux par des documents se rapportant plus particulièrement à tel ou tel antibiotique examiné.

Sur le poulet, les essais effectués à Jouy-en-Josas montrent que, chez des oiseaux recevant 100 mg d'antibiotique par kilo de ration, on ne retrouve pratiquement pas de produit: moins de 0,05  $\gamma/g$  dans le sang et le muscle. Par contre, dans le foie, les taux sont élevés dans 15 p. 100 des cas (tableau 6).

Les renseignements obtenus sur la spiramycine sont les suivants. Benazet, Chevrel et Dubost administrent à des poulets, 35 et 300 mg de spiramycine par kilo de ration, soit une dose de 20 à 30 fois supérieure à la normale. Leurs résultats sont les suivants (tableau 7).

Chez le porc (Bruggemann), le résidu est de 1  $\gamma/g$  dans le muscle avec des doses de 200 mg/kg d'aliment.

Des dosages effectués par A.C. François sur le muscle de poulet recevant 40 mg de soframycine par kilo d'aliment, ne permettent pas la mise en évidence de l'antibiotique dans le muscle.

<sup>2</sup> Ferrando B.: Bull. Acad. Méd. 149, 353-359 (1965).



Tableau 6 Taux résiduels d'antibiotiques trouvés chez des porcs ayant reçu: 20 mg de pénicilline et 40 mg de chlortétracycline de 20 à 60 kg; 10 mg de pénicilline et 20 mg de chlortétracycline de 60 à 100 kg (d'après Février, Vachel et Michel).

	Pénicilline U.I./g/produit		Chlortétracycline γ/g/produit	
	Moyenne	Ecart	Moyenne	Ecart
Sang	0	0	Traces	0-0,20
Bile	0,20	0-2,50	0,4	0-1,00
Foie	0	0	Traces	0-0,45
Rein	0,15	0-0,50	Traces	0-0,30
Jambon	0,30	0-1,25	Traces	0-0,60

Tableau 7 Résidus de spiramycine dans les muscles et le foie du poulet (en mg/kg).

Taux de spiramycine dans la ration	Poulet numéro	Nombre d'heures ou de jours après arrêt du traitement	Spiramycine	
			Muscle	Foie
35 mg/kg	1	0	>0,02	0,10
	2		>0,02	—
	3		>0,02	0,15
	4	24 heures	>0,02	—
	5		0,05	—
	6		>0,02	—
300 mg/kg	9	0	0,16	3,12
	10		0,20	3,82
	11		0,21	4,40
	12	24 heures	0,09	2,15
	13		0,10	—
	14		0,06	1,18
	15	3 jours	>0,02	0,70
	16		0,07	0,90
	17		>0,02	1,07
	18	5 jours	>0,02	>0,02
	19		>0,02	0,24
	20		>0,02	0,35
	21	8 jours	>0,02	>0,02

Dans le cas de l'érythromycine, les résultats obtenus par Calet sur des poulets recevant dans leur ration 40 mg/kg, d'antibiotique, et par Ferrando et Théret sur des porcs recevant 15 mg/kg, sont les suivants (tableau 8).

Tableau 8 Stockage de l'érythromycine dans les tissus du poulet ou du porc.

Nombre de sujets examinés	Poulets <sup>1</sup>		Porcs
	Foie γ/g	Muscle γ/g	Muscle γ/g
10	0,32-0,97	0,20-3,02	—
30	—	—	Néant à traces

<sup>1</sup> L'activité antibiotique du foie ou du muscle des témoins varie de 0 à 0,27.



Des études poursuivies par Février et A.C.François, sur le porc, avec le même antibiotique distribué à la dose de 100 mg/kg d'aliment, aboutissent aux résultats suivants:

	Foie	Rein	Jambon	Sang
Moyenne des dosages sur sept porcs ( $\gamma/g$ ) .....	1,15 (0-2,55)	0,98 (0-2,10)	0,78 (0-1,45)	Néant. (0-0)

Dans le cas de la tétracycline, les travaux de De Vuyst, Dammers et ceux de Thérêt, font apparaître l'absence totale de résidus dans les tissus. Il en est de même de ceux de Bruggemann, de Cappa qui donne pourtant 200 mg d'antibiotiques par kilo d'aliment à des poulets.

L'utilisation de la tylosine ne permet pas également de retrouver de résidus dans les tissus, même à la dose de 1000 g par tonne d'aliment, quand on cesse l'emploi de l'antibiotique quarante-huit heures avant l'abattage. L'absence de résidus s'observe même si le sacrifice a lieu sans prendre cette précaution. Cependant, le foie peut alors renfermer l'antibiotique à des doses d'ailleurs assez faibles (tableau 9).

Tableau 9 Résidus de tylosine dans les tissus du porc, exprimés en  $\gamma/g$  (d'après Berkman et van Duyn).

Tylosine (g/tonne)	Durée du traitement (jours)	Foie		Cœur	Rein	Muscle	Graisse	Peau
		0 h <sup>1</sup>	48 h	0 h	0 h	0 h	0 h	0 h
100	120	0		0	0	0	0	0
500	120	0		0	0	0	0	0
1000	120	0,551 0,564	0 0	0	0	0	0	0
100	74	0		0	0	0	0	0
200	14	0,173		0	0	0	0	0
200	14	0		0	0	0	0	0
200	14	0		0	0	0	0	0

<sup>1</sup> Temps avant le sacrifice, au moment où fut interrompue la distribution de l'antibiotique.

De son côté, Pantaléon a recueilli une grande quantité de résultats se rapportant à cette question des résidus dans le sang, le foie, le muscle et parfois la rate ou le rein du porc, du veau et du poulet. La conclusion générale de cet auteur, sur les taux résiduels d'antibiotiques trouvés dans la chair et les viscères des animaux nourris avec les rations à base d'antibiotiques, est la suivante: «L'administration prolongée de rations titrant moins de 20 p.p.m. d'antibiotique n'entraîne pas l'apparition de résidus décelables dans la chair. Seul le foie peut présenter quelques fractions de microgramme si le sacrifice de l'animal intervient en période même de traitement, phénomène qui ne s'observe plus si le sacrifice a lieu après un délai de trois jours. Lorsque la quantité d'antibiotique devient un multiple de la dose tolérée à titre nutritionnel, il faut attendre au moins quatre jours pour ne plus rencontrer d'antibiotique dans la chair.»

D'après les auteurs russes, les quelques faibles résidus pouvant subsister disparaîtraient en une douzaine de jours dans les viandes salées. Quant à l'influence de la cuisson des viandes sur ces résidus, il paraît utile de considérer à nouveau le problème en poursuivant à ce sujet de nouvelles expériences. Tout dépend, en effet, de la nature de l'antibiotique. Si la pénicilline et la chlortétracycline sont thermosensibles et détruites assez rapidement, il n'en est pas de même pour d'autres tétracyclines, le groupe des oligosaccharides et celui des macrolides. Bien des recherches demeurent à poursuivre dans un domaine où l'on a parfois généralisé un peu hâtivement.

Bien qu'en France l'usage des antibiotiques dans l'alimentation de la poule pondeuse soit formellement interdit, il est intéressant de signaler quelles quantités d'antibiotiques peuvent passer dans l'œuf chez des poules soumises à un traitement thérapeutique. Nous avons emprunté à Pantaléon le tableau suivant qui rassemble les résultats obtenus par divers auteurs (tableau 10).

Tableau 10 Résidus d'antibiotiques dans les œufs (d'après Pantaléon).

Auteurs	Antibiotiques utilisés	Quantités administrées à la poule pondeuse (p. p. m.)	Quantités retrouvées dans l'œuf (mcg)
Bastico	Oxytétracycline	100 à 200	0
Raica	Chlortétracycline	5 à 20 Plus de 55	0 8 à 15/œuf entier
Broquist et Kohler	Chlortétracycline	20 à 200 2000	0 Présence. L'embryon devient impropre à la culture des rickettsies.
Meredith	Chlortétracycline	1000	0,05 mcg/g
	Oxytétracycline	1000	0,29 mcg/g
Durbin et collaborateurs		Jusqu'à 100 sans délai	0
		200	0,10 mcg/g
	Chlortétracycline	délai 24 h. 2000 à 10 000	0 0,44 à 0,56 mcg/g
		20 000	La contamination des œufs se poursuit 2 semaines après la fin du traitement de la pondeuse. Cessation de la ponte

Au-delà de 50 à 200 p.p.m. et selon l'antibiotique utilisé, l'œuf peut renfermer des quantités notables d'antibiotique.

Les procédés culinaires ont également des actions variables sur la destruction de ces résidus. On peut répéter, à propos de l'œuf, ce qui fut dit au sujet de la viande.

Les experts de l'O.M.S. recommandent de ne pas livrer à la consommation humaine les œufs des poules pondeuses à qui l'on a administré des doses importantes d'un antibiotique quelconque. D'ailleurs, les poules chez qui on entreprend de tels traitements présentent, sinon une cessation, du moins une forte diminution de leur ponte.

Les taux éventuels, susceptibles d'exister dans les viandes d'animaux consommateurs de rations renfermant des antibiotiques aux doses autorisées par la loi, ne sont pas toxiques. Quand on les évalue à la lumière de ce que nous savons sur la cytotoxicité des antibiotiques on peut être rassuré. En effet, d'après Boissier et Dumont (1961), rapportant les données de Livingood et Hu, l'apparition de manifestations toxiques requiert une quantité minimum d'antibiotique allant de cent à plusieurs centaines de microgrammes par millilitre.

Nous sommes loin du compte en ce qui concerne la viande. Les antibiotiques capables d'être dangereux, comme le chloramphénicol, sont d'ailleurs interdits en alimentation animale. Ils devraient également l'être en thérapeutique vétérinaire. Bien que cette question soit en dehors de notre sujet, on ne peut s'empêcher de songer au réel danger

que représente la consommation du lait de vaches ayant reçu en injection dans leurs mamelles des doses thérapeutiques parfois considérables d'antibiotiques plus ou moins thermostables (streptomycine, néomycine, chloramphénicol, etc.)!

Quoi qu'il en soit, les viandes d'animaux nourris avec des rations «*antibiosupplémentées*» ne sont pas toxiques pour l'homme. A ce propos, l'usage déjà ancien qu'on a fait des antibiotiques en zootechnie devrait rassurer médecins et consommateurs. Les animaux traités expérimentalement ou couramment, et leur descendance, ne présentent jamais d'accidents ou d'anomalies. On n'eut à aucun moment connaissance de l'apparition, chez nous, d'un affaiblissement des réactions immunitaires ni, jusqu'à présent, de phénomènes d'allergie qu'avec Joubert et Goret nous avons vainement tenté de faire apparaître chez le porc et chez le poulet.

L'éventualité de phénomènes d'allergie, susceptibles d'apparaître chez l'homme ayant consommé des viandes renfermant des antibiotiques, même à l'état de traces, ne doit pas être écartée d'emblée mais, au contraire, examinée avec la plus grande attention. La difficulté du problème à résoudre ne saurait cependant échapper au lecteur averti. En premier lieu, comment pouvoir effectuer le partage entre ce qui revient à l'alimentation et à l'usage parathérapeutique: dentifrice, pastilles contre les angines, collyres, pommades, etc., ou thérapeutique: antibiothérapie proprement dite?

En dehors du terrain, si variable d'un individu à l'autre, il faut considérer les conditions d'exposition aux antibiotiques, le rôle des doses et, enfin, la nature même de l'antibiotique. A ce propos, on peut considérer comme très allergisants la pénicilline et ses dérivés ainsi que la streptomycine. Les autres antibiotiques ne déterminent qu'exceptionnellement des accidents d'allergie.

Le Professeur W. Jadassohn, dermatologue genevois, nous a signalé le cas d'une sensibilisation à la pénicilline chez un éleveur de porc. Nous nous trouvons apparemment ici dans des conditions identiques à celles dans lesquelles se trouvent ouvriers, infirmiers ou infirmières manipulant la pénicilline.

La fréquence des accidents d'hypersensibilité à la pénicilline augmente d'année en année aux Etats-Unis. Quand on analyse le processus de cette augmentation, et surtout les professions les plus touchées, on constate que ce sont les infirmières (12 à 15 p. 100 des sujets). La pénicilline procaine, d'ailleurs interdite en alimentation animale, paraît la plus dangereuse. La procaine comporte un groupement para-amino dont les allergologues connaissent bien l'importance. Ces groupements se retrouvent dans maintes formules, en particulier dans celles de teintures utilisées largement par les coiffeurs pour dames. Cela complique encore l'étude de la question dont nous nous préoccupons ici. Une femme reçoit une injection de pénicilline procaine qui déclenche chez elle des accidents allergiques. A quoi rapporter sa sensibilisation?

Bien que des doses de 2 ou 3 unités de pénicilline puissent entraîner des manifestations anaphylactiques, l'examen de la littérature ne fait apparaître aucun accident allergique chez les consommateurs de viande. Les résidus présents dans la viande sont d'ailleurs détruits, la pénicilline étant thermolabile. Dans ces conditions, on ne voit pas pourquoi les viandes d'animaux ayant mangé des rations renfermant cet antibiotique pourraient créer des états de sensibilisation ou déterminer des accidents allergiques?

L'emploi de la streptomycine est fort justement interdit en alimentation animale. Elle ne nous intéresse donc pas ici. En ce qui concerne les autres antibiotiques utilisés dans les rations du bétail, les risques de sensibilisation et d'allergie sont infimes. Tétracyclines et macrolides n'ont jamais entraîné d'accidents graves, quel que soit leur mode d'utilisation. D'un point de vue plus général, J. Pellerat estime que «les travaux ayant trait à la création d'une sensibilisation chez l'animal (pénicilline en particulier) n'ont eu jusqu'alors qu'une valeur très discutable. Ils n'ont pu être reproduits de manière régulière et satisfaisante par les expérimentateurs qui s'y sont intéressés. Il semble que des techniques plus précises (Pellerat fait ici allusion aux pénicillines en adjuvant de Freund) soient actuellement satisfaisantes, mais je n'ai jusqu'alors vu aucune publication à leur sujet.

«On est donc loin, dans l'état actuel des connaissances, d'avoir un outil de travail expérimental suffisamment précis pour pouvoir répondre à la question des doses minimales d'antibiotiques suffisantes pour créer une sensibilisation chez l'animal.

«En clinique, nous n'avons aucune donnée sur la dose d'antibiotique minimale nécessaire pour créer, par voie buccale, une sensibilisation. Tous les cas connus ne concernent que des sensibilisations après administration de doses thérapeutiques, donc infiniment supérieures à celles que pourraient apporter les résidus d'antibiotiques des tissus animaux.

«Par contre on sait que, par voie cutanée, des doses modestes d'antibiotiques peuvent créer une sensibilisation (dermatose par contact observé, soit chez les ouvriers, soit chez les manipulateurs d'antibiotiques).

«En ce qui concerne la spiramycine, les sensibilisations par voie cutanée sont rares mais possibles. Nous en avons chaque année quelques exemples dans le service hospitalier de Dermatologie où je travaille (Dr J. Pellerat) et j'ai eu l'occasion de confirmer quelquefois les observations de Griveaud ; sensibilisation par voie cutanée, déclenchement ultérieur d'accidents après absorption buccale de rovamycine à doses thérapeutiques.

«Il n'est évidemment pas certain que de tels sujets aient présenté des accidents s'ils avaient absorbé des viandes contenant des résidus tissulaires infimes de rovamycine...

«Il n'existe donc aucun argument positif permettant de prouver que la spiramycine, aux doses infinitésimales que l'on peut trouver dans la viande, est dangereuse. »

Un autre risque d'utilisation des antibiotiques dans les aliments du bétail réside dans l'apparition éventuelle d'une antibiorésistance de quelques micro-organismes. On peut même envisager le cas d'un microbe qui, devenu résistant chez l'animal, pourrait être transmis à l'homme avec ses qualités physiologiques nouvellement acquises. L'inverse peut être également vrai. Dans le premier cas de nouvelles zoonoses pourraient apparaître.

Il convient dès lors de considérer que ce que nous dirons dans la suite de cet exposé représente un aspect général. Il s'agit en effet, ici, de biologie et, éventuellement, de pathologie comparée.

La question de résistance ne doit pourtant jamais être séparée de la posologie. Les antibiotiques s'incorporent aux aliments du bétail à des doses infimes. Welch rappelle à ce sujet que la dose administrée à un homme à la suite d'une seule injection dépasse la dose totale distribuée à 300 poulets de l'éclosion à l'abattage.

Après Jacquet, nous conviendrons de n'appeler résistantes que les souches qui échappent aux actions thérapeutiques toujours plus ou moins massives. Cependant, les différences de conceptions des auteurs vis-à-vis de l'antibiorésistance aboutissent, quand on consulte la bibliographie, à une diversité d'opinions génératrice de la plus grande confusion. En même temps que l'antibiorésistance, on parle souvent d'antibio-dépendance en augmentant encore ainsi les difficultés d'interprétations. En effet, certains microbes du tube digestif peuvent se multiplier sous l'action d'un antibiotique quelconque. Il y a un remaniement de la flore intestinale aboutissant à un nouvel équilibre microbien d'abord favorable, mais susceptible de ne plus l'être ultérieurement.

Tel pourrait être le cas des colibacilles. En effet, on note de plus en plus, chez le poulet, des infections à colibacilles. Ceux-ci ont été longtemps considérés comme favorables à l'amélioration de croissance observée chez cet oiseau.

Branion et ses collaborateurs obtinrent même, en faisant ingérer au poulet des cultures de colibacilles, des résultats semblables à ceux dus aux rations «antibiosupplémentées». Le rapprochement des deux groupes de constatations incite à penser, qu'au-delà d'un optimum, l'action favorable s'inverse. Souvent les phénomènes biologiques peuvent se comparer à une courbe en cloche. A l'appui de cette thèse, nous citerons les conclusions de trois de nos confrères, les Docteurs vétérinaires Guillon, Palisse et



Renault<sup>1</sup>. Ils notent que, dans les maladies de l'appareil respiratoire des volailles de plus en plus fréquentes dans les élevages, ils rencontrent surtout, comme genre microbien, *escherichia coli* et *hemophilus*. *Escherichia coli* est le principal germe (83,3 p. 100) observé dans les lésions fibrineuses des séreuses en contact avec différents organes, tels le foie, le cœur, les poumons. Pour ces auteurs, *escherichia coli* serait incontestablement responsable de ces lésions. Inoculé par voie intrapéritonéale à des poussins âgés de quelques jours, il peut à lui seul provoquer, en quarante-huit heures, une péricardite fibrineuse identique à celle observée cliniquement. Des auteurs anglais affirment même qu'*escherichia coli* serait non seulement responsable des lésions fibrineuses de la maladie respiratoire, mais encore de la maladie elle-même.

Cette acquisition d'une antibiorésistance ou, sous un autre aspect, d'une antibiodépendance dont nous venons d'admettre l'hypothèse à propos de *Escherichia coli* représente sans doute l'inconvénient théorique majeur et général de l'usage non médical des antibiotiques.

L'acquisition d'une résistance par des micro-organismes risquerait d'accroître dans le futur la menace de maladies infectieuses chez les sujets ainsi alimentés. Les mutations d'insensibilité aux antibiotiques pouvant constituer, en élevage, un danger collectif, certaines souches pourraient éventuellement déclencher chez l'animal une maladie désormais difficilement curable, voire même incurable, par les antibiotiques antérieurement utilisés pour supplémenter les rations.

De telles maladies pourraient alors acquérir un véritable caractère enzootique laissant mal augurer de l'efficacité d'une intervention par antibiothérapie spécifique en vue de juguler le mal. Ces souches pourraient ensuite infecter l'homme<sup>2</sup>.

À côté des observations concernant *escherichia coli*, il faut citer différents travaux affirmant l'authenticité de cette antibiorésistance pour d'autres germes. Ceux d'Elam et de ses collaborateurs concernant les entérocoques; ceux de Ferrando en collaboration avec Joubert, Salin et Goré, concernant la résistance du *proteus* vis-à-vis de l'auroéomycine. Ceux de Emerson et Smith avec la streptomycine chez le poulet; ceux de Starr et Reynolds avec la streptomycine chez le dindon; ceux de Johanson, Petersen et Dick sur le rat avec l'auroéomycine; de Forbes, chez le porc avec la chlortétracycline et la pénicilline; de Gordon chez les poussins, etc.

Plus récemment, Miss Barnes observe que des streptocoques (*S. faecium*; *S. faecalis*; Var. *liquefaciens*) isolés du cæcum et du duodénum de poulets âgés de dix semaines sont résistants à l'auroéomycine contenue justement à dose non médicale dans le régime qu'ils consomment. De la même façon, Ponsak isola de l'intestin de porcs, nourris avec une ration contenant de l'auroéomycine, des staphylocoques résistants. Avec la pénicilline ou la bacitracine, la même résistance n'est pas apparue.

Smith et Crabb rapportent des observations intéressantes que nous résumerons de façon plus détaillée, étant donné les conséquences enregistrées sur la santé humaine.

L'enquête de ces auteurs porte sur les staphylocoques dorés isolés à partir de prélèvements effectués dans les fosses nasales et sur la peau des porcs, des poulets et des personnes s'occupant matériellement de l'élevage de ces animaux. Les micro-organismes provenaient de fermes où la nourriture était additionnée de pénicilline, de tétracyclines ou du mélange des deux antibiotiques, et de fermes dans lesquelles ces antibiotiques n'étaient pas utilisés dans l'alimentation des animaux. Seules les souches de staphylocoques dorés productrices de coagulase furent retenues. On détermina leur sensibilité aux antibiotiques ainsi que la production d'hémolysine et de pénicillinase.

Chez les porcs, 92,6 p. 100 des 489 souches isolées de 160 sujets recevant une ration renfermant 10 à 20 g/tonne de chlortétracycline ou d'oxytétracycline étaient résistantes à ces antibiotiques. Au contraire, seulement 4,5 p. 100 des 380 souches de staphylo-

<sup>1</sup> Communication personnelle et Renault L., Guillon J.C. et Palisse M.: Bull. Acad. vétér. 33, 495-499 (1960).

<sup>2</sup> Soulignons que nous émettions cette hypothèse en 1953 (Rec. Méd. vétér. 121, 998 [1953]), voilà donc treize ans! Il ne s'est rien passé d'extraordinaire depuis.

coques isolées de 160 sujets ne recevant pas un régime «antibiosupplémenté» se révélèrent résistantes. Dans le cas de la pénicilline, les proportions étaient respectivement de 30 et de 0 pour 109 souches de staphylocoques. Les doses de pénicilline utilisées étaient de 5 à 10 g par tonne d'aliment.

Chez les poulets, la situation est comparable: on trouve 69,9 p. 100 de souches résistantes dans le lot recevant un régime contenant 5 g/tonne de pénicilline et 10 à 15 g/tonne de chlortétracycline. Le pourcentage n'est que de 6,8 chez les témoins.

Quant au personnel d'entretien des animaux, il était beaucoup plus souvent porteur de souches résistantes dans les exploitations agricoles utilisant les aliments additionnés d'antibiotiques.

La lysotypie et les autres tests montrent que, toute question de résistance mise à part, les staphylocoques sont partout identiques. Les auteurs attirent l'attention sur les répercussions que de telles constatations peuvent avoir en clinique humaine comme en clinique vétérinaire.

Sur des dindons alimentés avec un régime contenant 50 g/tonne de streptomycine, c'est-à-dire plus de deux fois la dose habituelle, Starr et Reynolds ne trouvent dans le contenu intestinal que des *Escherichia coli* et des aérobactères sensibles seulement à 6000 fois la dose inhibitrice d'antibiotiques observée chez les témoins. Ils notent aussi l'absence de formes à résistance intermédiaire. Cette observation renforce encore l'hypothèse que nous avançons plus haut à propos d'*escherichia coli*.

Quoi qu'il en soit, l'ensemble des expériences montre que les dangers de provoquer une antibiorésistance augmentent avec les doses utilisées. Cependant, Manten exclut de cette possibilité des bactéries pathogènes comme *Brucella*, *Pasteurella*, *Erysipelothrix*, *Listeria*, *B. anthracis*, *Mycobacterium bovis*, *Leptospire*. Par contre, pour cet auteur, les staphylocoques et les coli peuvent devenir résistants ainsi que d'autres bactéries comme *clostridium perfringens*, *streptococcus faecalis* et, quoique dans une moindre mesure, les bactéroïdes.

Chez certaines bactéries comme les *Salmonelles*, en particulier *Salmonella dublin*, l'acquisition d'une résistance à un médicament quelconque conduit à une perte de virulence.

Depuis 1961, l'augmentation de la résistance de *S. typhimurium* aux tétracyclines fut nette (2,5 p. 100 en 1958-1959 et 8,18 p. 100 en 1961). En 1962 et en 1963, il y a encore une augmentation de ce pourcentage. Ces acquisitions de résistance semblent cependant apparaître avec des doses d'antibiotiques supérieures à 20 p.p.m. Elles existent chez des souches de *Salmonelles* provenant de l'homme, du poulet et, de plus en plus, des veaux. A ce propos, les résultats des travaux de Kampelmacher sont évidents. Cependant, paradoxalement, la fréquence des *Salmonelles* a diminué aux Pays-Bas depuis 1959. Elle aurait dû augmenter s'il fallait attribuer aux aliments «antibiosupplémentés» un rôle prépondérant dans cette transformation.

Plusieurs auteurs ne croient d'ailleurs pas à l'apparition de résistances microbiennes à la suite de l'usage des antibiotiques dans l'alimentation du bétail. Grimberger, employant des aliments contenant 10 à 15 p.p.m. d'auréomycine, ne peut mettre en évidence des colibacilles résistants. Smith trouve 105 souches de *Salmonelles*, sur 106 isolées du porc, parfaitement sensibles à la terramycine, la streptomycine, la néomycine, la polymyxine et le chloramphénicol. Kampelmacher et Guinée comme Eisentack et Digsdore montrent, qu'à la concentration de 50 p.p.m., les antibiotiques ont un rôle très accessoire dans l'apparition d'une flore résistante dans l'intestin comme dans les divers organes.

Quant aux résistances que les antibiotiques résiduels des viandes pourraient induire parmi les microbes de la flore intestinale de l'homme, il est difficile d'y croire. Les rapports de Eagle et de Braude<sup>1</sup> résument les enseignements acquis aux Etats-Unis et

<sup>1</sup> Eagle J.: 1st Int. conf. on Antibiotics in Agriculture. N.Y. Acad. Sci. Nat. Res. Council, Washington, 398 (1956). — Braude R.: Idem.



en Angleterre, comme les résultats des expériences de Knothe et de Tomiyama<sup>1</sup> renforcent ce doute. Après avoir détaillé l'opinion et les recherches des auteurs précités, Pantaléon écrit: «On voit ainsi que la consommation de viande émanant d'animaux dont le régime était supplémen-té en antibiotiques ne saurait entraîner, chez l'homme, une modification de la flore digestive.»

L'apparition de souches résistantes dépend finalement de plusieurs conditions, parmi lesquelles nous citons la dose, l'espèce microbienne, la nature de l'antibiotique.

En ce qui concerne la dose, les experts de l'O.M.S. pensent, qu'aux taux faibles recommandés par eux et utilisés en fait dans notre pays, les risques de voir apparaître des germes résistants sont faibles, voire nuls. Quant aux microbes, il est difficile de se prononcer à leur sujet. Il semble que les colibacilles soient souvent résistants et avec eux les staphylocoques. Nous avons également évoqué les Salmonelles tout en soulignant la contradiction majeure apparue à la suite des recherches qu'elles suscitèrent en Hollande: augmentation des souches antibiorésistantes d'une part, diminution de la fréquence des Salmonelles d'autre part. Enfin, l'antibiotique utilisé est important à considérer. Les experts de l'O.M.S. s'accordent encore pour placer la streptomycine très loin en tête. Son usage demeure interdit en France. En dehors de la streptomycine, les autres antibiotiques présenteraient peu de dangers.

Quand on considère les dangers d'allergie et d'antibiorésistance, on se heurte aux difficultés d'expérimentation, d'observation et d'interprétation. Comment vérifier les origines exactes de phénomènes décrits par les cliniciens quand on constate la place considérable prise par l'antibiothérapie en médecine humaine et en médecine vétérinaire? L'antibiotique est presque devenu une panacée universelle dont on use et dont on abuse. Il convient de limiter et de surveiller cet usage en thérapeutique vétérinaire, en particulier dans le traitement des mammites. Nous pensons, en particulier, que l'usage du chloramphénicol est à réglementer sévèrement, voire à proscrire dans ce traitement. On doit également veiller à ne pas dépasser les doses autorisées dans les aliments du bétail et *continuer à interdire strictement* certaines substances comme la streptomycine. Les hygiénistes, comme le Professeur Gounelle, ont parfaitement raison de se préoccuper de ces questions.

Trop d'éleveurs ont tendance à s'instituer les thérapeutes de leurs élevages. Ils confondent et mélangent à plaisir les médicaments dont ils attendent des miracles. Posologie, durée d'emploi, spectre bactérien, tout est tenu pour quantité négligeable parce qu'absolument ignoré. Souvent le plus difficile à combattre au cours d'une épizootie ce n'est pas la maladie, mais l'éleveur. Comme l'écrivait P. Mauriac à propos de la médecine, «bien des cervelles sont tourneboulées par des articles ou des diffusions médicales imprudentes». Cela est tout aussi valable pour l'élevage. La vente incontrôlée d'une infinité de produits dangereux doit continuer à être interdite, et cette interdiction renforcée encore. L'emploi direct, par l'éleveur, des antibiotiques ne permet jamais un mélange convenable. Il faut être très averti et très bien outillé pour obtenir, à la suite de plusieurs prémélanges, une répartition convenable du produit dans l'aliment terminé. A plus forte raison, il est criminel de laisser entre les mains d'une personne non idoine des substances comme les antibiotiques.

Nous connaissons maintenant l'ensemble des éléments favorables ou défavorables à l'usage non médical des antibiotiques et à celui des autres additifs alimentaires. Il nous est possible de conclure.

### Conclusions

Les avantages zootechniques retirés de l'usage non médical des additifs alimentaires, dont les conséquences sont importantes pour le bien-être et la meilleure alimentation de l'homme, apparaissent absolument indiscutables.

<sup>1</sup> Knothe H. O.: Schweiz. med. Wschr., 1302-1307 (1960). - Tomiyama T. et Yone Y.: C.R. 2e Symp. Iaveh, Bâle 1960.

Les dangers éventuels pour le consommateur humain de l'emploi des antioxydants, anticoccidiens et antipulloriques sont inexistantes. Les procédures d'expertises et d'autorisation apparaissent comme très efficaces et doivent rassurer pleinement médecins et hygiénistes qui ne sont peut-être pas toujours bien informés de leurs déroulements. Notre rôle est de leur faire connaître que la sévérité des critères exigés s'apparente à celle qu'on demande pour les médicaments. La différence essentielle c'est que l'autorisation est toujours accordée à titre temporaire, en général pour une année, à l'issue de laquelle la commission examine si quelques éléments nouveaux ne sont pas intervenus et ne commandent pas le retrait du produit employé.

Reste la question des antibiotiques. Qu'il s'agisse de l'accroissement des productions animales par l'accélération de la croissance, la meilleure efficacité des rations et de l'amélioration de l'état sanitaire des animaux domestiques, les résultats de leur usage se traduisent toujours par une augmentation de la quantité des protéines d'origine animale dont le monde a de plus en plus un urgent besoin.

La viande ainsi produite est de qualité et ne présente, avec les doses autorisées, aucun inconvénient pour le consommateur.

La sélection des animaux, sauf en ce qui concerne les poules pondeuses, n'est pas perturbée par cette pratique demeurant d'ailleurs interdite dans l'alimentation de ces oiseaux.

A côté des éléments favorables dont la certitude n'est plus à discuter, les éléments défavorables à l'usage non médical des antibiotiques demeurent peu nombreux et le plus souvent encore du domaine de l'hypothèse.

Certes, il existe quelques micro-organismes pouvant résister à tel ou tel antibiotique ajouté couramment aux régimes des animaux domestiques. Mais ces antibiotiques, dont certains sont interdits en alimentation animale, sont également employés sur une large échelle en thérapeutique. Comment, dès lors, faire le partage entre ce qui revient à l'usage médical et ce qui se rapporte à l'usage non médical?

Que l'action favorable des antibiotiques se produise en grande partie par l'intermédiaire des bactéries intestinales, il n'y a pas grand doute à avoir à ce sujet et l'inactivité des antibiotiques en élevages stériles (germfree) contribue encore à dissiper ce doute; mais cette constatation ne répond pas à la question posée plus haut.

«En somme, écrit Velu, il s'agit d'un problème qui doit, au premier chef, retenir l'attention des hygiénistes, médecins et vétérinaires, et qui devrait aboutir à une solution libérale si nous ne voulons pas conclure un jour, poussés par notre logique cartésienne, à la proscription des antibiotiques en phytopharmacie (pour laisser la place aux arsenicaux et aux composés fluorés), ainsi qu'en pathologie animale pour la protection des troupeaux, alors que le médecin continuera de prescrire chez l'homme les doses que l'on sait.»

En effet, là se situe le fond du problème. On est agréablement étonné de constater combien, tout au moins en France, la législation des aliments du bétail est sévère.

Par ailleurs, l'éleveur ne saurait abuser des aliments supplémentés. Leur usage est codifié, leur emploi est réglé par le rationnement, c'est-à-dire l'économie d'une production considérée.

Peut-on en dire autant de la thérapeutique, ou plutôt de cette «parathérapeutique», que le patient s'inflige souvent lui-même à plus ou moins bon escient?

A-t-on réglementé l'usage des dentifrices, pommades, pâtes pectorales ou autres bonbons renfermant des antibiotiques?

Les médecins et les vétérinaires eux-mêmes n'utilisent-ils pas un peu trop au hasard l'antibiothérapie, ce qui est parfois pour eux une façon de pallier les inconvénients d'un diagnostic qu'ils pressentent douteux?

Il n'est pas raisonnable de vouloir se priver d'un effet bénéfique certain par crainte d'actions hypothétiques pouvant relever d'autres causes.

Il n'en demeure pas moins vrai que l'étude du mode d'activité alimentaire des antibiotiques demande à être poursuivie. On doit également s'attacher à rechercher et à

observer de plus en plus attentivement l'évolution des populations microbiennes de l'intestin. Il convient, en même temps, de tenter d'élucider les problèmes de l'allergie et des états allergiques dus aux antibiotiques. La réglementation et le contrôle des produits à autoriser doivent demeurer très stricts et remis sans cesse en cause à la lumière des résultats des recherches et des expertises qui permettent de tenir compte de l'évolution biologique. Ces recherches et ces expertises doivent se doubler du contrôle sévère des produits existants dans les aliments du bétail et des résidus éventuellement présents dans les viandes, le lait, les œufs. Les organismes existants seront pourvus des moyens en matériel et en personnel pour leur permettre d'exercer ce contrôle.

On recherchera d'autres substances pouvant avoir des actions analogues pour arriver, enfin, à réserver certains antibiotiques à l'usage non médical et d'autres à l'usage médical. Bien mieux, il serait très utile de séparer le secteur animal et d'isoler totalement de la thérapeutique humaine tout ce qui concerne l'alimentation du bétail et la thérapeutique vétérinaire. On pourrait même créer un secteur uniquement réservé à l'alimentation des animaux. Ce renouvellement et cette discrimination permettraient d'éviter au maximum l'apparition d'inconvénients graves qui, dans l'état actuel de nos connaissances et bien que paraissant encore plus du domaine de l'hypothèse que de celui de la réalité, peuvent cependant se préciser. Il importe de penser aux lendemains car, en biologie, l'évolution physiologique qui s'accélère parfois rend ces lendemains très proches.

*Adresse de l'auteur:* Prof. R. Ferrando, Dr méd. vét. et Dr ès Sciences, professeur de nutrition et d'alimentation à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

### Résumé

Le développement de l'élevage en même temps que sa concentration obligent à lutter contre le développement de certaines maladies collectives et à utiliser des composés favorisant la croissance. L'auteur examine les précautions législatives et techniques prises pour éviter les retentissements de l'utilisation de ces additifs alimentaires sur la santé humaine.

A propos des antibiotiques, il examine la question des résidus dans les viandes et la possibilité, pour ces derniers, de déterminer chez l'homme des accidents d'allergie ou de résistance microbienne acquise.

### Zusammenfassung

Entwicklung und zeitliche Raffung der Aufzucht unserer Haustiere zwingen dazu, gegen das Aufkommen gewisser kollektiver Krankheiten zu kämpfen und dabei Präparate zu verwenden, die zugleich das Wachstum begünstigen. Der Verfasser untersucht die gesetzlichen und technischen Vorsichtsmaßnahmen, die getroffen werden, um unerwünschte Rückwirkungen solcher Futterbeimischungen auf die menschliche Gesundheit zu vermeiden. Was die Antibiotika anbelangt, beschäftigt er sich mit der Frage der Rückstände im Fleisch und der Möglichkeit, daß durch diese beim Menschen allergische Zwischenfälle hervorgerufen werden können, ferner mit dem Aufkommen von resistenten Krankheitserregern.

### Riassunto

Lo sviluppo e l'incremento attuale degli allevamenti degli animali domestici obbligano a lottare contro l'insorgere di alcune malattie collettive e ad usare preparati che favoriscono la crescita. L'autore esamina le cautele legali e tecniche che devono esser usate per evitare spiacevoli effetti sulla salute umana. Egli esamina i residui di antibiotici nella carne, la possibilità che insorgano casi di allergia e l'insorgere di agenti infettivi resistenti.

### Summary

With the breeding development and concentration to promote large protection against some collective diseases is necessary. At the same time the breeders tend to use growth factors.

Most livestock can achieve maximum weight in shorter time and at less cost when specific amount of those substances (i.e. antibiotics) has been incorporated in their diet.

The author reviews technical and lawful rules concerning food additives and public health aspects of these.

Concerning antibiotics, residues in meat are the most important question to consider. The probability of allergy in men and acquired resistance in bacteria populations are discussed.

### Discussion

Dr Gounelle:

Je voudrais signaler à mon ami le Professeur Ferrando sur le plan justement de la réglementation et des experts internationaux, le rôle qu'il connaît bien des experts OMS/FAO. Mais un regret dans la liste de ces experts OMS/FAO, il n'y a pas de clinicien, de médecin-clinicien, je le regrette.

Dr Ferrando:

Mon Cher Ami, j'en suis absolument navré. Je crois tout de même pouvoir vous dire que dans le groupe antibiotique dont je fais partie à l'OMS, notre président est le Professeur Garret, qui est un clinicien. Il y a également le Dr Manten qui paraît en être un autre.

Question M. Corminbœuf:

J'aimerais vous demander Monsieur le Professeur à quel stade se trouve en France la législation concernant les aliments médicamenteux?

Réponse:

Elle est au stade de l'élaboration. Un projet complet existe actuellement. Pour sortir ce texte, il sera nécessaire qu'il y ait d'abord un texte sur la pharmacie vétérinaire, puisque la pharmacie vétérinaire n'est malheureusement pas réglementée en France. Cette législation de la pharmacie vétérinaire va bientôt voir le jour. Elle évitera des tas d'abus, en particulier le colportage.

Question M. Jaquier:

Au point de vue biologique lors des examens demandés pour l'autorisation d'un nouveau produit antibiotique ou autre, est-il envisagé l'action unique du produit vis-à-vis de l'organisme animal ou humain ou encore l'effet cumulatif d'autres produits, tels que fongicides et pesticides?

Réponse:

On examine ce qui a trait aux additifs alimentaires. On ne peut pas tout regarder. On n'en sortirait plus. Il est évident que si on était obligé de regarder tout cela, toutes les usines qui font de la recherche n'auraient plus qu'à fermer leurs portes. Il faut chercher un compromis. La question des additifs alimentaires, c'est la recherche d'un compromis entre le zootechnicien d'une part, et les hygiénistes d'autre part. Cette recherche que nous nous efforçons de trouver à plusieurs, est assez délicate à trouver. Il est évident que lorsque nous considérons un additif, on envisage les incompatibilités avec d'autres additifs, mais on ne peut pas aller examiner celles concernant les pesticides et les fongicides.

Il existe au Ministère de l'Agriculture Français une commission des pesticides présidée par Monsieur le Professeur Truhaut. Il y a d'ailleurs des liaisons entre nous. On



retombe toujours dans le contexte de l'équilibre alimentaire et de l'équilibre toxicologique. Il faudrait également voir une multitude de faits par exemple examiner si les échappements des voitures qui passent à proximité des élevages n'ont pas une action sur les animaux. On n'en sortirait plus.

Question du chimiste cantonal du Canton de Genève:

Genève est alimentée par exemple à 50% par les laits de Gex et de Savoie. Nous avons systématiquement recherché la présence d'antibiotiques et en avons trouvés de très faibles quantités, soit au point de vue quantitatif (considération dans les laits), soit à l'échelon du nombre de producteurs qui sont visés. Qu'en pensez-vous? Connaît-on le pourcentage d'antibiotiques qui passe dans les œufs?

Réponse:

En ce qui concerne les œufs, excusez-moi de répondre d'abord à votre dernière question, je crois que Monsieur Pantaléon vous donnera des chiffres, mais l'utilisation des antibiotiques dans l'alimentation des poules pondeuses est absolument interdite en France, parce que les antibiotiques augmentent la ponte et par conséquent perturbent la sélection. C'est un inconvénient du point de vue du critère zootechnique, d'où interdiction. Mais on peut à certains moments, redouter cette incidence lorsqu'on fait de la thérapeutique. Il y a cependant en général un stress et une baisse, sinon un arrêt de la ponte. Il semble également que certains antibiotiques soient détruits dans les préparations culinaires à base d'œufs, sauf dans les œufs brouillés et dans l'omelette.

Au point de vue du lait, il conviendrait que le lait provenant des vaches traitées aux antibiotiques, ne soit pas livré à la consommation. Nos confrères avertissent les éleveurs de respecter cette règle; mais... Et puis, les éleveurs traitent souvent eux-mêmes leurs animaux s'instituant thérapeutes improvisés et dangereux. Nous revenons à la question de la réglementation de la pharmacie vétérinaire.

**Carbonic anhydrase in the wall of the forestomachs of cows.** Von J.H. Aafjes. Brit. Vet. J. 123, 252-256 (1967). 2 Tabellen, 1 Abbildung.

Mit der  $\text{CO}_2$ -Veronal-Indikatormethode wird nachgewiesen, daß in der Wand aller Vormägen der Kuh beträchtliche Mengen Karboanhydrase vorkommen. Das Enzym befindet sich im Innern der Villi.

Da die Karboanhydrase die Reaktion  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$  katalysiert, könnte das Enzym nach Aafjes eine Rolle bei der Absorption flüchtiger Fettsäuren spielen. Im Pansen ist der  $\text{CO}_2$ -Druck sehr hoch, so daß das Gas in die Pansenwand diffundiert. Ein Teil der  $\text{CO}_2$  würde dort zu Bikarbonat umgewandelt und die freigesetzten Bikarbonationen gegen Ionen der flüchtigen Fettsäuren aus dem Pansen ausgetauscht. Die Bikarbonat-Konzentration hätte zudem einen regulierenden Einfluß auf die Fettsäuren-Absorption. Dieser Einfluß wäre günstig, da flüchtige Fettsäuren einen Wachstumsfaktor für verschiedene Bakterienarten des Pansens darstellen.

Bei einer Umwandlung von  $\text{CO}_2$  würde außerdem die Pufferkapazität der Pansenwand wesentlich erhöht.

K. Egli, Bern