DOCUMENTATION

LES ANTIBIOTIQUES DANS L'ALIMENTATION ANIMALE

PAR

J. P. VACHEL

et

R. FÉVRIER

Station de Recherches sur l'élevage Centre national de Recherches zootechniques
Jouy-en-Josas

PLAN DE L'ÉTUDE

Introduction.

Historique :

- a) le facteur Protéine animale
- b) la vitamine B₁₂
- c) le deuxième facteur de croissance
- d) découverte de l'action de l'Auréomycine et des autres antibiotiques.

Les antibiotiques en alimentation animale :

- a) quelques précisions sur les antibiotiques
- b) action des antibiotiques
- c) variabilité de leur action.

Hypothèses sur le mécanisme d'action des antibiotiques :

Action sur les microorganismes

Emploi des antibiotiques.

Étude des antibiotiques chez le porc :

- a) le porc en croissance
- b) la truie gestante et allaitante
- c) conclusions.

Étude des antibiotiques chez les ruminants :

- a) le veau
- b) les bovins adultes
- c) les ovins.

Étude des antibiotiques chez les volailles.

Étude des antibiotiques chez les autres espèces.

Conclusion.

Bibliographie.

INTRODUCTION

Les antibiotiques sont des substances élaborées par des organismes vivants et qui, à très faible dose, inhibent la croissance de microorganismes ou, plus exactement, empêchent leur prolifération. Par leur pouvoir antibiotique ou bactériostatique, ils se distinguent des substances dites antiseptiques ou bactéricides, qui provoquent la mort totale des bactéries, microorganismes, spores, etc...

Les antibiotiques sont, soit d'origine bactérienne (*Bacillus brevis* ou *Pseudomonas pyocyanae*), soit d'origine fongique (*Actinomyces*, *Aspergillus*, *Penicillium*). Pour la plupart, ils sont produits par des moisissures ou des microorganismes vivant dans le sol. En outre, certaines plantes vertes telles que le trèfle rouge, le blé, le chou, etc... sont des sources d'antibiotiques (BRIGGS, 1951). On en trouve également de petites quantités dans le lait, les bananes et les graines de tomate (CATRON, 1952).

On peut dire que c'est PASTEUR et JOUBERT (1877) qui constatèrent pour la première fois l'action antibiotique d'un organisme vivant : une bactérie banale, placée dans du liquide où vivait une bactérie charbonneuse, l'empêchait de se développer. Il y avait diffusion d'une substance de l'une des espèces, qui tuait l'autre. Ils conclurent que « la vie empêche la vie ». Beaucoup plus tard, FLEMING (1929) observa l'action analogue d'une moisissure, un *Penicillium* (caractérisé par la suite comme étant le *P. notatum*), placé accidentellement dans une boîte de Petri avec des bactéries de l'intestin. Il donna le nom de « *Pénicilline* » à la substance hypothétique qu'il rendait responsable de ce phénomène. Mais ses efforts pour isoler cette substance demeurèrent vains.

En 1939, DUBOS isola le premier antibiotique sous forme hautement concentrée, la Tyrothricine. Mais cette substance se révéla nettement toxique pour l'homme quand elle était absorbée par voie interne (son application médicale actuelle se limite à la thérapeutique des cavités naturelles et des plaies).

En 1939 également, pendant la guerre, FLOREY et CHAIN se penchèrent à Oxford sur le problème de la purification de la Pénicilline. En 1941, après avoir surmonté de nombreuses difficultés techniques, ils réalisèrent pour la première fois l'injection à un malade d'une Pénicilline, qui était encore une substance très fragile et imparfaitement purifiée. L'utilisation de cette substance en thérapeutique devait se développer particulièrement au cours des dernières années de la guerre. En France, c'est en 1943 que la Pénicilline, parachutée clandestinement d'Angleterre, fut utilisée pour la première fois à l'hôpital de l'Institut Pasteur (MACHEBŒUF, 1952). Par la suite, de nombreux autres antibiotiques furent découverts, et leur liste est bien loin d'être close ; citons les plus connus : la Bacitracine (1943), la Streptomycine (1944), l'Auréomycine (1946), la Terramycine (1950), etc...

Jusqu'en 1950, l'utilisation de toutes ces substances avait une seule application : la thérapeutique humaine ; chaque antibiotique possède un « spectre

antibactérien » plus ou moins étendu et caractéristique : on désigne par ce terme la liste des bactéries qui sont sensibles à cet antibiotique.

Or, le 9 avril 1950, STOKSTAD et JUKES (1950-a), dans un rapport présenté à l'*American Chemical Society of Philadelphia*, annoncent que l'Auréomycine, cette « golden drug » utilisée dans l'alimentation des animaux de ferme, s'est révélée un puissant accélérateur de la croissance. On connaissait jusqu'alors l'Auréomycine comme un antibiotique utilisé contre la pneumonie à virus, la coqueluche, la fièvre ondulante, le typhus, la méningite cérébro-spinale et bien d'autres affections. Ce résultat parut extraordinaire :

— par sa nature : l'action d'un antibiotique sur la croissance était surprenante ;

— et par son ampleur : les effets de l'Auréomycine étaient supérieurs à ceux obtenus avec de très fortes quantités des différentes vitamines hydrosolubles actuellement connues.

Cette découverte était le couronnement d'un grand nombre de travaux effectués à partir de 1941 sur un facteur de croissance dénommé APF, sur la vitamine B₁₂ et sur différents sous-produits de fermentation microbienne. On peut schématiser de la façon suivante les étapes de ces recherches, que nous examinerons plus en détail :

1° Les protéines animales ont une action favorable et spécifique sur la croissance. Cette amélioration qu'elles provoquent est attribuée à un facteur dénommé A. P. F.

2° La vitamine B₁₂ est l'élément le plus important de l'A. P. F.

3° La vitamine B₁₂ est découverte dans des bouillons de culture des différents microorganismes qui produisent des antibiotiques.

4° L'emploi de ces bouillons comme source de vitamine B₁₂ conduit à des résultats remarquables, dont l'action de la vitamine B₁₂ seule ne peut rendre compte.

5° Ces concentrés contiennent également un antibiotique ; on attribue à sa présence les résultats surprenants obtenus.

6° L'addition d'antibiotique pur à la ration confirme cette hypothèse.

C'est l'histoire de ces recherches que nous allons maintenant tenter de retracer.

I. — HISTORIQUE

a) LE FACTEUR PROTÉINE ANIMAL OU A. P. F.

On avait remarqué depuis plusieurs années que des facteurs de croissance, indispensables à certains animaux (rat, porc, lapin, poulet) existaient dans le foie et dans différents produits d'origine animale, alors qu'ils étaient absents dans la totalité des aliments végétaux, levure et germe de blé en particulier. Ainsi, MAPSON (1932-1933), HARTMANN et al. (1941) ; CARY, HARTMANN et al.

(1946) montrent la présence, dans le foie, d'un facteur de croissance qu'ils appellent « nutriment X » ou « facteur X », également présent dans les produits laitiers, la caséine brute, le muscle de bœuf et certaines herbes. D'autres auteurs (McINTIRE et al. 1943. — SCHWEIGERT et al., 1945. — KUNKELL et al., 1948. — BOSSHARDT et al. 1945. — JAFFE et ELVEHJEM, 1947) étudient également l'action d'extraits de foie sur la croissance et concluent à la présence d'une substance active inconnue.

Par ailleurs, on découvre des facteurs de croissance analogues :

— dans les extraits aqueux de poisson (JAFFE et ELVEHJEM, 1947. — NICHOL et al., 1947) ;

— dans les déjections séchées de vache. Ce facteur, dénommé « facteur fumier de vache », augmente la production des œufs et leur pouvoir d'éclosion (NESTLER et al., 1936), ainsi que la croissance des jeunes poulets (HAMMOND, 1944) ;

— dans les excréments de poule (RUBIN, BIRD et al., 1946). Ce facteur agissant lui aussi sur le poulet, est synthétisé par une bactérie que contiennent les excréments (STOKSTAD et al., 1948).

En définitive, il apparut (ASCHKENASY, 1950, *Nutrition Reviews* 1949) que toutes ces substances : facteur du foie, facteur X, facteur fumier de vache, étaient identiques ou du moins très voisines et qu'elles existaient dans de nombreuses protéines animales.

Ces facteurs furent désignés par le terme général de : « Animal Protein Factor » ou A. P. F.

D'après HOGAN (1950), ce terme était déjà très répandu avant d'être utilisé dans des textes, et personne n'en connaissait l'origine. Il n'a jamais eu de sanction officielle et n'a jamais été défini. De plus, l'A. P. F. n'est pas une protéine, et son origine n'est pas directement animale ; ce terme est donc mal choisi. Autrefois, écrit-il, dans la plupart des cas, les « nouvelles » vitamines qui étaient annoncées se révélaient être des mélanges, et l'appellation primitive était oubliée dès que les composants en étaient identifiés... Dans l'avenir immédiat, la terminologie A. P. F. restera probablement aussi confuse qu'elle l'a été jusqu'ici.

De même, SCHWEIGERT (1949) signale que les concentrés de protéines végétales, tels que le tourteau de soja, contiennent ces facteurs de croissance inconnus, d'ailleurs à des doses extrêmement faibles.

Quoi qu'il en soit, le terme A. P. F. est demeuré.

STOKSTAD et al. (1948) avaient découvert qu'un microorganisme anaérobie, présent dans les excréments de poule, synthétisait ce facteur. A partir du milieu de culture de cette bactérie, ils préparèrent des concentrés et en déterminèrent leur activité sur la croissance du poulet, comparativement à des extraits de foie. Dès lors, (STOKSTAD, 1950), des recherches furent entreprises aux laboratoires Lederle, pour mettre au point des méthodes de production industrielle de l'A. P. F. par fermentation. Ainsi, au début de 1949, des concentrés d'A. P. F. commencèrent à apparaître sur le marché, aux Etats-Unis.

b) LA VITAMINE B12. — NOUVELLE SIGNIFICATION DE L'A. P. F.

Pendant ce temps, une autre série de recherches était poursuivie, sans rapport avec les préoccupations précédentes : dans deux laboratoires, on étudiait le facteur anti-anémie pernicieuse du foie, extrêmement important pour l'homme. C'est en 1926 que la présence de ce facteur fut mise en évidence par MINOT et MURPHY (1926). Mais sa structure et son mécanisme d'action restaient encore obscurs. (ASCHKENASY, 1950) Cependant, LESTER SMITH (1948) travaillant en Angleterre aux laboratoires Glaxo et RICKES et al. (1948 a), travaillant aux Etats-Unis, réalisent en même temps l'isolement de la substance active des extraits antipernicieux. RICKES propose le nom de « Vitamine B12 ».

Aussitôt après la découverte de cette vitamine, de nombreux auteurs signalèrent son action sur la croissance des animaux, notamment OTT, RICKES et WOOD (1948), LILLIE et al. (1948), RICHARDSON et al. (1949), sur les poulets ; NEUMANN et al. (1949), HOGAN et ANDERSON (1949) sur les porcelets ; EMERSON et al. (1949) et HARTMAN et al. (1949) sur le rat. Cette action sur la croissance ressemblait étrangement à celle de l'A. P. F. ; on pensa que les deux substances étaient identiques. STOKSTAD (1949 b) et SPIES et al. (1949) montrèrent que les concentrés d'A. P. F. d'origine microbienne étaient doués, tout comme la vitamine B12, de propriétés anti-anémiques. Ces travaux et ceux de SKEGGS et al. (1948) et CUTHBERTON et LESTER SMITH (1949), permettent la conclusion suivante :

L'A. P. F. d'origine microbienne contient, entre autres, la vitamine B12, qui en est le facteur essentiel. Ainsi, la vitamine B12 est certainement la source la plus importante de l'activité « A. P. F. » des produits animaux (*Nutrition Reviews*, 1950).

Peu de temps après avoir découvert la vitamine B12, RICKES et al. (1948 b) signalent en effet la présence d'une activité vitaminique B12 dans des bouillons de culture de différentes espèces de Streptomyces. Ils réussissent même l'isolement de la vitamine cristallisée à partir d'un bouillon de culture de Streptomyces Griseus, microorganisme à partir duquel est obtenue la Streptomycine. D'après STOKSTAD (1950), le même résultat fut obtenu avec les bactéries ou moisissures produisant d'autres antibiotiques, Pénicilline, Auréomycine, etc... C'est donc à ces microorganismes que l'on s'adressa comme sources de vitamine B12.

Ainsi, d'après BOHSTEDT (1950), quand on cherche à séparer et à obtenir, d'une part l'antibiotique de la fermentation pour l'utiliser en thérapeutique, d'autre part la vitamine B12, on obtient un sous-produit qui contient encore des quantités considérables de vitamine et d'antibiotique. Ayant découvert de cette façon de nouvelles sources de facteurs de croissance (B12 ou A. P. F.), on développa leur fabrication, soit par un procédé de fermentation se rappro-

chant des méthodes employées pour la production des antibiotiques, soit plus simplement comme sous-produits de cette production. Ces *suppléments commerciaux dénommés A. P. F.* furent séchés et vendus pour l'alimentation des volailles et des porcs.

Il faut remarquer que cet A. P. F. diffère sensiblement de l'A. P. F. tel qu'on le concevait à l'origine, c'est-à-dire comme un produit animal issu du foie, du lait, de la viande, du poisson, du jaune d'œuf et de leurs dérivés. Ce dernier ne pouvait contenir à la fois vitamine B₁₂ et antibiotique. Cette remarque est extrêmement importante ; nous verrons ci-dessous les confusions regrettables qui découlent de l'emploi de ce terme dont l'acceptation est parfois incertaine, puisqu'il désigne deux produits assez différents.

c) LE DEUXIÈME FACTEUR DE CROISSANCE

Les concentrés d'A. P. F. utilisés en alimentation animale peuvent provenir de deux sources différentes :

- les protéines animales,
- les produits issus de fermentation microbienne.

Or, certains auteurs (d'après BRIGGS, 1950 a) constatèrent qu'il existait de notables différences dans l'activité de ces « A. P. F. » selon leur origine.

On découvrit à l'automne 1949, dans différents laboratoires (stations expérimentales du Connecticut, Texas, Washington et laboratoires Lederle), qu'au moins un des suppléments d'A. P. F. présents sur le marché — mais pas tous — provoquait une meilleure croissance des poulets et dindons que ne le faisaient les aliments pourvus de protéines animales ou de vitamine B₁₂ cristallisée. On pensa que ce phénomène était dû à la présence, en plus de la vitamine B₁₂, d'un facteur non identifié, améliorant la croissance. On commença alors à rechercher ce facteur.

Voici les principales études qui ont conduit à l'hypothèse d'un 2^e facteur de croissance :

Dès le mois d'avril 1949, STOKSTAD, JUKES et al. (1949 a) réalisent des expériences sur des *poulets* recevant des rations composées de protéines végétales et complétées par différents concentrés :

- soit de vitamine B₁₂ : extraits de foie ; facteur anti-anémie pernicieuse cristallisée, ou APA ; vitamine B₁₂ cristallisée ;

- soit d'A. P. F. concentrés obtenus par fermentation à partir de cultures de *Streptomyces aureofaciens* (microorganisme utilisé pour la production de l'Auréomycine). En utilisant cet A. P. F. aux doses de 20 à 60 g par kg de ration, ils obtiennent une croissance « extraordinaire », qu'ils ne peuvent reproduire en ajoutant aux différents concentrés de vitamine B₁₂ de la levure de brasserie, de la farine de luzerne ou des solubles de poisson ou de distillerie.

A 25 jours d'âge, cette augmentation de croissance était de 18 à 28 p. 100.

Elle était même plus importante que celle obtenue avec de la vitamine B₁₂ pure (injection hebdomadaire de 0,5 γ de vitamine B₁₂), comme le montrent les chiffres du tableau ci-dessous :

Réponse des poulets à différents suppléments

Supplément	Dose par kg de ration	Poids à 25 j (en g)
Aucun	—	64 à 114
Extrait de foie	0,75 ml	200
«	1,25	219
«	3,00	230
«	3,00	216
Extrait de foie	3,00 ml	
+ levure de brasserie sèche	100 g	193
Extrait de foie	3,00 ml	
+ farine de luzerne	50 g	208
Extrait de foie	3,00 ml	
+ solubles secs de distillerie	50 g	230
Extrait de foie	3,00 ml	
+ solubles de poisson	40 g	247
Facteur APA cristallisé (injection)	0,2 γ par semaine	177
Cultures séchées de <i>Streptomyces auréofaciens</i>	2 g	155
«	6 g	222
«	20 g	270
«	60 g	277

*Effets comparatifs de la vitamine B₁₂
et de produits de la culture de *Streptomyces aureofaciens**

Supplément	Dose par kg de ration	Poids à ⁽¹⁾	
		21 j	25 j
Aucun	—	136	129
Vitamine B ₁₂ (injection)	0,3 γ p. jour	—	230
«	0,5 «	—	242
«	15 «	163	—
«	30 «	182	—
Culture sèche de <i>S. auréofaciens</i>	23 g	222	—
Fraction 1 de « ⁽²⁾	30 g	—	288

⁽¹⁾ Poids obtenu au cours de deux expériences différentes.

⁽²⁾ La fraction 1 est obtenue par retrait de la portion soluble de la culture et séchage du mycélium mélangé à une portion du filtre.

Devant ces résultats, les auteurs concluent qu'un facteur « auxiliaire » de croissance existe dans les préparations de *Streptomyces aureofaciens*.

COUCH et REED (1950) utilisent également des *poulets* recevant des rations de protéines exclusivement végétales ; ils montrent que 0,25 à 1 p. 100 de supplément d'Auréomycine produit par fermentation, déterminent une croissance plus rapide chez les « broilers » que ne le fait un mélange de 6 p. 100 de farine de poisson et 2 p. 100 de soluble de poisson, dans les mêmes conditions. Puisque ces deux aliments sont des sources de vitamine B₁₂, il apparaît que l'amélioration de la croissance est due à la présence d'un deuxième facteur de croissance.

Utilisant des dindons, MC GINNIS et al. (1949), ainsi que SINGSEN et MATTERSON (1949), obtiennent des réponses de croissance inhabituelles avec ces mêmes suppléments obtenus par fermentation d'Auréomycine. Dans une expérience, MC GINNIS obtient des dindonneaux pesant 386 g à 3 semaines, avec un supplément de pâte de foie contenant de la vitamine B₁₂, — et 586 g avec 0,5 p. 100 d'un supplément de fermentation, soit une augmentation de gain de 52 p. 100. Les dindons semblent avoir, pour le 2^e facteur de croissance, un plus grand besoin que les poulets.

Les expériences de SINGSEN et MATTERSON montrent en outre que les dindons recevant des protéines d'origine végétale ne répondent pas à la consommation de vitamine B₁₂, mais que leur croissance est nettement améliorée avec des A. P. F. issus de la fermentation de l'Auréomycine.

Mais les effets les plus frappants de la supplémentation avec un « A. P. F. d'Auréomycine » furent obtenus chez les porcs : CUNHA, BURNSIDE et al. (1949 a) distribuent à des porcs une ration composée exclusivement de végétaux, d'éléments minéraux et de vitamines A et D. Les suppléments d'A. P. F. d'origine microbienne provoquent une augmentation de croissance de 26 à 153 p. 100 ; au contraire, l'addition de concentré de vitamine B₁₂ ne provoque pas de réponse.

Voici les gains de poids obtenus :

Expérience n°	Nombre de porcs	Poids au départ (kg)	Suppléments	Gain moyen par jour (en g)
(Durée : 1 6 semaines)	4	15,1	aucun	517
	4	15,0	0,2 % concentré V. B 12	549
	4	14,7	1,1 % supplément APF	653
	4	15,1	0,5 % terre végétale	608
(Durée : 2 5 semaines)	6	8,3	aucun	132
	5	8,4	0,4 % concentré V. B 12	113
	6	8,2	2,2 % supplément APF	331

Réalisant des expériences analogues, BURNSIDE, CUNHA et al. (1950) obtiennent des gains de poids journaliers de 340 g sans supplément et de 567 g avec un A. P. F. (préparé à partir de *Streptomyces aureofaciens*). Ils concluent avoir obtenu une nouvelle preuve de la présence dans l'A. P. F. d'un ou plusieurs facteurs différents des vitamines B₁₂ ou B_{12b}.

En comparant différentes sources d'A. P. F., DYER et al. (1950) notent que des porcelets pesant en moyenne 14 kg, âgés de 2 mois et recevant 0,7 p. 100 d'un supplément d'A. P. F. produit par le *Laboratoire Lederle*, dosant 3 à 4 microg de vitamine B₁₂ par g ont gagné significativement plus de poids que ceux recevant une quantité équivalente (c'est-à-dire ayant la même activité vitaminique B₁₂) d'un supplément d'A. P. F. produit par le *Laboratoire Merck*.

Cet A. P. F. était utilisé à la dose de 0,1 p. 100 et dosait 27,5 γ de vitamine B₁₂ par gramme.

Résultats de l'expérience de Dyer

Lot n°	1	2	3
	Base	Base + APF LEDERLE	Base + APF MERCK
Ration			
Nombre de porcs	8	8	8
Gain moyen par jour en g.....	531	671	558
Consommation journalière moyenne, en kg.....	1,47	1,82	1,63
Indice de consommation	2,82	2,74	2,96

Ces faits suggèrent aux auteurs :

- soit la présence d'un ou de plusieurs facteurs non identifiés,
- soit une action favorable sur la croissance de l'Auréomycine résiduelle.

Nous citerons enfin les résultats de CATRON (1950 a), qui étudia également l'action de ces produits de fermentation de l'Auréomycine avec des porcs. Disposant de 195 animaux, il montre que ces substances augmentent la croissance et préviennent la diarrhée sanguinolente qui sévit dans les autres groupes expérimentaux. Il obtient les résultats suivants :

	Traité	Témoin
	—	—
Gain moyen quotidien	750 g	600 g
Indice de consommation	3,47	3,74
Animaux atteints d'entérite	3 %	22 %

**d) DÉCOUVERTE DE L'ACTION DE L'AURÉOMYCINE
ET DES AUTRES ANTIBIOTIQUES**

Les expériences que nous venons de relater aboutissent aux mêmes conclusions : les sous-produits de la fabrication microbienne des antibiotiques stimulent la croissance d'animaux aussi divers que les poulets, les dindons et les porcs, que la ration contienne des protéines animales, végétales, un mélange des deux, ou qu'elle contienne un supplément de vitamine B₁₂ ou non. Ce résultat étant établi, il restait à isoler le deuxième facteur de croissance inconnu et responsable de ce phénomène.

Déjà, en 1946, MOORE et al. à la Station du Wisconsin, avaient montré que les poulets recevant une ration de base purifiée présentaient une meilleure croissance quand on y ajoutait de la *Streptomycine*. Ces résultats suggérèrent aux auteurs que cet effet était dû à une inhibition de certaines bactéries intestinales, spécialement celles du type *coli*, qui sont nuisibles aux poulets.

STOKSTAD et JUKES (1950 b) montrèrent à leur tour que l'action favorable de l'Auréomycine sur la croissance identifiait ce 2^e facteur présent dans les A. P. F. d'origine microbienne à l'antibiotique résiduel lui-même.

Ainsi, le 9 avril 1950 (a), ils commentent la découverte qu'ils viennent de faire : « L'auréomycine, cette « drogue dorée », est un puissant accélérateur de la croissance, et elle produit des effets supérieurs à ceux obtenus avec de grosses quantités de n'importe laquelle des vitamines hydrosolubles connues à l'heure actuelle, même si on les utilise à doses multiples de celles qui couvrent les be-

soins normaux ». Cette découverte fut également annoncée par plusieurs groupes de chercheurs travaillant indépendamment.

Aux laboratoires Lederle, STOKSTAD et JUKES (1950 *b*) avaient confirmé, dans de nouvelles recherches, l'action particulièrement marquée sur la croissance des poulets, des résidus de fermentation de *Streptomyces aureofaciens* ajoutés à des rations de base contenant surtout des protéines végétales et complémentées avec des excès de vitamine B₁₂. En outre, le fractionnement chimique du facteur de croissance inconnu, présent dans le résidu d'Auréomycine, montra qu'il avait des propriétés voisines de celles de l'Auréomycine elle-même. Aussi les auteurs eurent-ils l'idée de comparer l'Auréomycine cristallisée pure avec les produits bruts de fermentation : les résultats montrèrent que leur action sur la croissance était presque équivalente (voir tableau ci-dessous). Un fait cependant reste inexpliqué :

STOKSTAD et JUKES (1950 *b*) avaient trouvé que les préparations d'Auréomycine traitées par une hydrolyse alcaline (l'extraction alcaline se faisait en chauffant 1 kg de mycélium sec avec un excès de soude 0,5 N, en neutralisant puis en concentrant), possédaient encore une activité sur la croissance, alors que l'Auréomycine était inactivée par un pareil traitement, ainsi qu'on pouvait s'en rendre compte par une analyse microbiologique effectuée à l'aide de *Staphylococcus aureus* (méthode de DORNBUSH et PELCAK, 1948). A la fin de leurs expériences, ils concluent :

« En se référant à un grand nombre d'essais l'Auréomycine cristallisée n'a pas semblé donner une réponse aussi importante et aussi uniforme que la culture entière et concentrée d'Auréomycine (voir tableau ci-dessous). Il semble improbable que toute l'activité des cultures de fermentation utilisées puisse être imputable à leur teneur en Auréomycine ».

Quoi qu'il en soit, même s'il est exact que l'Auréomycine ait une action légèrement plus faible que celle des produits de fermentation, son influence sur la croissance des poulets est extrêmement nette et indiscutable.

Les mêmes auteurs montrèrent également que la Streptomycine, le succinyl-sulfathiazole et l'acide 3-nitro-4-hydroxy-phénylarsonique ont une action analogue à l'Auréomycine, mais moins accusée.

Expériences de STOKSTAD et JUKES

Stimulation de la croissance produite chez des poulets par différents suppléments, en présence de vitamine B₁₂.

Dose de vitamine B₁₂ : injection de 4 γ par semaine.

Ration de base : 70 p. 100 de tourteau de soja ; 23 p. 100 de maïs jaune ; 7 p. 100 de minéraux et vitamines.

De nombreuses expériences confirmèrent l'action de l'Auréomycine cristallisée sur la croissance et montrèrent, en particulier, que les résultats de STOKSTAD et JUKES, obtenus avec de l'Auréomycine sur des poulets, pouvaient

être généralisés. Citons notamment les travaux de WHITEHILL et al. (1950 *a*) et de LILLIE et BIRD (1950) sur les poulets, ceux de STOKSTAD et JUKES (1950 *c*) sur les dindons (titre IV, § *c*).

Supplément	Dose par kg de ration	Poids moyen ⁽¹⁾	
		21 j	25 j
Aucun	—	207	246 ⁽²⁾
Culture d'Auréomycine concentrée ...	2,5 ml	247	—
“	10	249	—
“	30	273-288	298
“	30	294	—
Auréomycine HCl	25 mg	235	—
“	60	272	—
“	100	242-270	309
Mycelium sec	5 g	—	337 ⁽²⁾
“	15	—	343 ⁽²⁾
Extrait alcalin de Mycelium	10 g	—	329 ⁽²⁾
“	30	—	342 ⁽²⁾
Streptomycine Ca Cl ₂	100 mg	255	—
“	300	266	—
Succinyl-sulfathiazol	10 g	228	—
Acide 3-nitro-4-hydroxyphénylarsonique	50 mg	265	—
“	100	241	—

(¹) Poids obtenus dans cinq expériences différentes.

(²) Chiffres obtenus avec 30 γ de vitamine B₁₂ par kg de régime.

Expérimentant sur des porcs, JUKES, STOKSTAD et al. (1950 *a*) leur distribuent une ration composée de 57 p. 100 de maïs jaune et 41,5 p. 100 de tourteau d'arachide. Dans une préexpérience durant 28 jours, ils montrent que l'Auréomycine pure augmente la croissance de 40 p. 100 et diminue les diarrhées.

Dans une deuxième expérience durant 4 semaines également, les auteurs notent une augmentation de croissance sur le groupe témoin de 45 p. 100 avec un supplément de 50 mg d'Auréomycine par kg de ration.

Groupe n°	Poids au départ (kg)	Supplément par kg de ration	Gain moyen par jour
<i>Expérience I. 5 porcs Chester White par groupe</i>			
1	13,3	Vitamine B ₁₂ cristallisée 50 γ	281
2	13,3	Auréomycine cristallisée HCl 100 mg	395
3	13,3	Vitamine B ₁₂ 50 γ + Auréomycine 100 mg	390
4	13,2	Supplément d'APF ⁽¹⁾ 20 g	399
<i>Expérience II. 4 porcs Duroc-Jersey par groupe</i>			
1	16,1	Vitamine B ₁₂ (concentré de) 44 γ	381
2	16,2	V. B ₁₂ en concentré 44 γ + Auréomycine HCl 50 mg..	553
3	16,1	V. B ₁₂ en concentré 44 γ + Auréomycine HCl 100 mg..	685
4	16,1	Supplément d'APF ⁽¹⁾ 10 g	590

(¹) Ce supplément d'APF était préparé en séchant le mycelium de cultures aérobies de *Streptomyces aureofaciens*, mélangé à une portion du filtre.

CARPENTER (1950 a) compare l'action de la Vitamine B₁₂, de l'Auréomycine pure et d'un supplément brut de fermentation de l'Auréomycine, sur la croissance de plusieurs lots de 8 *porcs Chester White* recevant un régime contenant :

- 41 p. 100 de maïs
- 20 p. 100 d'avoine,
- 10 p. 100 de farine de luzerne,
- 10 p. 100 d'issues de blé,
- 10 p. 100 de tankage,
- 7 p. 100 de tourteau de soja,
- 2 p. 100 de minéraux.

Il constate que le gain moyen journalier passe de 209 g avec la ration de base à 399 g avec 27,5 mg d'Auréomycine pure par kg de ration, et que l'on obtient le même résultat (390 g) avec 0,5 p. 100 d'un supplément A. P. F. de fermentation (contenant 4,2 mg d'Auréomycine par g d'A. P. F., ce qui apporte 21 mg d'Auréomycine par kg de ration).

Lot n°	Supplément par kg de ration	Poids moyen au départ kg	Indice de consommation	Gain moyen par jour en g
Expérience I				
1	Aucun	10,0	6,4	104
3	APF n°3 (1) 0,2 %	10,0	3,6	209
2	APF n°1 (1) 0,5 %	10,0	3,1	318
4	APF n°3, 0,2 % + Auréomycine(1) 27,5 mg	10,4	3,1	336
Expérience II				
1	Aucun	13,6	5,6	209
3	APF n°3 0,081 %	13,2	4,2	231
4	Auréomycine 11 mg	13,2	3,7	304
5	Auréomycine 27,5 mg	12,7	2,9	399
2	APF n°1 0,5 %	12,2	3,0	390
6	Auréomycine 11 mg + APF n°3 0,081 %	12,2	3,5	345
7	Auréomycine 27,5 mg + APF n°3 0,081 %	12,7	3,2	390

¹⁾ L'APF n°1 (LEDERLE) contient 4,2 mg d'Auréomycine par g.
L'APF n°3 (MERCK) contient 27,5 mg de Vitamine B₁₂ par kg.
L'Auréomycine utilisée est à l'état de chlorhydrate (Auréomycine HCl).

CARPENTER conclut : « Ces résultats suggèrent que le 2^e facteur présent dans les concentrés d'A. P. F. est un antibiotique ».

Enfin, LUECKE et al. (1950 a), utilisant un régime de base constitué de :

- 75 p. 100 de maïs,
- 22 p. 100 de tourteau de soja,
- 3 p. 100 de minéraux divers.

et distribué à des *porcelets*, montrent que la Streptomycine pure à la dose de 0,05 p. 100, en addition à la Vitamine B₁₂ (27,5 microg par kg), produit à peu

près la même croissance que 0,5 p. 100 d'A. P. F. issu de la fermentation de l'Auréomycine, l'augmentation de la croissance par rapport au régime de base étant de 40 p. 100. Au contraire, la vitamine B₁₂ seule n'a qu'une faible action (augmentation de la croissance de 10 p. 100 seulement).

Lot n°	Supplément par kg de ration	Poids au départ (kg)	Gain moyen journalier (g)	Indice de consommation
1	Aucun	11,8	399	2,99
2	Vitamine B ₁₂ 27,5 γ	11,8	445	3,04
3	Vitamine B ₁₂ 27,5 γ + 0,05 % Streptomycine (complexe Strepto-Ca Cl ₂)	10,9	671	3,08
4	APF 0,5 %	10,9	649	3,07

Tels sont les résultats les plus caractéristiques de quelques travaux réalisés au cours des années 1949 et 1950. Ils ont, d'une part, conduit les chercheurs à trouver un 2^e facteur de croissance autre que la vitamine B₁₂ dans les sous-produits issus de la fabrication des antibiotiques par fermentation ; d'autre part, ils leur ont permis de découvrir que ce facteur était l'Auréomycine (ou un autre antibiotique) et d'en préciser les effets.

Nous avons insisté sur l'Auréomycine parce qu'elle fut utilisée la première en alimentation animale. Mais, si JUKES, STOKSTAD et leurs collaborateurs du laboratoire Lederle, ont choisi de travailler sur cet antibiotique, c'est « parce qu'il a le « spectre » antibactérien le plus étendu, ses effets atteignant les organismes du type virus les plus grands, les protozoaires et les bactéries intestinales de différentes sortes », JUKES (1951 a).

Ainsi s'ouvrirait, sur des résultats aussi prometteurs, un nouveau chapitre de la science de la Nutrition.

II. — LES ANTIBIOTIQUES EN ALIMENTATION ANIMALE

Les antibiotiques utilisés en alimentation animale sont, jusqu'à présent, au nombre d'une dizaine. Nous étudierons les cinq plus importants, c'est-à-dire l'Auréomycine, la Pénicilline, la Streptomycine, la Terramycine et la Bacitracine. Nous citerons en outre quelques résultats obtenus avec d'autres antibiotiques, qui sont encore peu utilisés ou qui se sont révélés inefficaces, voire toxiques au cours de différentes expériences.

a) QUELQUES PRÉCISIONS SUR LES ANTIBIOTIQUES

[D'après PECK (1951), CHAIN (1948), WINTERSTEINER et DUTCHER (1949), SANNIE (1946), MACHEBOEUF (1952), STOKSTAD et JUKES (1950 a), PLONSKY (1951).]

L'Auréomycine $C_{22}H_{22}$ à $_{29}N_2O_8Cl$

Elle est produite par le *Streptomyces aureofaciens* et doit son nom à sa couleur dorée. Elle fut isolée en 1948 par DUGGAR, du laboratoire Lederle (U. S. A.). Ses propriétés antibactériennes, pharmacologiques et thérapeutiques ont été décrites en détail par DUGGAR (1948).

La Streptomycine $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$

Elle est produite par le *Streptomyces griseus* et fut isolée par WAKSMANN et ses collègues en 1944. Un résumé des connaissances sur la Streptomycine a été établi par WAKSMANN (1950).

La Pénicilline $R-Co-C_8H_{11}N_2O_3S$

Elle est produite par les *Penicillium notatum* et *crysogenum*. Découverte en 1929 par FLEMING, elle fut utilisée pour la première fois en médecine humaine en 1941, par les docteurs FLOREY et CHAIN, qui avaient découvert son action chimiothérapeutique (CHAIN, FLOREY et al., 1940-ABRAHAM et al., 1941). Son usage fut surtout répandu à partir des dernières années de la guerre.

La Pénicilline est en fait un mélange de plusieurs substances différentes, dont les propriétés chimiques et biologiques sont très voisines (Pénicillines F, G, K, X, etc...).

La Terramycine $C_{22}H_{24}$ à $_{26}N_2O_9$

Produite par un actinomycète, le *Streptomyces rimosus*, elle fut isolée en 1950 par FINLAY et al. Son nom est dû au sol, d'où provenaient les germes microbiens utilisés.

La Bacitracine

C'est un des antibiotiques dérivés du *Bacillus subtilis*. Il fut découvert pour la première fois en 1945. Son nom est dû à Margaret TRACY, qui en fournit les premières cultures. Il a un « spectre » très étendu, c'est-à-dire qu'il est efficace contre de nombreux microorganismes. Son intérêt tout particulier en alimentation animale provient de son poids moléculaire élevé et des dimensions importantes de sa molécule, ce qui lui confère un faible taux d'absorption intestinale.

Dans des expériences réalisées par Mc GINNIS (1950 b) sur des dindonneaux âgés de 4 semaines, il s'est révélé le meilleur des antibiotiques expérimentés. Le même auteur montra qu'utilisé à faible dose, il augmentait de 20 p. 100, la croissance des poulets âgés de 4 semaines.

Le Chloramphenicol

Plus couramment appelé **Chloromycétine** (nom commercial donné par la maison PARKE, DAVIS et C^{ie}), il est produit par le *Streptomyces Venezuelae*. Formule $C_{11}H_{12}N_2O_5Cl_2$.

Cet antibiotique s'est révélé impuissant à améliorer la croissance des *porcs*, mais il a provoqué une légère diminution de l'indice de consommation, dans une expérience rapportée par LASLEY (1950 *b*). Des résultats défavorables ont été obtenus sur la croissance des *poulets* (BRIGGS, 1950 *a*) et pour la croissance et l'indice de consommation des *dindons*. Dans ce dernier cas, d'après BRANION (1951) il est probable que son action a plutôt été nuisible, au taux de 25 mg/kg de ration.

D'après HEUSER (1951), son action est très faible chez les poulets.

La Streptothricine $C_{20}H_{34}N_8O_9$

Produite par le *Streptomyces lavendulae*, elle fut isolée sous forme cristallisée par FRIED et al. (1945) et PECK et al. (1946).

MOORE et al. (1946) ont montré qu'ajoutée à un régime purifié, elle augmentait la croissance des poulets, comme la Streptomycine. Au taux de 5 000 unités par 100 g de régime, les animaux la tolèrent rapidement, mais à 10 000 unités et plus, elle devient toxique (alors que la Streptomycine n'est pas toxique, même au taux de 50 000 unités par 100 g de régime).

La Néomycine

Produite par le *Streptomyces 3535*, c'est un mélange très complexe de plusieurs néomycines (A, B, I, II).

La Tyrothricine

Découverte par DUBOS en 1939, ce fut le premier antibiotique isolé sous forme hautement concentrée et le premier utilisé en thérapeutique, bien avant la Pénicilline. Il est produit par le *Bacillus Brevis*. Mais il se révéla trop toxique pour l'usage interne. Il semble n'avoir été expérimenté en alimentation animale que chez les poulets (HEUSER, 1951).

C'est en fait un mélange de 2 antibiotiques, la Gramacidine et la Tyrocidine.

b) ACTION DES ANTIBIOTIQUES

Le résultat le plus spectaculaire de leur action est l'augmentation de la *vitesse de croissance*. Elle est variable avec un certain nombre de facteurs que nous étudions ci-dessous. Cette augmentation de la croissance s'accompagne

souvent d'une diminution de ce que nous nommons : indice de consommation (FÉVRIER, 1952).

Les antibiotiques contrôlent en outre quelques maladies infectieuses du porc et du veau, en particulier celles relatives au tractus intestinal (*diarrhées*).

Enfin, différents auteurs leur attribuent d'autres rôles accessoires (action d'épargne, action hormonale, action sur le pelage des porcs (CUNHA et al. 1950 a) et des veaux (RUSOFF, 1950).

Nous examinerons ces points en détail, en étudiant l'action des antibiotiques sur différentes espèces animales.

c) **VARIABILITÉ DE LEUR ACTION EN GÉNÉRAL**

L'action des antibiotiques sur le développement corporel des animaux n'est pas spécifique. L'Auréomycine, la Streptomycine ou la Pénicilline, de nature et de structure chimiques différentes, agissent dans le même sens, bien que leurs effets soient plus ou moins marqués. Par ailleurs, d'autres substances qui ne sont pas des antibiotiques, telles que le Succinyl sulfathiazol ou l'acide 3-nitro-4-hydroxy-phénylaronique, ont les mêmes propriétés, comme l'ont signalé de nombreux auteurs, notamment STOKSTAD et JUKES (1950 b), JUKES (1950), BIRD (1950), CARPENTER (1949 b, 1950 b), BRIGGS (1950 a)-(1951) et MOREHOUSE (1946 et 1949).

Les réponses des animaux sont assez variables ; elles dépendent d'après CUNHA (1950 b) et le *Département d'Agriculture des Etats-Unis* (1951) :

- des animaux, de leur espèce et de leur âge,
- des antibiotiques, de leur nature et des quantités utilisées,
- des rations, c'est-à-dire de leur composition, de la nature de leurs protéines (animales ou végétales) et des suppléments qu'on y ajoute (concentrés de vitamine B12, farines animales, condensés solubles de poisson, etc...),
- des conditions générales d'élevage, en particulier des conditions sanitaires et de l'état des animaux.

1° Variation avec les animaux

Les réponses des animaux aux antibiotiques varient :

— avec l'espèce, l'action est favorable aux monogastriques : porcins, volailles et jeunes veaux ; elle est plutôt défavorable aux bovins adultes et aux agneaux,

— avec l'âge, l'action n'est pas la même pour le poussin ou le poulet en fin de croissance ; pour le porcelet ou la truie nourrice. D'après BOHSTEDT (1950), les antibiotiques sont très utiles pour les porcs, même âgés de 2 jours, ainsi que pour les veaux, jusqu'à 1 mois au moins. A l'âge adulte, de même qu'à la période terminale de la croissance, la réponse aux antibiotiques semble nulle.

Nous examinerons dans un chapitre spécial les particularités d'emploi des antibiotiques chez les différents types d'animaux.

2° Variation avec les antibiotiques et les rations

L'action de l'Auréomycine est, en général, la plus forte. D'après STOKSTAD (1950), la Streptomycine, par exemple, produit des effets semblables sur la croissance, mais moins marqués. D'après SHEFNICK et al. (1950), c'est une combinaison des deux qui donne le meilleur résultat chez le porcelet âgé de 2 jours à 4 semaines. Mais la supériorité d'un antibiotique sur un autre est tout à fait relative : elle dépend énormément des conditions d'expériences, et la littérature abonde d'exemples où cette supériorité ne se manifeste pas :

Ainsi, dans une expérience réalisée sur le porc, CUNHA et al. (1950 a) concluent : « La Pénicilline ne fut d'aucune utilité pour la croissance ; au contraire, la Streptomycine la stimula légèrement, mais pas autant que l'Auréomycine qui donna, de loin, la meilleure réponse. »

Mais chez le poulet, d'après MC GINNIS et al. (1951), c'est la Pénicilline qui donne des résultats meilleurs que l'Auréomycine, et la Streptomycine.

CUNHA (1950 b), à la Station agricole expérimentale de Floride, effectue des expériences comparatives sur des porcs pesant 14 kg et recevant une ration de base composée de maïs, tourteau d'arachide + matières minérales et vitamines. Les porcs, divisés en 7 lots dont un lot témoin, reçoivent de la Pénicilline, de la Streptomycine et de l'Auréomycine, aux mêmes taux. On obtient les gains de poids suivants :

Lot témoin	327 g par jour
Lot à la Streptomycine.....	413 g »
Lot à l'Auréomycine	739 g »

Les 4 lots ayant reçu de la Pénicilline n'ont pas gagné plus que le lot témoin.

LUECKE (1950 b) et LUECKE et al. (1950 b) estiment que, pour les porcs nourris de maïs + soja, le taux de 22 mg de Streptomycine par kg de ration n'influe pas sur la croissance, la même dose d'Auréomycine l'augmente significativement, ainsi que la Pénicilline aux doses de 2,2 et 11 mg/kg.

Dans une étude réalisée avec des porcelets recevant une ration de base composée de 61 p. 100 de maïs jaune et 35 p. 100 de tourteau de soja, DAVIS et BRIGGS (1951), obtiennent les résultats suivants :

Supplément à la ration de base (par kg)	Poids à 6 semaines (en g)
Aucun.....	493
Auréomycine 25 mg	505
Pénicilline 25 mg.....	566
Bacitracine 25 mg	564
Streptomycine 25 mg	517

A plusieurs reprises, on a noté des résultats différents pour un même antibiotique, selon que la ration de base contient du tourteau de soja ou du tourteau d'arachide.

CUNHA et al. (1951), utilisant une ration de base constituée de maïs et de *tourteau d'arachide*, concluent que, pour stimuler la croissance du porc :

- la Pénicilline est inefficace,
- la Streptomycine est partiellement efficace,
- l'Auréomycine est la plus active.

Au contraire, WHITEHILL et al. (1950 *b*), avec une ration de base composée de maïs et de *tourteau de soja*, n'ont noté aucune différence entre l'Auréomycine, la Streptomycine et la Pénicilline, comme stimulants de la croissance des porcs. D'après ces auteurs, le régime de base influe également sur l'action de la Pénicilline et de l'Auréomycine chez les poulets.

D'autre part, dans une note bibliographique consacrée à la comparaison de différents antibiotiques (*Nutrition Reviews*, 1950), l'auteur indique que, pour le porc, la Pénicilline n'a pas d'effet, tandis que la Streptomycine et surtout l'Auréomycine l'augmentent nettement. Ces résultats ont été obtenus avec un régime à base de maïs et de *tourteau d'arachide*. Si on utilise du maïs et du *tourteau de soja*, ces trois antibiotiques ont la même action sur la croissance du porc.

D'une façon tout à fait générale, l'action amélioratrice des antibiotiques varie en sens inverse de la qualité de la ration (HEIDEBRECHT, 1950 *d*, BRIGGS, ELROD et BEESON, 1951). C'est avec les rations les plus pauvres que l'on obtient les réponses les plus nettes, alors que les rations équilibrées, pourvues de quantités adéquates d'éléments nutritifs, ne permettent pas des effets aussi spectaculaires. En fin de compte cependant, les performances les meilleures sont observées avec des régimes équilibrés pourvus en antibiotiques.

En résumé, deux faits sont à retenir :

- la stimulation de la croissance due aux antibiotiques est particulièrement nette avec de rations non équilibrées ;
- cependant, les rations bien constituées donnent, en fin de compte, avec les antibiotiques, les meilleurs résultats.

3° Variation avec les conditions sanitaires

Des études ont été effectuées au laboratoire de Bactériologie de Notre-Dame, sur des animaux aseptiques, par REYNIERS et al. (1949 *a*, *b*, *c*-1950). Les conditions d'aseptie à la naissance sont réalisées, pour les mammifères en effectuant une césarienne et, pour les poussins, en stérilisant les œufs fertiles qui sont placés dans un incubateur stérilisé. Les animaux, dès la naissance, mènent une vie aseptique, se développant dans un milieu aseptique et recevant un régime aseptique (air, eau, nourriture stérilisés). Les animaux furent normaux et vigoureux. Les poulets ont eu une croissance comparable à celle des animaux qui étaient placés dans les conditions habituelles de l'élevage et ils n'ont montré qu'une faible réponse aux antibiotiques.

D'après JUKES (1951 *b*), la Pénicilline et l'Auréomycine en petites doses

n'ont pas d'effet sur la croissance de l'embryon de poulet (ce qui donne un argument pour soutenir la théorie que l'effet des antibiotiques sur la croissance dépend de leur action sur la flore intestinale, comme nous l'examinerons plus loin).

C'est à la notion de niveau de maladie ⁽¹⁾ que SPEER et al. (1950) font appel pour expliquer que l'Auréomycine aux doses de 11 et 22 mg par kg, utilisée avec une ration de base végétale, n'a pas amélioré la croissance des porcelets « Des porcs en bonne santé, écrivent-ils, et précédemment bien nourris, élevés dans des conditions relativement aseptiques, ne peuvent pas répondre à une distribution d'Auréomycine de la même façon que ne le feraient des porcs en mauvaise santé, nourris dans un milieu insalubre. »

4° Variation avec les doses employées

On sait que l'action des antibiotiques sur les microorganismes varie dans certaines limites, suivant les quantités utilisées. D'après BECHTEL (1951), des études cliniques effectuées sur l'homme ont montré que, pour empêcher la croissance des bactéries, il suffisait d'une quantité d'antibiotique comprise entre la moitié et le 1/70^e de celle exigée pour les tuer. De plus, les bactéries survivantes peuvent avoir à surmonter une période de récupération prolongée, avant d'être capables de se remultiplier.

En alimentation animale, les doses minima utilisées se situent à environ 2 mg par kg de nourriture. Les doses optima sont extrêmement variables avec les conditions d'expérience (entre 2 et 20 mg/kg environ). Le résultat obtenu sur la croissance n'est pas proportionnel aux quantités utilisées. Ainsi, d'après BEESON (1951 b), la dose de 11 mg de Pénicilline par kg de ration est plus efficace chez le porc que 20 mg. D'après LUECKE et al. (1951), 22 mg de Pénicilline par kg de ration ont la même action que 11 mg/kg chez le porc également. Nous verrons plus loin en détail quelles sont les doses les plus couramment utilisées.

On voit quelle est la diversité des réponses obtenues avec les antibiotiques. Aussi est-il très difficile de comparer des expériences entre elles, parce que les conditions dans lesquelles elles ont été réalisées sont rarement identiques. Un faible changement de l'un ou de l'autre des facteurs peut modifier l'importance et même le sens des résultats.

⁽¹⁾ La théorie du « niveau de maladie » ou « disease level » est exposée par D. V. CATRON (1949-1952). En voici l'essentiel :

« Le niveau de maladie peut être défini comme le degré de contamination d'un lot d'animaux due à une infection de bactéries, de virus ou des deux, et causant des diarrhées chez les porcs. »

« Les différences de « niveau de maladie » observées dans différents élevages de porcs sont le seul moyen satisfaisant pour expliquer la grande variabilité de réponse à des régimes identiques, distribués à des porcs de bonne souche, dans des conditions d'élevage satisfaisantes... Nous affirmons que les porcs nourris dans un milieu ayant un niveau de maladie élevé exigent des rations plus hautement fortifiées que ceux nourris dans des conditions d'environnement ayant un faible niveau de maladie... Les recherches médicales montrent que les *anticorps* qui combattent les maladies sont de nature protéique. Si les protéines du sang sont trop rares, la production des anticorps est diminuée et, par conséquent, la résistance à la maladie est amoindrie. Les aliments protéiques sont des aliments protecteurs contre les malnutritions et les infections qui en découlent. De nombreux exemples des effets nuisibles des régimes faibles en protéines ont été fournis dans les régions où sévissait la famine, après la dernière guerre. » En France, une idée semblable a été exprimée par FERRANDO (1952), sous le nom de « microbisme de la porcherie ».

III. — HYPOTHÈSES SUR LE MÉCANISME D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

JUKES (1950) écrivait : « Le processus selon lequel ces petites quantités d'Auréomycine exercent leur action favorable sur la croissance est inconnu. Il est probable que cette action est en rapport avec les propriétés antibiotiques de l'Auréomycine, puisque d'autres substances antibactériennes produisent des augmentations du taux de croissance, quand on les ajoute aux régimes ». A l'heure actuelle, on est encore réduit à des hypothèses pour expliquer ce phénomène.

Ainsi, en 1952, l'*Agricultural Research Council* reconnaît que le mode d'action des antibiotiques sur la croissance n'est pas clair.

D'après Mc VICAR (1950), les antibiotiques ne sont pas des éléments nutritifs, au sens où l'on accepte généralement ce terme, mais des « drogues ».

ACTION SUR LES MICROORGANISMES

D'après les hypothèses les plus couramment exposées par de nombreux auteurs, notamment :

STOKSTAD et JUKES (1950 *a* et *d*) ; BRIGGS (1950 *b*) ; STERN et Mc GINNIS (1950) ; CRAVENS (1950) ; Mc GINNIS (1950) ; *Nutrition Reviews* (1950) ; *Agricultural Research Council* (1952) ; THAYER (1950) ; BOHSTEDT (1950) ; Mc VIGAR (1950) ; CUNHA (1950 *a*) ; BIRD (1950) ; BEESON (1950 et 1951 *b*) ; ROBISON (1951) ; Mc SIEBURTH (1951), etc...

Les antibiotiques agiraient par leur action sur la flore bactérienne du tractus intestinal, rendue ainsi responsable de nombreux troubles de la nutrition et de la croissance. Cette hypothèse rendrait compte notamment des résultats particulièrement nets observés sur des animaux souffrant de légers troubles intestinaux (CATRON, 1952). JUKES (1951 *b*) a constaté que l'Auréomycine et la Pénicilline n'agissaient pas sur la croissance de poulet qui ne contient pas de bactéries. REYNIERS et al. (1949 *a*, *b*, *c*, 1950) ont procédé aux mêmes constatations sur des animaux élevés en milieu aseptique. NOLAND et al. (1951) montrent, par ailleurs, chez le Porcelet, que la Pénicilline, l'Auréomycine et la Terramycine ont réduit le nombre des bactéries anaérobies des fécès. NEUMANN et al. (1951) n'observent pas, dans le rumen de génisses, une pareille diminution, mais constatent que cette flore est moins variée que celle des témoins.

Dans cette hypothèse, les effets « accessoires » signalés par de nombreux auteurs pourraient être considérés comme la conséquence de l'intervention des antibiotiques sur les microorganismes. Citons :

Action sur l'appétit (CUNHA et al., 1950 *a*) ;

Action d'épargne :

- de certains acides aminés (méthionine) et de protéines chez le porc (CUNHA et al., 1949 b) ;
- de composés méthylés (bétaine et choline) chez le poulet (GILLIS et al., 1949) ;
- de la vitamine B₁₂ chez le poulet (REYNOLDS et al., 1951) et chez les porcs (BOHSTEDT, 1950-CUNHA, 1949 a) ;
- des vitamines du groupe B chez le dindonneau (ATKINSON et COUCH, 1951).

Action hormonale :

- soit directe (BOHSTEDT, 1950) ;
- soit une stimulation de l'activité hormonale (ROBISON, 1951).

D'une façon générale, cette action des antibiotiques pourrait s'exercer de trois façons :

1° **Sur les microorganismes nuisibles**, soit en les éliminant, soit en inhibant leur croissance. Ces microorganismes peuvent être nocifs, soit par eux-mêmes, soit en sécrétant des toxines dangereuses pour l'hôte, et provoquer divers troubles ou infections intestinaux.

D'après BECHTEL (1951), les antibiotiques empêcheraient le développement de certains organismes coliformes du type *Clostridia hémolytique* ou *Clostridium Welchii*, qui réduisent la formation d'autres microorganismes favorisant la synthèse d'éléments nutritifs.

Dans ce cas, la disparition de ces microorganismes favoriserait le développement des microorganismes utiles.

2° **Sur les microorganismes utiles**, en stimulant leur développement. Ceux-ci synthétisent des éléments nutritifs indispensables à l'animal, les vitamines du complexe B par exemple et la vitamine B₁₂ en particulier — ou produisent un facteur de croissance inconnu, qui serait responsable, au moins en partie, de la stimulation de croissance des animaux.

ATKINSON et COUCH (1951) ont suggéré, par exemple, que chez les dindons, il pouvait y avoir augmentation de la synthèse de vitamine B par la microflore de l'intestin après une injection d'antibiotique. En effet, la distribution d'antibiotique rend inefficace une supplémentation en vitamine B.

3° **Sur toutes les bactéries du tube digestif**, en réduisant leur nombre, quel que soit leur rôle. Cette réduction créerait pour l'animal un milieu plus favorable, en diminuant la quantité des éléments nutritifs consommée par cette flore intestinale parasite.

Ainsi, chez les poulets, l'étude des microorganismes des fèces a été réalisée notamment par SHAPIRO et al. (1949) et MARCH et al. (1952). Ces derniers effectuent 3 expériences en utilisant des doses variables d'Auréomycine atteignant 88 et 176 mg par kg de ration. Dans tous les cas, l'antibiotique modifie

la flore bactérienne des fécès ; avec de faibles doses, il y a d'abord réduction des lactobacilles, — avec des doses élevées, on note également une diminution du nombre des bactéries aérobies totales et des bactéries coliformes. Comme on obtient la même augmentation de croissance quelles que soient les doses employées, les auteurs concluent que c'est la réduction des bactéries lactiques qui est le phénomène important. Ces bactéries ont besoin d'un grand nombre de vitamines, donc la réduction de leur nombre diminue leur consommation de vitamines et favorise le poulet en supprimant partiellement la concurrence de ces microorganismes.

POWICK et al. (1951), étudiant l'action de l'acide nicotinique, de la vitamine B₁₂ et de l'Auréomycine sur la croissance des porcs et sur leur résistance à l'infection artificielle avec « Salmonella Choleraesuis », obtiennent des résultats très intéressants : l'Auréomycine semble couvrir les besoins du porc en acide nicotinique pendant une période restreinte (3 semaines). Ces résultats leur suggèrent l'hypothèse suivante :

On peut supposer, comme cela a été fait dans le cas de la Thiamine des levures, que les microorganismes vivants du tube digestif contiennent des facteurs nutritifs accessoires qui, en général, sont inaccessibles pour l'hôte, mais qui le deviennent quand les microorganismes meurent. L'Auréomycine, en tuant certaines bactéries intestinales, rendrait ces facteurs nutritifs disponibles pour l'hôte. C'est ce qu'elle ferait dans le cas de l'acide nicotinique : en libérant cet acide des microorganismes, l'Auréomycine couvre les besoins de l'hôte. A la fin des 3 semaines, il ne reste plus que les microbes auréomycino-résistants, l'Auréomycine a épuisé la source d'acide nicotinique, elle ne peut plus couvrir les besoins du porc.

Les auteurs souhaitent que de nouvelles expériences, effectuées avec d'autres facteurs accessoires que l'acide nicotinique et avec d'autres antibiotiques que l'Auréomycine, rendent valable cette hypothèse.

Il ne faut cependant pas se dissimuler que ces explications sont loin d'être entièrement satisfaisantes.

Tout d'abord, il paraît difficile d'admettre que l'action sélective des antibiotiques sur les microorganismes soit toujours favorable à l'hôte, c'est-à-dire qu'ils s'attaquent toujours aux bactéries nuisibles et favorisent toujours ceux qui sont utiles. Etudiant le besoin en vitamine B₁₂ du porcelet, RICHARDSON, CATRON et al. (1950) montrent que les porcs recevant la ration de base avec antibiotiques, mais sans vitamine B₁₂, ont gagné significativement *moins* de poids que ceux ne recevant pas de supplément à la ration de base. Ces auteurs attribuent aux antibiotiques une action inhibitrice sur les microorganismes synthétisant la vitamine B₁₂, et expliquent ainsi le résultat obtenu en l'absence d'une fourniture de vitamine B₁₂. Cette opinion est partagée par NEUMANN et al. (1951).

Mais d'autres constatations paraissent également en contradiction avec les hypothèses qui viennent d'être développées.

A) Si on distribue à de jeunes *veaux* de l'Auréomycine, on obtient en général une réponse de croissance très nette. Or, des études bactériologiques ont été faites (ALFORD et RUSOFF, 1951-RUSOFF, DAVIS et ALFORD, 1951, VOELKER et al., 1951, LOOSLI, WASSERMAN et GALL, 1950 b), sur la nature et le nombre total des microbes présents chez les jeunes veaux recevant ou non de l'Auréomycine ou de la Terramycine. Ces examens microscopiques n'ont révélé aucune différence quelconque de flore, c'est-à-dire qu'on n'a pu mettre en évidence aucune action précise de l'Auréomycine sur les types morphologiques des microorganismes normalement présents dans les contenus du rumen ou du colon, bien que, dans les expériences de BARTLEY et al. (1951), les études préliminaires aient suggéré des différences.

B) Chez les *porcs*, l'étude bactériologique du tube digestif a été réalisée par quelques auteurs. BRIDES, DYER et al. (1951) utilisent 5 groupes de 10 porcelets sevrés nourris en « dry-lot » jusqu'au poids de 45 kg et recevant une ration de base supplémentée avec de la Pénicilline et de la Streptomycine.

Voici les résultats obtenus :

Lot	Supplément	Gain moyen journalier g	Indice de consommation	Numération bactérienne (million par G/fécès)
1	Aucun	358	3,88	54
2	Pénicilline	476	3,51	271
3	Streptomycine	522	3,29	59
4	Pénicilline + Streptomycine	417	3,44	83
5	Aucun	576	2,87	61

On voit que les chiffres de la numération bactérienne n'apportent aucune justification des hypothèses présentées.

WALHSTROM et al. (1950) utilisent de l'Auréomycine au taux de 100 mg/kg de matière sèche ingérée, distribuée à des jeunes porcelets âgés de 2 jours. Au cours des 26 jours d'expérience, on effectue 7 numérations des microbes présents dans les fécès : les résultats montrent que l'Auréomycine a augmenté la croissance des porcs, mais n'a pas diminué le nombre des levures, des bactéries lactiques, ni d'*Escherichia Coli*. D'après CATRON (1952) au contraire, les antibiotiques augmentent le nombre total de microorganismes de l'intestin, après avoir provoqué une diminution initiale et transitoire.

C) Des essais d'injection d'antibiotiques ont été réalisés chez quelques espèces. THAYER (1951) rapporte les faits suivants : « On a démontré que le taux de croissance peut être accru par des injections intraveineuses ou intramusculaires de Pénicilline (chez des poulets). De plus, la Pénicilline semble exercer une action favorisant la croissance en l'absence de cæcum fonctionnel. Puisque le cæcum est le siège du plus grand nombre de bactéries intestinales, il appa-

raitrait, d'après ces données, que des changements dans la flore intestinale n'expliqueraient pas complètement les résultats qui sont obtenus. »

BECKER et al. (1951) utilisent des porcelets recevant, pendant 6 semaines, un régime équilibré contenant protéines animales et végétales. Une injection intramusculaire d'une suspension aqueuse de Procaïne Pénicilline G au taux de 200 000 unités tous les deux jours, n'a pas influencé la vitesse de croissance. Mais la même injection de la même quantité de Pénicilline dans de l'huile de sésame contenant 2 p. 100 de stéarate d'alumine a provoqué une augmentation systématiquement significative de la croissance, tandis que l'absorption orale et journalière de 11 mg/kg n'a pas donné de résultat statistiquement significatif.

Enfin, CARPENTER (1949 a) compare les résultats de l'administration orale et péritonéale de Streptomycine chez les porcs. Il montre que 220 mg de Streptomycine par kg de ration donnent les mêmes résultats que 100 mg injectés par jour ou que 27,5 mg d'Auréomycine par kg de ration.

Par contre, WHITEHILL et al. (1950 b), GROSCHKE et al. (1950), MC GINNIS et al. (1950) ont obtenu des résultats négatifs.

D) Enfin et surtout, les résultats d'une expérience de LUTHER et al. (1951 a) semblent remettre tout en question. Les auteurs utilisent différents antibiotiques pour supplémenter des rations de porcs, notamment un nouvel antibiotique : la *Rimocidine*, antifongique, efficace contre les levures et moisissures, mais, d'après ces auteurs, *inefficace contre les bactéries* ; or, la *Rimocidine*, à des taux non précisés, provoque une augmentation de croissance de 51 p. 100 chez les porcelets à 8 semaines. Les antibiotiques n'agiraient donc pas sur la croissance par l'intermédiaire des bactéries.

Force nous est de reconnaître que nous ne savons à peu près rien sur le mode d'action des antibiotiques. Les expériences qui ont déterminé leur action sur le nombre des bactéries sont contradictoires : certains auteurs prouvent qu'ils diminuent les microorganismes du tube digestif ; pour certains autres, les antibiotiques n'ont pas d'action (WAHLSTROM, 1952). Pour CATRON (1952), contrairement à l'opinion qui a prévalu, les antibiotiques augmentent le nombre total des microorganismes, après avoir provoqué une diminution initiale et transitoire. ANDERSON et al. (1952) et ROSENBERG et al. (1952) montrent également, avec des poulets, que la Pénicilline et la Terramycine augmentent le nombre des bacilles lactiques et uriques, des entérocoques et des levures. Enfin, BRIDGES et al. (1952) aboutissent à la conclusion qu'il n'y a aucune corrélation entre le nombre des bactéries et la vitesse de croissance.

D'ailleurs, les travaux portant sur le mode d'action des antibiotiques sont infiniment moins nombreux que ceux qui se limitent aux effets extérieurs de leur utilisation en alimentation animale. Les quelques études ayant porté sur le développement de la flore bactérienne de l'intestin souffrent du même handicap que les recherches concernant les phénomènes de la digestion chez les

ruminants : très peu d'études préalables nous ont fait connaître les conditions normales de vie et de développement de ces microorganismes. Il est donc difficile d'estimer à leur valeur les résultats obtenus lors de l'introduction d'antibiotiques dans la ration, et l'on peut souhaiter, avec MØLLGAARD (1952), que des recherches s'attachent à combler les très nombreuses lacunes que l'on rencontre dans ce domaine.

En fait, il faut bien convenir avec BRANION et al. (1951), que le plus solide argument en faveur de l'hypothèse d'une action sur la flore microbienne intestinale, réside dans l'insuccès généralement obtenu par différents chercheurs ayant fait des injections d'antibiotiques intraveineuses ou intramusculaires. L'action sur le développement du cæcum (ANDERSON et al., 1952-WAHLSTROM et al. 1952) semble toutefois intéressante à étudier de près ; elle constitue en fait la seule observation de caractère positif en faveur de cette hypothèse, mais n'apporte pas en elle-même une réelle explication.

S'il semble difficile, à l'heure actuelle, de donner une explication satisfaisante de leur mode d'action et de déterminer s'ils agissent sélectivement ou non sur certains microbes, il est relativement plus aisé d'analyser les résultats de leur action et de définir les règles de leur emploi.

IV. — EMPLOI DES ANTIBIOTIQUES

Il existe aux Etats-Unis une réglementation sur l'emploi des antibiotiques et de la vitamine B₁₂. Par décision de l'*Association of American Feed Control Officials* (réglementation d'octobre 1950, applicable à partir du 1^{er} janvier 1951), on a adopté pour les antibiotiques la définition suivante « à l'essai » : « *Le supplément alimentaire d'antibiotique* est un produit alimentaire employé pour son activité antibiotique. Il devra contenir un seul antibiotique ou une combinaison d'antibiotiques ayant les propriétés de favoriser la croissance. Le nom et la quantité de chaque antibiotique devront être indiqués sur l'étiquette. Il devra contenir au moins 1 g d'antibiotique par livre. L'étiquette devra porter la légende « pour usage alimentaire seulement ». Les directives pour l'emploi devront être telles que l'on n'incorpore pas plus de 50 g d'antibiotiques par « tonne U. S. » d'aliment prêt à consommer. Il est décidé que si un produit alimentaire est présenté comme étant un supplément alimentaire combiné de vitamine B₁₂ et d'antibiotique, il devra satisfaire aux teneurs standards et aux autres exigences concernant l'étiquetage et le mode d'emploi établies pour chaque composant. » (*Association of Agricultural Feed Control Officials* 1950, BOHSTEDT, 1950).

La découverte de leur action sur la croissance des animaux, l'exposé des expériences révélant des gains accrus dans des proportions élevées (150 p. 100 par exemple dans les essais de CUNHA, BURNSIDE et al., 1949 a), ont contribué à présenter les antibiotiques comme une panacée. On a craint que les éleveurs et les fabricants d'aliments n'en viennent à supprimer différents éléments

nutritifs de leurs rations, estimant que les antibiotiques les remplaceraient. BOHSTEDT (1950) insiste très justement sur le fait que les antibiotiques ou les mélanges d'antibiotiques et de vitamines B₁₂ ne peuvent en aucune façon remplacer, ni les matières protéiques, ni les vitamines des protéines animales. Ils ne peuvent pas plus remplacer les minéraux indispensables, malgré la présence de phosphore et de Cobalt dans la molécule de vitamine B₁₂.

Par ailleurs, BOPST (1950) estime qu'il y a un besoin urgent de surveiller l'emploi des antibiotiques ; il convient en effet d'attirer l'attention sur le fait qu'il n'a pas encore été réalisé un nombre suffisant d'essais scientifiquement contrôlés pour que leur emploi puisse passer dans la pratique courante. De même, CRAVENS (1950) indique que leur action n'est pas entièrement connue et qu'il convient de les employer avec mesure et dans certaines limites, surtout en ce qui concerne la durée du traitement. En un mot, il ne faut attendre des antibiotiques, ni qu'ils corrigent des carences nutritionnelles, ni qu'ils remplacent les bonnes pratiques d'une alimentation saine.

Voyons comment on peut utiliser les antibiotiques :

a) Sous quelle forme

D'après STOKSTAD et JUKES (1950 *b*) et STOKSTAD (1950), l'utilisation de l'Auréomycine pure dans les aliments des animaux n'était pas encore économiquement réalisable en 1950. « La quantité exigée est de 10 à 28 mg par kg de ration. Des produits moins purs, obtenus au cours de la fabrication des antibiotiques, sont plus convenables pour l'industrie de l'alimentation et constituent des sources d'Auréomycine plus économiques. Ces produits bruts contiennent d'autres antibiotiques qui sont formés pendant la production de l'Auréomycine ou qui sont issus de l'attaque de l'Auréomycine. Ces antibiotiques donnent, chez les animaux de ferme, la même réponse biologique que l'Auréomycine, mais leur activité ne peut pas être mesurée par la méthode normale utilisée pour le dosage de l'Auréomycine pure. Il n'est pas possible à l'heure actuelle (1950) de connaître l'effet d'un supplément d'A. P. F. sur la croissance d'un animal en déterminant sa teneur en Auréomycine. »

Actuellement (1952), les antibiotiques sont vendus aux Etats-Unis sous forme de suppléments qui contiennent un ou plusieurs antibiotiques, ou un antibiotique additionné de vitamine B₁₂ ou d'autres substances (Pénicilline et sulfaquinoxaline par exemple, pour les poulets).

b) Par quelle voie

L'absorption se fait normalement par voie orale, ce qui est logique si on admet l'action des antibiotiques dans les phénomènes digestifs. Mais nous avons vu que, parfois, l'injection d'antibiotiques donne des résultats positifs.

Quoi qu'il en soit, dans la pratique de l'élevage, les antibiotiques sont distribués sous forme de concentrés, que l'on mélange dans la ration. L'ingestion se fait donc « per os ».

c) Avec ou sans vitamine B12

La vitamine B12 et les antibiotiques sont deux facteurs de croissance indépendants ; l'un n'exclut pas l'autre, et en particulier, l'emploi de l'Auréomycine ne dispense pas du tout d'utiliser des concentrés de vitamine B12. Mais le commerce les présente très souvent associés, parce que l'un et l'autre proviennent du même sous-produit industriel. C'est en général pour cette raison que s'est posé le problème de leurs relations.

Pour mettre en lumière le jeu des actions réciproques et cumulées des antibiotiques et de la vitamine B12, nous rapportons ci-après une expérience très intéressante, que RICHARDSON, CATRON et al. (1950) ont réalisée. Ils ont distribué à des porcelets, en plus de leur ration de base (71 p. 100 de maïs jaune, 25 p. 100 de tourteau de soja, 4 p. 100 de complément minéral et vitaminé), différentes doses de vitamine B12 (0-11-22-44 γ par kg de ration) ; la moitié des animaux recevait en outre un mélange d'antibiotiques (Auréomycine, Streptomycine, Terramycine, Pénicilline : 22 mg de chaque par kg de ration.) Les résultats obtenus furent les suivants :

Gains de poids journaliers moyens (g)

Taux de vitamine B12 en γ par kg de ration.....	0	11	22	44	Moyenne
Sans antibiotiques	540	553	567	585	562
Avec antibiotiques	413	699	717	694	648

De la comparaison de ces différents chiffres, on peut tirer les conclusions suivantes, sur l'action séparée et simultanée des antibiotiques et de la vitamine B12 :

1) Action des antibiotiques seuls

La croissance obtenue (413 g) est inférieure à celle provoquée par la ration de base sans aucun supplément (540 g). L'explication que donnent de ce fait les auteurs a été précédemment indiquée. Il y aurait inhibition, par les antibiotiques, de la synthèse bactérienne de vitamine B12, entraînant une carence.

2) Action de la vitamine B12 seule

L'amélioration de la croissance n'est significative qu'au taux de 44 microg (585 significativement supérieur à 540 g).

3) Action des antibiotiques, avec ou sans vitamine B12

Pour l'ensemble des résultats, la moyenne des gains de poids des animaux recevant des antibiotiques (648) est significativement plus élevée que celle des animaux n'en recevant pas (562).

4) Action jumelée des deux suppléments

Avec les deux suppléments, les gains furent supérieurs à ceux obtenus sans antibiotiques avec la vitamine B₁₂, mais équivalents quel que soit le taux de vitamine (699-717-694 g équivalents).

D'autres expériences réalisées sur les porcs aboutissent à des conclusions voisines. Utilisant du chlorure d'Auréomycine à 5 taux différents (0-11-22-44-88 mg/kg de ration), avec ou sans vitamine B₁₂ (22 γ par kg de ration), CATRON et al. (1950 *b*) expérimentent sur des porcs de 16 kg conduits à 90 kg. Ils observent que, pour toutes les doses d'Auréomycine, il y a eu augmentation significative des gains, et la présence de vitamine B₁₂ les a encore accentués, d'une façon également significative.

JUKES, STOKSTAD et al. (1950 *a*) montrent, chez le porc, que l'addition d'Auréomycine à une ration pourvue en vitamine B₁₂, produit de meilleurs résultats que l'addition de vitamine B₁₂ seule (*cf.* résultats de croissance, titre I, § *d*).

CUNHA, BURNSIDE et al. (1949 *a*) obtiennent des résultats analogues (*cf.* résultats de croissance, titre I, § *c*).

Les expériences de STOKSTAD et JUKES (1950 *c*), réalisées sur des dindons, aboutissent aux mêmes conclusions. Ils utilisent une ration de base composée de maïs, tourteau de soja, blé, farine de luzerne et mélange minéral, et obtiennent les poids suivants, en ajoutant différents suppléments :

Supplément par kg de ration	Poids à 4 semaines (en grammes)
Aucun	378
Vitamine B ₁₂ 50 γ	399
Auréomycine 100 mg	445
Auréomycine 300 mg	467
Vit. B ₁₂ 50 γ + Auréomycine 30 mg	491
d° d° d° 100 mg	453
d° d° d° 300 mg	493

Citons également les travaux de STOKSTAD et JUKES (1951) qui étudient, sur des poulets, l'action de l'Auréomycine avec des rations contenant différents taux de vitamine B₁₂ (0 à 50 microg par kg de ration). Ces auteurs constatent que vitamine B₁₂ et antibiotiques augmentent, l'un et l'autre, la vitesse de croissance à des degrés divers et que, dans les conditions expérimentales, la stimulation de la croissance due à l'Auréomycine est maxima avec des taux de vitamine B₁₂ compris entre 5 et 10 microg par kg de ration.

Par contre, BRIGGS et BEESON (1951), ajoutant de la vitamine B₁₂ à une ration exclusivement végétale additionnée de Streptomycine ou d'Auréomycine, ne constatent aucun effet bénéfique, alors que ces antibiotiques améliorent la croissance. Mais, selon ces auteurs, le besoin en vitamine B₁₂ a peut-être été masqué par le stockage que peut en effectuer le foie, ou a peut-être été couvert par l'ingestion de terre végétale et de fumier. Lors de recherches portant sur ce point, il serait peut-être intéressant de suivre les variations que su-

bit la teneur du foie en vitamine B₁₂. Ainsi pourrions-nous voir sans ambiguïté si l'hypothèse de l'action inhibitrice des antibiotiques sur la synthèse de la vitamine B₁₂ se trouve confirmée.

Quoi qu'il en soit, on peut estimer que les antibiotiques et la vitamine B₁₂ augmentent séparément la croissance, à des degrés divers ; mais c'est la combinaison des deux qui, généralement, donne le meilleur résultat. Il est en outre possible qu'en l'absence de vitamine B₁₂ dans la ration, les antibiotiques exercent une action plutôt nuisible sur la croissance.

d) Avec des protéines animales ou végétales

Contrairement à ce qui a lieu, dans une certaine mesure, pour la vitamine B₁₂, l'emploi de l'Auréomycine comme supplément alimentaire n'est pas limité aux rations de protéines végétales. D'après HEUSER (1951), elle produit une augmentation de croissance quand on l'ajoute à des régimes contenant des protéines animales aussi bien qu'avec des rations constituées, en grande partie ou exclusivement, de protéines végétales.

Des expériences rapportées par BOHSTEDT (1950) ont montré, au laboratoire de Purdue, que l'addition de 0,4 p. 100 d'A. P. F. (mélange de vitamine B₁₂ et d'antibiotiques) dans des rations de nature différente (suppléments végétaux ou mixtes) destinées à des porcs, augmentait tous les gains de poids à des taux variant de 13 à 23 p. 100, et ceci, indépendamment de la qualité du supplément employé.

WATTS et al. (1950 a) ont également étudié le remplacement des protéines animales par des concentrés d'A. P. F. contenant de l'Auréomycine et de la Vitamine B₁₂, ajoutés en complément de protéines végétales.

Alors que la plupart des recherches ont été entreprises pour savoir si les protéines animales pouvaient être *totale*ment remplacées par des protéines végétales et un concentré d'A. P. F. produit par fermentation microbienne, LEPLEY, CATRON et al. (1950) recherchent, sur des porcelets, quelle quantité de protéines animales — si elle existe — peut être remplacée par du tourteau de soja et un A. P. F. La ration de base comprend :

23 p. 100 de tourteau de soja,

65 p. 100 de maïs,

5 p. 100 de farine de luzerne déshydratée,

les vitamines A, B, D₂ et divers suppléments.

On lui ajoute : 0,25 p. 100 d'A. P. F. contenant de l'Auréomycine,

0,25 ou 5 p. 100 de farine de viande osseuse.

D'après ces auteurs, l'addition de l'A. P. F. a augmenté significativement la moyenne des gains journaliers, à la fois pour les porcs nourris seulement d'aliments concentrés (dry-lot) et pour ceux ayant en plus accès à un bon pâturage de luzerne. Ces augmentations étaient indépendantes de la présence de farine de viande, qui n'eut aucune influence significative sur ces gains : il n'y

Composition des rations des expériences I et II

Lot n°	Dry-lot					Pâturage	
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Maïs jaune broyé	65,0	67,5	67,5	66,0	65,0	75,5	73,5
Tourteau de soja expeller.....	23,0	16,5	16,5	20,0	23,0	16,0	22,0
Farine de luzerne déshydratée.....	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	—	—
Vitamine D ₂	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Vitamine A.....	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	—	—
Vitamine B.....	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	—	—
Farine de viande avec os.....	—	5,0	5,0	2,5	—	5,0	—
APF d'Auréomycine.....	—	—	0,25	0,25	0,25	—	0,25

Matières minérales diverses et oligo éléments q.s.p. 100 %.

eut aucune relation entre les effets dus à l'Auréomycine et ceux dus à la farine de viande osseuse.

Les différences entre les gains des lots V et VI d'une part, et du lot VII d'autre part (1^{re} expérience) sont significatives au « point » 0,01.

Lot n°	Poids moyen final (kg)	Gain moyen g/jour	Consommation journalière moyenne (kg)	Indice de consommation
--------	------------------------	-------------------	---------------------------------------	------------------------

Expérience I. 6 porcs par lot pesant au départ 10,3 kg en moyenne

Drylot I.....	90,3	617	2,1	3,39
« II.....	94,8	626	2,3	3,71
« III.....	90,7	708	2,4	3,37
« IV.....	92,5	730	2,4	3,27
« V.....	90,3	694	2,2	3,23
Pâturage VI.....	90,3	635	2,0	3,20 ⁽¹⁾
« VII.....	96,6	816	2,4	2,94

Expérience II. 8 porcs par lot, pesant en moyenne 11,5 kg au départ

Drylot I.....	90,7	567	2,1	3,65
« II.....	92,1	658	2,2	3,43
« III.....	90,7	780	2,7	3,50
« IV.....	93,0	753	2,4	3,24
« V.....	92,5	721	2,6	3,65

⁽¹⁾ Valeurs concernant seulement les rations expérimentales ne comprenant pas la consommation d'herbe.

L'addition d'A. P. F. a augmenté significativement les gains journaliers moyens (indépendamment de la présence de farine de viande osseuse) au « point » 0,05.

On peut cependant rester perplexe quant à la valeur de cette farine de viande qui ne produit aucun effet lorsqu'elle est ajoutée à une ration exclusivement végétale. Ce résultat, en contradiction avec un très grand nombre d'autres, appelle quelque prudence.

Toutefois, il ne semble pas douteux que l'addition d'antibiotique à une ration contenant des protéines animales provoque un effet favorable sur la croissance, mais cependant moins net que dans le cas d'une ration exclusivement végétale. C'est ainsi que OLSSON et OLOFSSON (1951 *a* et *b*) en ajoutant de l'Auréomycine à une ration de céréales et lait écrémé, ont fait passer le gain journalier de 653 à 700 g. L'adjonction d'un A. P. F. d'Auréomycine à une ration végétale avait fait passer la vitesse de croissance de 521 à 662 g seulement.

En résumé, puisque les farines animales contiennent de la vitamine B₁₂, l'emploi de concentrés de cette vitamine ne se justifie que pour compléter des rations à protéines exclusivement végétales, à condition toutefois que les farines animales soient utilisées à des taux suffisants pour permettre la couverture des besoins en vitamine.

Au contraire, que les protéines de la ration soient animales ou végétales, elles ne contiennent pratiquement pas d'antibiotiques ; elles seront donc avantageusement complétées par des antibiotiques.

L'ensemble des résultats obtenus permet de penser, avec HEUSER (1951) et ROBISON (1951), que c'est avec les rations à protéines exclusivement végétales que l'on obtient les *augmentations de croissance* les plus élevées ; cependant, ce sont les rations à protéines animales qui permettent d'obtenir les *croissances absolues* les plus grandes.

e) Seuls ou en mélange

Certains auteurs ont montré que les antibiotiques employés seuls, à un taux déterminé, agissaient aussi bien qu'une combinaison de plusieurs utilisés au même taux.

Ainsi, MC GINNIS et al. (1951) observent sur des dindons que les suppléments de Terramycine et de Pénicilline, utilisés seuls, sont aussi efficaces que le mélange des deux ou que le mélange Terramycine, Pénicilline et Streptomycine.

CATRON (1952) au contraire, estime qu'on ne dispose pas de résultats expérimentaux suffisants pour affirmer que chez le porc, un antibiotique employé seul est plus efficace ou moins efficace qu'un mélange de deux ou plusieurs antibiotiques.

Il semble bien qu'il y aura quelque difficulté à conduire rationnellement des recherches sur ce point tant que nous ignorerons les facteurs qui font varier l'efficacité des antibiotiques selon les conditions dans lesquelles ils sont employés.

f) Doses à utiliser

Il est difficile de donner des chiffres précis sur les doses optima d'antibiotiques que l'on doit utiliser, parce qu'une même dose d'un antibiotique provoquera des effets très variables suivant les conditions d'emploi, comme nous l'avons vu. Il y a, par ailleurs, un problème de dosage. Nous avons vu égale-

ment qu'il n'était pas encore possible, d'après STOKSTAD (1950) de mesurer l'activité d'un supplément d'antibiotique produit par fermentation, en déterminant par exemple sa teneur en Auréomycine. On n'utilise jamais de l'Auréomycine pure, trop chère, mais des sous-produits de sa fabrication qui contiennent un ou plusieurs antibiotiques à des doses variables, avec des produits de dégradation. L'emploi du terme A. P. F. vient accroître la confusion. Dans les comptes rendus d'expériences, on indique parfois leur teneur en vitamine B₁₂ ou leur teneur en Auréomycine ou Streptomycine, mais rarement les deux à la fois ; le plus souvent, on connaît le pourcentage d'A. P. F. dans la ration, mais non sa composition en facteurs de croissance.

Ainsi, LUECKE (1950 *b*), dans des études réalisées avec des porcs sevrés, utilise un A. P. F. dosant 27,5 mg de vitamine B₁₂ par kg et un A. P. F. dosant 6 mg d'Auréomycine par g de produit sec (dosée par *Staphylococcus aureus*).

LASLEY (1950 *a*) distribue à des porcs un A. P. F. n° 4 contenant 66 mg de Streptomycine par g et 1 A. P. F. n° 5 contenant 33 mg de Pénicilline par g.

HIBBS et al. (1950) utilisent un A. P. F. produit par MERCK, dosant 27,5 mg de vitamine B₁₂ par kg.

BOWLAND et al. (1951) emploient un A. P. F. (MERCK) contenant 27,5 mg de vitamine B₁₂ par kg et un A. P. F. (LEDERLE) contenant « de l'Auréomycine résiduelle en addition à de la vitamine B₁₂ ».

CUNHA (1950) utilise 4 types d'A. P. F. LEDERLE différents, dont les teneurs en Auréomycine et en vitamine B₁₂ varient respectivement de 2,6 à 8,8 mg et de 1,8 à 4,4 γ par kg.

Nous pourrions multiplier les exemples de ce genre. Outre l'imprécision des auteurs sur les teneurs en facteurs de croissance, on voit que la dénomination A. P. F. ne correspond pas à un produit standard déterminé : les divers fabricants d'A. P. F. vendent des produits différents. Ainsi, l'A. P. F. des laboratoires LEDERLE n'est pas le même que celui des laboratoires MERCK. De plus, certains fabricants vendent plusieurs types d'A. P. F. Il faut toujours se souvenir, précise HEIDEBRECHT (1950), que la composition et la valeur alimentaire des concentrés d'A. P. F. varient avec le procédé utilisé pour leur production. Certains contiennent surtout de la vitamine B₁₂ et peu d'antibiotiques ou de résidus de fermentation, tels que vitamines du complexe B ou facteurs de croissance inconnus. D'autres A. P. F. contiennent autant d'antibiotiques et résidus de fermentation que de vitamine B₁₂.

Devant ces imprécisions, on ne sait pas toujours comment l'expérimentateur entend le terme « A. P. F. ». Est-ce comme un supplément de vitamine B₁₂ seule, ou comme un produit de fermentation contenant antibiotique et vitamine ? L'acceptation du mot varie suivant la date des travaux. Cette confusion a d'ailleurs faussé la plupart des résultats des premières études effectuées sur la vitamine B₁₂.

Nous nous bornerons donc ici à donner un ordre de grandeur des doses d'antibiotiques et d'A. P. F. utilisées dans quelques expériences animales.

Auréomycine

Elle est utilisée pour des animaux en croissance (porcelets ou poulets), à des doses moyennes variant de 10 à 30 mg/kg d'aliment. La plupart des expérimentateurs sont d'accord sur ces chiffres : LUECKE (1950 *a* et *b*), LUECKE et al. (1950 *b* et 1951), BERG (1951), etc...

Pour le veau, les études de BARTLEY, FOUNTAINE et al. (1950-1951), de MURLEY, JACOBSON et al. (1951 *a*), LOOSLI et WALLACE (1950 *a*), LOOSLI, WASSERMAN et al. (1950 *b*) et de RUSOFF et DAVIS (1950) ont conduit à la conclusion que 5 mg par veau et par jour donnent un résultat aussi favorable que des taux plus élevés. L'étude de plus faibles quantités n'a pas été faite, d'après LOOSLI (1951).

CUNHA (1950 *a*), BIRD (1950), BEESON (1950) par exemple, ont utilisé des doses supérieures, atteignant 50, 200 et 250 mg par kg d'aliment. D'après MC GINNIS (1951 *b*) au contraire, des taux considérablement inférieurs à ceux que l'on utilise en général donneront des résultats également satisfaisants. Deux mg d'Auréomycine sont aussi efficaces que des taux plus élevés (50 mg/kg).

Streptomycine

Porcs : 20 à 30 mg/kg est la dose moyenne — d'après BRIGGS et BEESON (1950).

On a utilisé de doses extrêmes :

5,5 mg/kg de ration (BRIGGS et BEESON, 1950).

100 à 500 mg/kg de matière sèche ingérée (NESHEIM et JOHNSON, 1950 *a*, NESHEIM et al. 1950 *b*).

200 à 250 mg/kg de ration (BIRD, 1950).

D'après LUECKE (1950 *a* et *b*) et LUECKE et al. (1950 *b* et 1951) la dose de 22 mg/kg n'augmente pas significativement la croissance des porcs.

Au contraire, d'après BROWN et LUTHER (1950), 3 mg/kg provoquent une augmentation de croissance.

Dindonneaux : plus de 5 mg/kg (MC GINNIS, 1951).

Volailles : 20 à 30 mg/kg (BERG, 1951).

Pénicilline

Porcs : Dose moyenne 2 à 11 mg/kg de ration (LUECKE, 1950 *a* et *b*). La dose de 3 mg/kg augmente la croissance, d'après BROWN et LUTHER (1950). La dose optima est de 11 mg/kg d'après BEESON (1951 *b*) et de 16,5 mg/kg d'après HEIDEBRECHT et al. (1950 *b*). La dose de 20 mg/kg ne donne pas de meilleurs résultats que 11 mg/kg en ce qui concerne la croissance et l'indice de consommation. Mais le taux de 2,2 mg/kg ne donne aucun résultat appréciable (BEESON, 1951 *a*).

Au contraire, d'après LUECKE (1950) et LUECKE et al. (1950 *b* et 1951), la dose de 2,2 mg/kg a une action sur la croissance. Cette dose est même aussi efficace que 11 mg.

Enfin, dans des expériences rapportées par BEESON (1950), les taux de 5,5 à 22 mg/kg n'ont donné aucun résultat.

Des études systématiques ont été effectuées à Purdue (BEESON, 1951 *b*), avec des porcs sevrés à l'engrais. On utilisa les taux de 0,2,2,5,5,11 mg/kg de ration totale. Les résultats montrent que le taux nécessaire pour obtenir la croissance maxima est de 11 mg/kg, le taux de 22 mg ne donnant pas de meilleurs résultats pour la croissance ou l'indice de consommation.

Poulets : 2 mg/kg (MC GINNIS, 1951 *b*).

Dindonneaux : 8 à 10 mg/kg est un taux convenable (MC GINNIS, 1951).

Le taux de 10 mg/kg donne de bons résultats chez les volailles (BERG, 1951).

Terramycine

Porcs : 3 mg/kg ont une action sur la croissance (BROWN et LUTHER, 1950). WALLACE et al. (1951 *b*) ont utilisé 44 mg/kg avec succès.

Volailles : 10 mg/kg (BERG, 1951).

Poulets : 2 mg/kg (MC GINNIS, 1951 *b*).

Dindonneaux : 5 mg/kg sont aussi efficaces que 25 (MC GINNIS, 1951).

Veaux : La Terramycine s'est révélée inefficace jusqu'à 12 semaines, elle a provoqué au contraire une baisse de croissance entre 6 et 12 semaines, après une distribution pendant les six premières semaines. Taux non précisés (MURDOCK, 1951).

Bacitracine

Porcs : 11 mg/kg (TERRILL et al., 1951) ; 44 mg/kg (WALLACE et al., 1951 *a* et *b*).

Volailles : 10 mg/kg (BERG, 1951).

Poulets : 5 mg/kg (MC GINNIS, 1951 *a* et *b*) ; 5 à 11 mg/kg (PLONSKY, 1951).

Néomycine

Porcs : 11 mg/kg ont provoqué une légère augmentation de croissance (BECKER et al., 1951).

Au contraire, 22 mg/kg n'ont pas d'action sur la croissance (LUECKE et al., 1950 *b*). A cette dose, cet antibiotique a même un effet nocif très net (LUECKE et al., 1951), (LUECKE, 1950 *b*).

Chloromycétine

Porcs : 44 mg/kg n'ont pas amélioré la croissance (WALLACE et al., 1951 *b*) ; 27,5 mg/kg augmentent la croissance (CARPENTER, 1949 *a*) ; 11 mg/kg provoquent une légère augmentation de croissance (BECKER et al., 1951).

Poulets : 100 mg/kg ont légèrement amélioré la croissance (WHITEHILL et al., 1950).

Dindonneaux : 25 mg/kg ne donnent aucun résultat (BRANION, 1951).

En conclusion, d'après BIRD (1950), les doses normales d'emploi des antibiotiques sont de l'ordre de 10 mg/kg.

A. P. F.

Les doses généralement utilisées varient de 0,10 à 0,50 p. 100 de la ration.

Dans des expériences précises que nous ne développerons pas, mais auxquelles on peut se référer, on a utilisé pour les *porcs* les doses suivantes :

0,05 p. 100 de 2 suppléments d'A. P. F. contenant :

l'un, 33 mg de Pénicilline,

l'autre, 66 mg de Streptomycine par g (LASLEY, 1950 *a*).

0,10 p. 100 d'un A. P. F. produit par MERCK et

0,50 p. 100 d'un A. P. F. produit par LEDERLE (BRIGGS et BEESON, 1950).

0,20 à 0,50 p. 100 d'A. P. F. produit par fermentation microbienne (LEPLEY, CATRON et al., 1949).

0,35 p. 100 d'A. P. F. produit par fermentation et contenant 6 mg d'Auréomycine par g (LUECKE, 1950 *b*).

0,50 à 1 p. 100 d'A. P. F. sec contenant 2,6 à 3,1 mg d'Auréomycine/kg (CUNHA, BURNSIDE et al., 1950 *c*).

1,1 à 2,2 p. 100 d'A. P. F. sec contenant :

8,4 à 8,8 mg d'Auréomycine par g.

4,4 γ de vitamine B12 par g (CUNHA et al., 1950 *c*).

1 et 3 p. 100 de 2 A. P. F. préparés par fermentation de l'Auréomycine et contenant par g :

3 et 6 mg d'Auréomycine,

4 γ de vitamine B12 (EDWARDS, CUNHA et al., 1950).

En résumé, la teneur des A. P. F. est en général mille fois plus élevée en Auréomycine qu'en vitamine B12. On peut retenir comme ordre de grandeur, le chiffre de :

5 mg d'Auréomycine,

5 γ de vitamine B12 par g d'A. P. F.

En utilisant un tel A. P. F. aux doses moyennes de 0,10 et 0,50 p. 100 de la ration, on obtient des teneurs en Auréomycine (5 et 25 mg/kg) qui concordent avec les chiffres précédemment présentés pour cet antibiotique.

g) Danger des antibiotiques

Quand l'emploi des antibiotiques commença à se répandre, différents auteurs mirent les utilisateurs en garde contre le danger qu'il y avait à employer des substances sur lesquelles on était alors si peu renseigné. CRAVENS (1950) conseillait la prudence, surtout en ce qui concerne la durée du traitement.

On peut envisager plusieurs formes du danger qu'ils peuvent présenter :

— une *toxicité* consécutive à l'emploi de doses excessives.

de la part des microorganismes, si l'on admet l'hypothèse de leur intervention dans le processus d'action des antibiotiques :

— une *accoutumance*, par un mécanisme inconnu,

— le *développement de souches résistantes*, ce qui entraînerait chez tous les animaux (et pas seulement chez ceux traités), l'inefficacité des antibiotiques, non seulement en alimentation, mais en thérapeutique ;

de la part l'animal :

— si l'on admet une action directe des antibiotiques sur la nutrition, une *accoutumance* par un mécanisme également inconnu,

— d'une façon générale, du fait de la disparition d'un certain nombre de microorganismes habituellement présents, un *état de moindre résistance* pourrait se manifester chez l'individu ou chez la descendance, la sélection sur la « rusticité » étant devenue plus difficile (MC VICAR, 1950).

Examinons ces différents points en détail.

1° EXCÈS D'ANTIBIOTIQUES.

Le danger de l'utilisation accidentelle de taux élevés d'antibiotiques n'est guère à craindre. Des expériences rapportées par BIRD (1950) ont été entreprises à Beltsville avec des taux de Streptomycine et d'Auréomycine atteignant respectivement 200 et 250 mg voire 500 mg/kg. Il n'y eut aucun effet toxique. De même, CATRON (1952), à la Station d'Iowa, obtint de très bons résultats en distribuant à des porcs, depuis le sevrage jusqu'au poids de 45 kg, la dose de 1 100 mg d'un mélange d'antibiotiques par kg de ration.

D'ailleurs, CATRON (1952), BOHSTEDT (1950), STOKSTAD (1950) et JUKES (1950), entre autres, remarquent que les doses normalement employées en alimentation représentent seulement 1/20^e, 1/50^e, 1/100^e même, de celles utilisées en thérapeutique. Cependant, après avoir distribué de grandes quantités d'antibiotiques (40 et 200 mg/kg) à des poulets en croissance, on a noté, d'après BOHSTEDT (1950), que la suppression brusque de leur administration provoquait un arrêt de la croissance et un état de santé déclinant. Ces animaux, au bout de quelque temps, étaient moins développés que ceux qui n'avaient jamais reçu d'antibiotiques. Il semble que le retrait des antibiotiques laisse l'animal sans défense contre les nouvelles attaques des bactéries. Certains auteurs, rapporte BOHSTEDT, pensent également qu'un taux élevé d'antibiotiques

peut réduire la flore bactérienne synthétisant certaines vitamines, jusqu'à créer une avitaminose.

Par ailleurs, bien que les recherches ne soient pas complètes sur ce point, il semble, d'après BIRD (1950) que les antibiotiques absorbés dans les aliments ne puissent s'accumuler en quantités notables dans les tissus. Leur action se situe au niveau du tractus digestif. La Streptomycine, en particulier, est difficilement absorbée au niveau de l'intestin. La Bacitracine, nous l'avons vu, grâce à un poids moléculaire élevé et à une molécule de dimensions importantes, a un faible taux d'absorption, ce qui la rend avantageuse en alimentation du bétail et des volailles (PLONSKY, 1951). Si l'Auréomycine et la Pénicilline, par contre, sont vite absorbées, elles sont également métabolisées et excrétées rapidement, à tel point que leur utilisation en médecine a posé le problème de leur maintien dans le sang et les tissus des malades à des taux suffisamment élevés pour être efficaces. (BIRD-1850).

Enfin, BROWN et LUTHER (1950) ont montré que la Pénicilline perd rapidement son activité dans les mélanges d'aliments à haute teneur en humidité.

2° RÉSISTANCE DES BACTÉRIES.

D'après STOKSTAD (1950), on a posé la question de savoir si l'utilisation continue de l'Auréomycine pour la nutrition ne produirait pas des lignées de bactéries résistantes. A la Station expérimentale du Texas, un A. P. F. d'Auréomycine a été distribué pendant toute une année à des poulets élevés sur un plancher, dans les conditions pratiques de l'élevage. Les augmentations de croissance produites par l'A. P. F. furent aussi nettes à la fin de l'expérience qu'à son début. Ceci indique qu'aucune lignée résistante de microorganismes ne s'est développée, qui aurait diminué la réponse de croissance produite par l'Auréomycine.

D'après JUKES (1950), ce résultat n'est pas inattendu, car aucun organisme auréomycino-résistant n'a encore été décrit.

D'après l'*Agricultural Research Council* (1952), si le danger de voir se développer des lignées de bactéries auréomycino-résistantes est virtuellement inexistant, il n'en va pas du tout de même pour la Pénicilline, et cette possibilité ne peut être ignorée.

Concluons, avec les réserves qui s'imposent, que *jusqu'à présent*, on n'a pas remarqué de restrictions de cet ordre à l'action des antibiotiques sur les bactéries mais qu'il n'y aurait rien de surprenant à ce que ce phénomène soit observé un jour.

Notons enfin que, dans la double hypothèse où :

— la consommation d'antibiotiques présenterait des inconvénients pour l'organisme,

— les antibiotiques ingérés par l'animal s'accumuleraient dans certains tissus tels que les muscles et le foie,

le danger de l'utilisation des antibiotiques pour l'alimentation animale n'épargnerait pas l'homme lui-même, puisqu'à son tour il en consommerait dans la viande des animaux traités aux antibiotiques. Retenons cependant qu'aucune preuve sérieuse ne peut être apportée à l'appui de ces deux hypothèses et que, s'il y a risque de voir se créer des souches résistantes, le très large emploi des antibiotiques en thérapeutique rend quelque peu vaines les précautions que l'on peut prendre sur le seul terrain de l'alimentation animale.

h) Coût des antibiotiques. Rentabilité de leur emploi

On peut se procurer en France des suppléments « Auréomycine B12 » contenant au minimum :

4 g d'Auréomycine,

et 4 mg de vitamine B12 par kg,

au prix approximatif de 600 f. le kg (novembre 1951). L'inclusion d'un tel produit à 0,25 ou 0,50 p. 100 dans la ration augmente son prix de 1,50 f à 3 f par kg.

Aux Etats-Unis, d'après STOKSTAD et JUKES (1950 *a*) les suppléments d'Auréomycine coûtaient en 1950, 30 à 40 cents la livre, et ils pouvaient être inclus dans la ration au taux de 5 lb. par tonne U. S. D'après BOHSTEDT (1950), un supplément mixte d'Auréomycine coûtait, en 1950 également, 50 cents par lb. On pouvait l'inclure à la dose de 0,5 lb. pour 100 lb. ou même 5 lb. par tonne.

En prenant le prix moyen de 40 cents par livre et la dose moyenne de 5 lb. de supplément par tonne U. S. d'aliment, on obtient le prix de revient suivant :

2,20 dollars par 1 000 kg de ration

ou 0,22 cents par kg de ration

soit, aux cours actuels, moins de 1 f par kg de ration.

Sur des animaux en bonne santé, l'emploi des antibiotiques peut améliorer la rentabilité de l'engraissement, par l'augmentation de la vitesse de croissance et par la diminution de l'indice de consommation.

L'augmentation de la vitesse de croissance présente deux avantages ; elle permet :

— de réduire l'importance de la main-d'œuvre par le raccourcissement de la durée d'engraissement,

— de vendre les animaux plus tôt sur le marché, ce qui présente un intérêt aux U. S. A. (HANSON et al., 1951-ROBISON, 1951), mais non en France.

Cependant, nous verrons plus loin qu'elle s'accompagne souvent d'un accroissement relatif des tissus adipeux qui déprécie la carcasse.

La diminution de l'indice de consommation est généralement assez faible, et ROBISON (1951) note qu'elle permet à peine de couvrir les frais supplémentaires provenant de l'achat des antibiotiques.

Par contre, sur les animaux de santé précaire que l'on rencontre dans

tous les élevages et dont l'exploitation déficitaire alourdit considérablement les charges, l'emploi des antibiotiques paraît nettement rentable. En effet, la sagesse conseillerait souvent de supprimer ces animaux qui, généralement, ont été sevrés dans de très mauvaises conditions, et, dans la mesure où l'usage des antibiotiques permet d'en faire des sujets normaux, le bénéfice immédiat de l'opération peut être représenté par la nouvelle valeur qu'ils ont acquise.

C'est sur ce point, nous semble-t-il, que des recherches sont susceptibles d'apporter des résultats immédiatement utilisables pour les praticiens.

(à suivre).