



CENTRE OF EXPERTISE

ANTIMICROBIAL CONSUMPTION AND RESISTANCE IN ANIMALS

AVIS

**RETRAIT DU MARCHÉ DE L'OXYDE DE ZINC EN
PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE DE SEVRAGE DES
PORCELETS**

-

**ALTERNATIVES À L'OXYDE DE ZINC ET AUX
ANTIBIOTIQUES EN PRÉVENTION DE LA
DIARRHÉE DE SEVRAGE DES PORCELETS**

L'asbl AMCRA a pour objectif de se profiler en tant que centre de connaissance fédéral pour tout ce qui concerne l'utilisation et les résistances aux antibiotiques chez les animaux. La mission de l'AMCRA consiste à collecter et à analyser toutes les données relatives à l'usage des antibiotiques et aux résistances bactériennes en médecine vétérinaire en Belgique. L'AMCRA désire fonctionner de manière neutre et objective par la communication, la sensibilisation et le conseil, afin de préserver la santé humaine, la santé animale et le bien-être des animaux, et d'atteindre une politique durable de l'antibiothérapie en Belgique. L'asbl AMCRA est opérationnelle depuis le 2 janvier 2012 et formule notamment des avis visant à parvenir à une réduction rationnelle de la consommation d'antibiotiques vétérinaires en Belgique.

L'AMCRA est soutenue et financée par les partenaires suivants :

- Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire (AFSCA)
- Agence fédérale pour les médicaments et les produits de santé (AFMPS)
- Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC)
- Association générale de l'industrie du médicament (pharma.be)
- Agrofront : 'Boerenbond' (BB), 'Algemeen Boerensyndicaat' (ABS) et la 'Fédération Wallonne de l'Agriculture' (FWA)
- Association professionnelle des fabricants d'aliments composés pour animaux (BFA)
- Vlaamse dierenartsenvereniging (VDV)
- Faculté de médecine vétérinaire, Université de Gand (UGent)

Le *Committee for Veterinary Medicinal Products* (CVMP) a estimé, dans un avis unanimement accepté, que le rapport risques/bénéfices globaux de l'usage de l'oxyde de zinc en prévention de la diarrhée de sevrage, était négatif. A la suite de cet avis l'AMCRA a convoqué un groupe de travail afin de rédiger un avis bénéficiant d'un large soutien, sur la période de retrait du marché de l'oxyde de zinc et sur les alternatives à l'oxyde de zinc et aux antibiotiques en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets. L'avis ci-dessous a été conclu dans le groupe de travail et a été approuvé par le Conseil d'administration du 22/02/2018.

RÉSUMÉ

Sur base d'une Décision d'exécution du 26 juin 2017, tous les Etats membres de l'Union Européenne, dont la Belgique, sont obligés de retirer dans un délai de maximum 5 ans toutes les autorisations pour les médicaments vétérinaires contenant de « l'oxyde de zinc », administrés sous forme orale aux animaux producteurs de denrées alimentaires (au plus tard le 26/06/2022). Cette décision de la Commission européenne a été prise après que le *Committee for Veterinary Medicinal Products* (CVMP) a estimé, dans un avis unanimement accepté, que le rapport risques/bénéfices globaux de tels médicaments vétérinaires était négatif. Dans ce contexte, le groupe de travail estime unanimement qu'une période de transition est indispensable et doit permettre d'optimiser le recours aux alternatives pour l'oxyde de zinc et les antibiotiques, par exemple les vaccins, par les éleveurs et les vétérinaires. Le groupe de travail propose ainsi de continuer à utiliser les stocks d'oxyde de zinc jusqu'à la fin 2020 au plus tard. Vu que l'autorisation du Gutral® 1000 mg/g, le seul médicament vétérinaire autorisé en Belgique contenant de l'oxyde de zinc, prendra fin le 18/09/2019, cela implique que les stocks d'oxyde de zinc pourraient être encore utilisés pendant 1 an, 3 mois et 12 jours, ce qui est jusqu'à la fin de 2020. L'éleveur et son vétérinaire de guidance devront examiner dans l'exploitation quelles mesures peuvent être mises en place pour abandonner l'usage de l'oxyde de zinc. L'application d'une politique de contrôle efficace de la diarrhée de sevrage repose dans la pratique sur une combinaison de mesures préventives. Pendant la période de transition la consommation totale de ZnO et de colistine sera suivie dans les élevages belges; et mesurée à partir de la consommation totale de ZnO et de colistine, la BD₁₀₀ moyenne et le nombre d'exploitations utilisant le ZnO et la colistine.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	3
Table des matières	4
Contexte	6
Arrêté d'exécution de la Commission européenne du 26.06.2017	6
Médicaments à usage vétérinaire contenant de l'oxyde de zinc autorisés en Belgique	6
Objectifs.....	6
Objectif I. informations historiques disponibles concernant l'impact environnemental du zinc	7
Ecotoxicité de l'oxyde de zinc: situation actuelle.....	7
Impact environnemental du zinc.....	7
Mesures belges de compensation de l'écotoxicité = la « convention zinc »	9
Objectif II. Déterminer une période de retrait du marché de l'oxyde de zinc en prévention de la diarrhée de sevrage	10
Médicaments vétérinaires en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets.....	10
Zinc à doses pharmacologiques (2000-2500 ppm).....	10
Antibiotiques ayant pour indication « la prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets »	12
Impact potentiel de la fin de l'autorisation des médicaments à usage vétérinaire à base d'oxyde de zinc en Belgique après le 18/09/2019	15
Recommandation européenne.....	15
Convention relative aux antibiotiques	16
Propositions en vue de retirer du marché l'oxyde zinc en prévention de la diarrhée de sevrage	16
Option I. Retrait immédiat de L'AMM de Gutral	16
Option II. Permettre l'usage actuel jusqu'à la date limite fixée par la Commission, à savoir le 26/06/2022	17
Option III. Permettre l'usage actuel jusqu'au terme de l'autorisation du Gutral® le 18/09/2019.....	1
Suivi de l'usage d'oxyde de zinc et de colistine dans les élevages porcins en Belgique	1
Objectif III. Proposer des alternatives à l'oxyde de zinc et aux antibiotiques en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets provoquée par l'entérotogène <i>Escherichia coli</i>	2
Contexte	2
Prévention de la diarrhée de sevrage	3
Âge au sevrage.....	3
Vaccination	4
Régime alimentaire	4
Prébiotiques	7

Probiotiques	8
Anticorps grâce à l'ajout de plasma sanguin ou de jaune d'œuf déshydraté	9
Enzymes.....	1
Eau de boisson.....	1
Eau de boisson acidifiée	1
Hébergement.....	2
Biosécurité et hygiène	2
Génétique	2
Conclusions.....	1
Références.....	2
Membres du groupe de travail.....	6
Annexe 1 : Résultats du plan d'échantillonnage annuel réalisé par la BFA, mesurant la teneur en zinc des aliments pour porcs à l'engrais (> 23 kg).....	7

CONTEXTE

ARRÊTÉ D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION EUROPÉENNE DU 26.06.2017

La Commission européenne a publié le 26 juin 2017 une Décision d'exécution obligeant tous les États membres de l'Union européenne à retirer dans un délai de maximum 5 ans toutes les autorisations pour les médicaments vétérinaires contenant de « l'oxyde de zinc », administrés sous forme orale aux animaux producteurs de denrées alimentaires (au plus tard le 26/06/2022). Cette décision de la Commission européenne a été prise après que le *Committee for Veterinary Medicinal Products* (CVMP) a estimé, dans un avis unanimement accepté, que le rapport risques/bénéfices globaux de tels médicaments vétérinaires était négatif.

MÉDICAMENTS À USAGE VÉTÉRINAIRE CONTENANT DE L'OXYDE DE ZINC AUTORISÉS EN BELGIQUE

En Belgique, actuellement un seul médicament à usage vétérinaire comportant de l'oxyde de zinc est autorisé : le Gotal® 1000 mg/g. Sa commercialisation est autorisée jusqu'au 18/09/2019. Et à moins que son autorisation ne soit prolongée, il n'y aura après cette date plus aucun médicament vétérinaire à base d'oxyde de zinc qui sera autorisé sur le sol belge.

OBJECTIFS

L'objectif de l'avis est triple :

- 1) Décrire les informations historiques disponibles concernant l'impact environnemental du zinc ;
- 2) Déterminer une période de retrait du marché de l'oxyde de zinc en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets ;
- 3) Proposer des alternatives à l'oxyde de zinc et aux antibiotiques en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets provoquée par l'entérotoxigène *Escherichia coli*.

OBJECTIF I. INFORMATIONS HISTORIQUES DISPONIBLES CONCERNANT L'IMPACT ENVIRONNEMENTAL DU ZINC

ECOTOXICITÉ DE L'OXYDE DE ZINC: SITUATION ACTUELLE

Le CVMP a estimé, dans un avis unanimement accepté, que le rapport risques/bénéfices globaux des médicaments vétérinaires à base d'oxyde de zinc est négatif. L'avis AMCRA relatif à « *L'usage d'oxyde de zinc (ZnO) chez les porcelets sevrés en Belgique en prévention de la diarrhée de sevrage* » (2012) ne traite que partiellement l'aspect d'écotoxicité du zinc. Plusieurs travaux, dont un Mémoire 3^e cycle réalisé à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, avaient déjà étudié cet aspect d'écotoxicité des médicaments vétérinaires à base de l'oxyde de zinc (Vandaele, 2004). Depuis 2012, plusieurs autres études abordant l'impact du zinc sur l'environnement ont entre-temps été publiées (ANSES, 2013). Le zinc est un métal lourd, non soluble dans l'eau et qui s'accumule dans le sol.

Sur la base de ces constats, la Commission européenne a décidé d'obliger les États membres de l'Union européenne à retirer dans un délai de maximum 5 ans toutes les autorisations pour les médicaments à usage vétérinaire contenant de « l'oxyde de zinc » et administrés sous forme orale aux animaux producteurs de denrées alimentaires (au plus tard le 26/06/2022, Décision d'exécution du 26/06/2017).

La Commission européenne a également décidé de réduire la concentration maximale totale en zinc, comme additif, dans les aliments pour les porcs en phase d'engraissement (>23 kg), de 150 ppm à 120 ppm à partir du 6 juillet 2016 (Décision d'exécution UE 2016/1095). Cette décision est basée sur un rapport de l'EFSA relatif à l'écotoxicité du zinc et la recommandation d'une réduction potentielle des concentrations maximales en zinc dans les aliments pour animaux (2014).

IMPACT ENVIRONNEMENTAL DU ZINC

En raison des propriétés physiques et chimiques du zinc (non-volatile et non-dégradable), un apport continu entraîne une augmentation progressive de la concentration en zinc de la couche supérieure du sol, finalement suivie d'un niveau accru dans les autres compartiments de l'environnement (sol, eau et sédiments). L'impact

sur l'environnement du zinc est dépendant de sa disponibilité biologique dans les différents compartiments. Les principaux facteurs concernant sa disponibilité biologique (et l'écotoxicité) sont la composition du sol et la nature du sol, ainsi que le « vieillissement » (le temps pendant lequel le zinc est ajouté au sol). Par exemple, un sol contaminé il y a longtemps présente une toxicité moindre qu'un sol contaminé récemment. En Belgique, et certainement en Flandre, la charge environnementale en zinc a augmentée pendant des décennies, en raison principalement de la pollution industrielle et d'autre part par les matières fécales provenant de l'élevage intensif. La composition du sol est cruciale en ce qui concerne le drainage vers les eaux de surface, les sédiments ou la diffusion dans les eaux souterraines. **En Flandre, les sols sont majoritairement acides et sablonneux, ce qui favorise le ruissellement vers les eaux de surface et les sédiments.** Bak et al. (2015) ont collecté au Danemark des données sur une période de 28 ans suite à la contamination par du lisier porcin. Elles révèlent que l'usage de lisier a mené à une hausse significative des concentrations en zinc dans le sol, surtout au cours de la dernière période de suivi des mesures (1998-2014). Dans 45 % des échantillons, les « concentrations sans effet » ont été dépassées. **Dans les sols sablonneux, les « concentrations sans effet » ont été dépassées dans 66 % des cas.** Les auteurs en ont conclu que l'usage actuel du zinc dans la production porcine au Danemark peut mener à un écoulement du zinc des champs contaminés par du lisier porcin vers les compartiments aqueux, à des concentrations qui pourraient constituer un risque pour les espèces animales aquatiques. L'étude danoise de Bak et al. (2015) a été complétée par des suggestions de l'Université d'Aarhus (Aarhus, 2015) et par un rapport du bureau d'études, SEGES, du Ministère danois (SEGES, 2016). Ces études démontrent, entre autres, que dans 45% des échantillons de sol le niveau maximum de zinc autorisé par l'Agence du médicament au Danemark est dépassé.

Des régions spécifiques d'Europe, dont la Flandre, ont déjà été signalées dans une étude préliminaire destinée à l'EFSA, et réalisée par Monteiro et al. (2010), comme devant faire l'objet d'une étude en raison de la fragilité des sols sablonneux bien drainés et partant des simulations des concentrations en zinc dans le sol qui résultent dans un impact plus grand sur le milieu.

Bien que l'impact environnemental du zinc dépende notamment de l'intensité de l'élevage, des concentrations en zinc déjà présentes et des caractéristiques du sol, le CVMP a jugé l'usage de prémélanges à

Avis de l'AMCRA "Retrait du marché de l'oxyde de zinc – Alternatives à l'oxyde de zinc et aux antibiotiques en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets"

base d'oxyde de zinc comme risqué, quel que soit le modèle ou les quantités utilisées. L'apport continu de lisier des animaux traités en élevage intensif entraîne en effet une augmentation progressive de la concentration en zinc dans la couche supérieure du sol, suivie d'un niveau élevé dans les autres compartiments de l'environnement et enfin d'un dépassement des concentrations admissibles dans tous les compartiments (CVMP, 2017).

MESURES BELGES DE COMPENSATION DE L'ÉCOTOXICITÉ = LA « CONVENTION ZINC »

L'écotoxicité du zinc est le principal argument du CVMP dans son avis négatif concernant l'usage du ZnO. La « Convention zinc », signée par l'Association professionnelle des fabricants d'aliments composés (APFACA) et les ministres de l'époque, Mesdames Laruelle et Onkelinx, limite la concentration maximale totale en zinc (comme additif) dans les aliments pour les porcs en phase d'engraissement (> 23 kg) à 110 mg par kilo d'aliment. Cette concentration est moindre que la norme Européenne maximale de les autres États européens qui ont appliqué la norme européenne maximale de 150 mg par kilo d'aliment jusqu'au 14/08/2016 et de 120 mg par kilo d'aliments depuis le 15/08/2016.

L'Annexe I reprend les résultats du plan d'échantillonnage annuel, réalisé par l'APFACA et mesurant la teneur en zinc dans les aliments d'engraissement pour les porcs à l'engrais (> 23 kg). De manière résumée, on peut constater que la concentration totale réelle en zinc dans les aliments pour porcs en phase d'engraissement s'élève en moyenne à 100 ppm (mesures 2014 et 2017). C'est 10 ppm de moins que la concentration maximale de 110 ppm fixée dans la Convention. Une extrapolation des données du premier semestre 2017 de l'usage du ZnO dans les prémélanges médicamenteux pour porcelets donne un rejet de zinc dans l'environnement, à travers le lisier, de 48 394,4 kg. Sur la base de la production d'aliments pour porcs à l'engrais (> 23 kg) en 2016, il peut être établi qu'une réduction de la concentration moyenne de zinc de 120 à 100 ppm (à partir des résultats du plan d'échantillonnage) a permis de compenser un rejet de 52 215,1 kg de zinc. Cette compensation est donc supérieure aux émissions de zinc liées à l'usage des prémélanges médicamenteux à base d'oxyde de zinc.

Avis de l'AMCRA "Retrait du marché de l'oxyde de zinc – Alternatives à l'oxyde de zinc et aux antibiotiques en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets"

Grâce à la « Convention Zinc », la quantité de zinc rejetée dans l'environnement en Belgique à la suite d'un usage thérapeutique ne va pas augmenter globalement. Ceci n'évite évidemment pas l'augmentation progressive du zinc dans les différents compartiments et de l'impact environnemental que génère l'apport continu et l'accumulation qui en découle (ANSES, 2013).

OBJECTIF II. DÉTERMINER UNE PÉRIODE DE RETRAIT DU MARCHÉ DE L'OXYDE DE ZINC EN PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE DE SEVRAGE

MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES EN PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE DE SEVRAGE DES PORCELETS

ZINC À DOSES PHARMACOLOGIQUES (2000-2500 PPM)

L'usage de prémélanges médicamenteux à base d'oxyde de zinc (2900-3100 ppm) dans les aliments pour porcelets durant les 2 semaines qui suivent le sevrage a été autorisé en Belgique à partir du 1^{er} septembre 2013 pour prévenir la diarrhée de sevrage. Chaque année, les chiffres des ventes de médicaments à usage vétérinaire contenant des antibiotiques ainsi que la quantité de prémix médicamenteux sont rapportés respectivement par les grossistes-distributeurs et par les firmes d'aliments à l'Agence Fédérale pour les Médicaments et les Produits de Santé (AFMPS). Ces chiffres nationaux permettent aussi de suivre l'usage de l'oxyde de zinc en Belgique depuis son autorisation en septembre 2013 (Tableau 1) (BelVet-SAC, 2016). Sur cette base, pour les 4 derniers mois de l'année 2013, une vente de 8075 kg (de substance active), via les données rapportées par la vente de médicaments à base d'oxyde de zinc, a été enregistrée. En 2014 et 2015, la consommation enregistrée s'élève respectivement à 81 964 et 87 199 kg. En 2016, une baisse de l'usage de l'oxyde de zinc a été observée, avec 74 388 kg d'oxyde de zinc vendus.

Depuis mars 2017, l'usage de l'oxyde de zinc est enregistré via le système national de collecte des données Sanitel-MED. Entre mars et septembre 2017, 23 397 kg de ZnO ont été enregistrés pour l'ensemble des élevages porcins en Belgique. Une extrapolation de ces 7 mois d'enregistrement révèle une vente totale de 40 109 kg pour l'année 2017, soit une baisse de 46,1 % par rapport à l'année 2016. L'usage d'oxyde de zinc exprimé en « nombre de jours de traitement à base d'oxyde de zinc sur 100 jours », soit la valeur BD₁₀₀, s'élève

en moyenne à 34,2 sur la période de mars à septembre. Le nombre d'exploitations qui ont utilisé de l'oxyde de zinc entre mars et septembre 2017 s'élevait en moyenne à 358, sur un total de 1600 exploitations dans lesquelles des porcelets sevrés étaient présents. Une baisse du nombre d'utilisateurs a été observée entre mars et septembre, avec respectivement 429 et 294 exploitations qui ont utilisé du ZnO durant ces mois-là (Figure 1). Cette baisse du nombre d'utilisateurs s'accompagne d'une baisse de la quantité d'oxyde de zinc utilisée, exprimée en kilogrammes (Figure 2). Le Registre AB permet également de suivre le nombre d'exploitations qui utilisent du ZnO depuis janvier 2016 (début de l'enregistrement obligatoire). Le nombre d'utilisateurs présente également une tendance légèrement à la baisse entre janvier 2016 et juin 2017 (Figure 1).

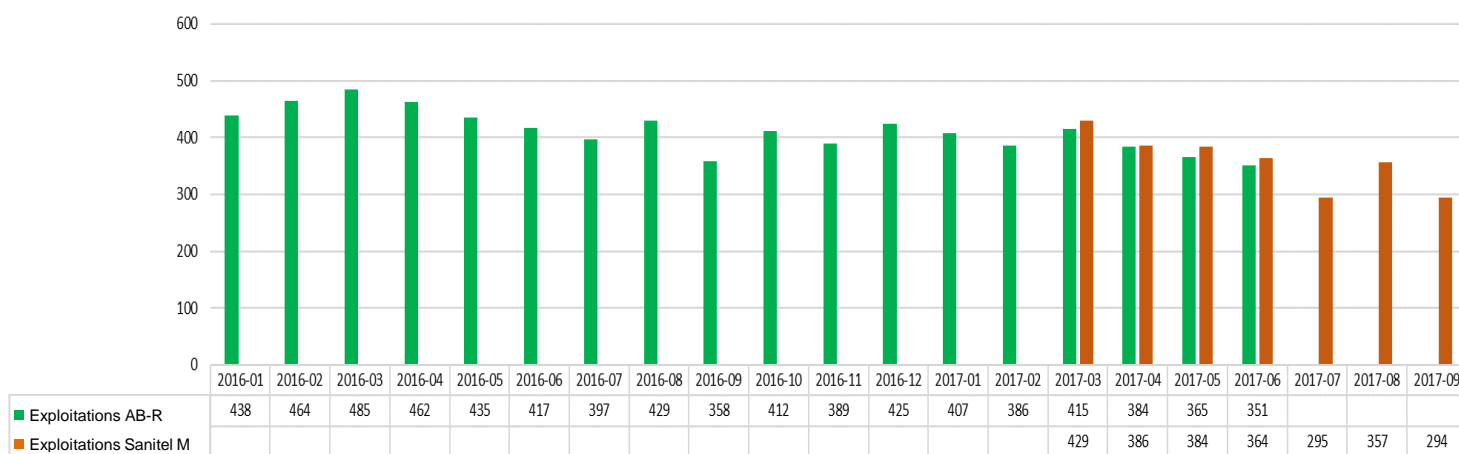


Figure 1. Nombre d'exploitations qui ont utilisé de l'oxyde de zinc entre janvier 2016 et septembre 2017 selon AB Registre et entre mars et septembre 2017 selon Sanitel-Med.

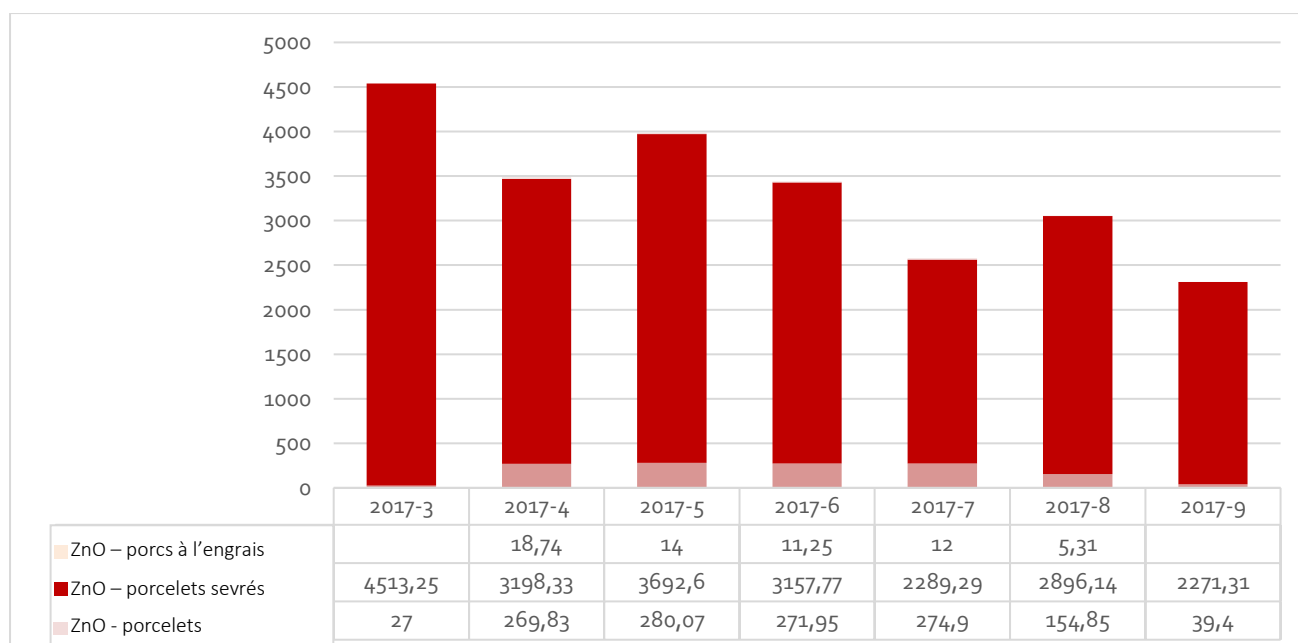


Figure 2. Nombre de kilogrammes d'oxyde de zinc (ZnO) utilisés en Belgique pour les porcs, de mars à septembre 2017, par catégorie d'animaux et enregistrés dans Sanitel-MED.

ANTIBIOTIQUES AYANT POUR INDICATION « LA PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE DE SEVRAGE DES PORCELETS »

Avant l'autorisation accordée pour les médicaments à base d'oxyde de zinc, ce sont essentiellement des antibiotiques qui étaient utilisés pour prévenir ou pour traiter la diarrhée de sevrage des porcelets. Dans ce cadre, il a été constaté qu'une part importante de l'usage préventif des antibiotiques lors de l'élevage en groupe des porcs à l'engraissement servait à contrôler la diarrhée de sevrage des porcelets (Callens et al., 2012). Pour ce faire, c'est essentiellement la colistine qui était utilisée, via les aliments et l'eau d'abreuvement. La colistine a fortement gagné en importance en médecine humaine ces dernières années. Elle est en effet considérée comme un des derniers recours dans le traitement des infections par des agents tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter* multirésistants et des *Enterobacteriaceae* productrices de carbapénémase. Par ailleurs, en 2015, une résistance à développement horizontal a été observée sur des bactéries de l'homme, des animaux producteurs de denrées alimentaires et de la viande. En Belgique aussi, cette forme de résistance à la colistine a été retrouvée chez des bactéries *Escherichia coli* et *Salmonella* spp. issues d'animaux et de viande (Callens et al., 2016). En 2016, l'EMA, lors de l'observation d'une résistance à la colistine transmissible chez des plasmides, a formulé des recommandations supplémentaires pour les États membres de l'UE, en vue de limiter la colistine à maximum 5,0 et 1,0 mg par kg de biomasse, respectivement

Avis de l'AMCRA "Retrait du marché de l'oxyde de zinc – Alternatives à l'oxyde de zinc et aux antibiotiques en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets"

pour les gros consommateurs et les consommateurs modérés de l'Union européenne (EMA, 2016).

L'Organisation mondiale de la santé, sur la base de nouvelles constatations et de l'importance de la colistine pour la santé publique, a également classé celle-ci comme antibiotique d'importance critique ayant la plus haute priorité (OMS, 2017). Ces recommandations internationales n'ont pas encore été reprises dans la réglementation ou dans la législation belge, ce qui pourrait impliquer une restriction ou un usage sous conditions de la colistine en Belgique. Les chiffres nationaux de vente des antibiotiques vétérinaires en Belgique permettent de suivre l'usage de la colistine (BelVet-SAC, 2016). La Belgique a utilisé en 2016 un total de 2,03 mg de colistine par kg de biomasse, soit une baisse de 57,1 % par rapport à 2012 (4,73 mg de colistine par kg de biomasse). Pour les prémélanges médicamenteux à base de colistine, une baisse de 80,3 % a pu être observée pendant cette même période. Cela indique une diminution claire de l'usage de la colistine après l'autorisation de l'usage de l'oxyde de zinc à doses pharmacologiques en septembre 2013 (Tableau 1).

Tableau 1. Évolution de l'usage de l'oxyde de zinc en kilos depuis son autorisation le 1er septembre 2013 et usage de la colistine en mg par kg de biomasse (total et aliments médicamenteux) parmi les animaux en Belgique entre 2011 et 2016 (BelVet-SAC).

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Oxyde de zinc (kg)	-	-	8075 ^a	81 964	87 199	74 388
Colistine total (mg/kg)	4,46	4,73	3,88	2,73	2,25	2,03
Colistine aliments médicamenteux (mg/kg)	1,17	1,26	0,98	0,47	0,33	0,23

^a L'usage de l'oxyde de zinc à des concentrations thérapeutiques en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets est autorisé depuis le 1^{er} septembre 2013.

La Belgique se positionne donc actuellement comme un utilisateur modéré de la colistine, mais elle devra tendre dans les prochaines années vers une consommation de maximum 1,0 mg par kg de biomasse, ce qui implique d'encore diviser par deux la consommation. Des efforts seront nécessaires pour réduire de moitié la consommation actuelle.

Depuis mars 2017, l'usage de la colistine peut également être suivi grâce à son enregistrement obligatoire dans Sanitel-MED. Le nombre d'exploitations qui ont utilisé de la colistine en post-sevrage a légèrement baissé entre mars et septembre 2017, passant de 410 à 311 utilisateurs (en moyenne 352 exploitations sur une

période de 7 mois (Figure 3). Cela se traduit par une baisse de la quantité de colistine consommée entre mars et septembre 2017 (Figure 4).

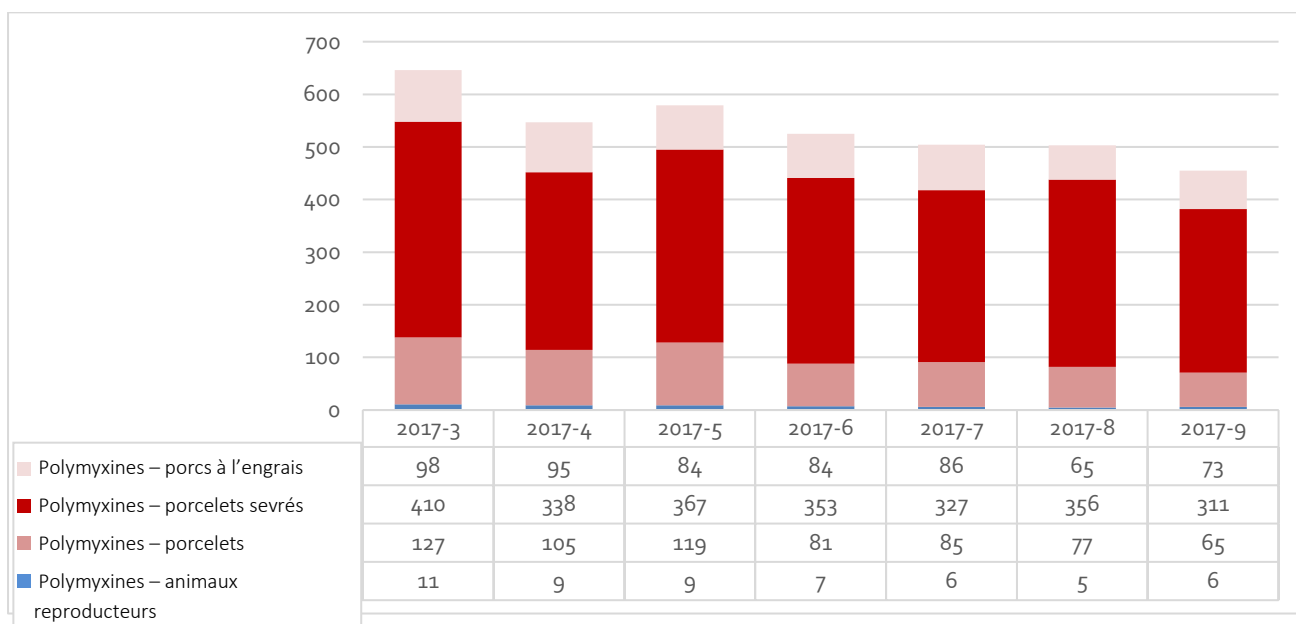


Figure 3. Nombre d'exploitations ayant utilisé de la colistine en Belgique pour les porcs entre mars et septembre 2017, enregistrement issu de Sanitel-MED.

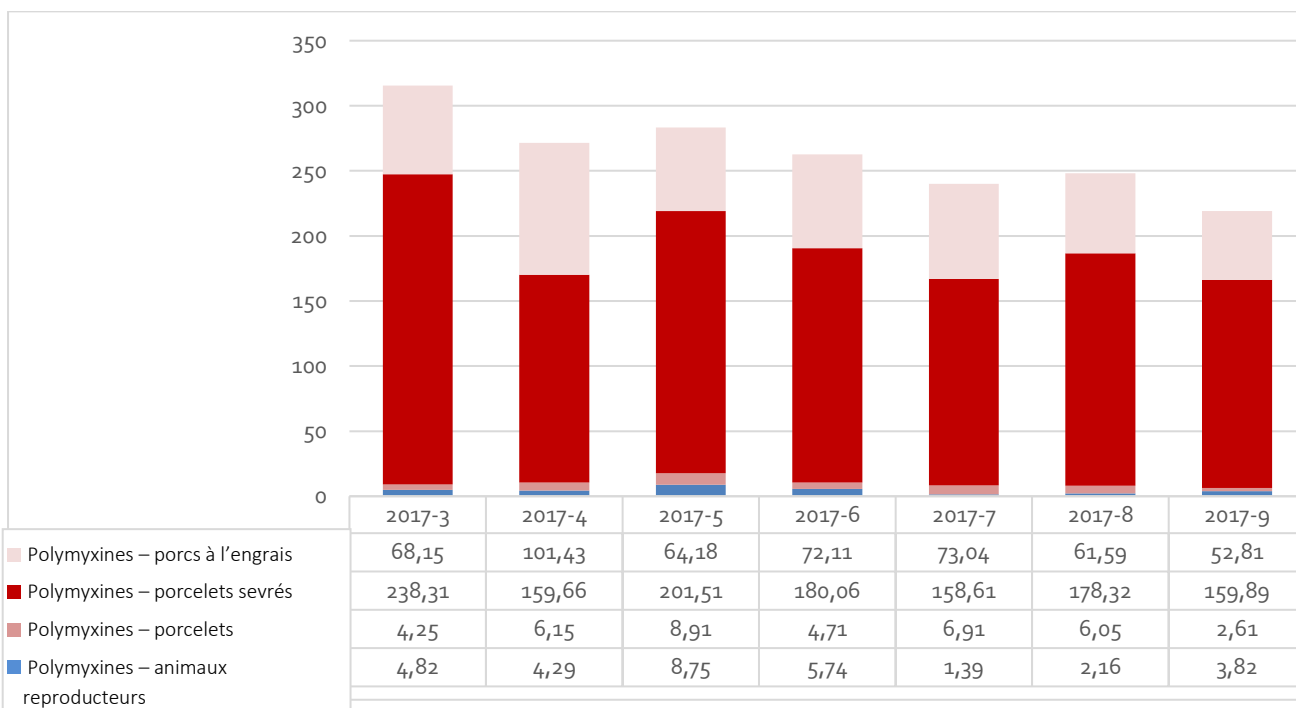


Figure 4. Nombre de kilogrammes de colistine utilisés en Belgique pour les porcs, de mars à septembre 2017, par catégorie animale et enregistrés dans Sanitel-MED.

Le groupe de travail a formulé les remarques suivantes au sujet des données d'usage de la colistine et de l'oxyde de zinc chez les porcs en Belgique :

Avis de l'AMCRA "Retrait du marché de l'oxyde de zinc – Alternatives à l'oxyde de zinc et aux antibiotiques en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets"

- Un nombre conséquent d'élevages de porcs utilisent de l'oxyde de zinc (358 exploitations) ou de la colistine (352 exploitations) pour prévenir ou traiter les infections à *E. coli* chez les porcelets sevrés.
- Une baisse de l'usage de l'oxyde de zinc depuis son autorisation, combinée à une baisse de l'usage de la colistine entre 2012 et 2016, indique que les éleveurs de porcs belges appliquent déjà des alternatives à l'usage de la colistine et de l'oxyde de zinc pour prévenir et/ou traiter les infections à *E. coli* chez les porcelets sevrés.

IMPACT POTENTIEL DE LA FIN DE L'AUTORISATION DES MÉDICAMENTS À USAGE VÉTÉRINAIRE À BASE D'OXYDE DE ZINC EN BELGIQUE APRÈS LE 18/09/2019

RECOMMANDATION EUROPÉENNE

Plusieurs membres du groupe de travail estiment que la fin de la disponibilité de l'oxyde de zinc pour un usage vétérinaire pourrait avoir comme corollaire une augmentation de l'usage des antibiotiques pour traiter les infections à *E. coli* après le sevrage des porcelets. On redoute en particulier une hausse de la consommation de colistine, l'antibiotique idéal pour ce type de problème (pathologie, complication, ...). On entre ainsi en conflit avec la situation actuelle, où le CVMP recommande une réduction de l'usage de la colistine à maximum 1,0 mg par kg de biomasse pour les utilisateurs modérés de l'Union européenne. Plusieurs membres du groupe de travail craignent également qu'une interdiction trop rapide de l'usage du ZnO ne complique davantage la réalisation des objectifs du CVMP.

L'UPV, par contre, estime que les mesures recommandées par le CVMP au sujet de l'emploi de la colistine sont suffisantes pour en réduire son emploi. Mais de plus, il faut laisser au médecin vétérinaire la possibilité d'encore avoir accès à la colistine. Selon l'UPV, la disponibilité d'un vaccin (voir le chapitre « Alternatives ») sur le marché belge, ayant pour indication « la protection des porcelets de plus de 18 jours contre la diarrhée de sevrage provoquée par *E. coli* » serait un outil efficace pour limiter l'usage des antibiotiques et des médicaments vétérinaires à base de ZnO. Le vaccin est composé de 2 souches vivantes (O8:K87/O141:K94) avec les facteurs de virulence F4 et F18. Une étude à grande échelle menée au Benelux a permis d'observer des souches ETEC F4+ ou F18+ dans 83,3 % des cas de diarrhée de sevrage (Vangroenweghe et Luppi, 2017).

CONVENTION RELATIVE AUX ANTIBIOTIQUES

Les autorités fédérales et tous les partenaires du secteur concernés par l'utilisation des antibiotiques ont signé le 30 juin 2016 une convention relative à la réduction de la consommation d'antibiotiques dans le secteur animal (Convention relative aux antibiotiques, 2016). Le chapitre II de cette convention évoque 3 objectifs de réduction, dont le 1^{er} et le 3^e sont importants pour le présent avis. Une augmentation brutale de l'usage d'antibiotiques, pour traiter les infections à *E. coli* après le sevrage des porcelets pourrait interférer avec :

(1) la diminution de 50 % de l'usage des antibiotiques à concrétiser d'ici la fin 2020 (objectif de réduction 1) et

(2) la diminution de 50 % de l'usage des aliments médicamenteux à base d'antibiotiques (objectif de réduction 3)¹. Entre 2011 et 2016, une baisse de 20 % de la consommation d'antibiotiques vétérinaires a été enregistrée, et de 38,2 % pour les aliments médicamenteux à base d'antibiotiques. Cela signifie qu'il faudra encore diminuer de 30 % la consommation d'antibiotiques entre 2017 et 2020, et en particulier encore une réduction de 11,8 % des aliments médicamenteux à base d'antibiotiques durant la dernière année précédant l'échéance fixée dans l'objectif (2017) ; et ce sans que n'advienne une nouvelle augmentation d'emploi d'antibiotiques durant ces dernières années.

PROPOSITIONS EN VUE DE RETIRER DU MARCHÉ L'OXYDE ZINC EN PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE DE SEVRAGE

Le groupe de travail a imaginé différentes possibilités pour le retrait du marché des médicaments vétérinaires à base d'oxyde de zinc en prévention de la diarrhée de sevrage. Elles vont d'un arrêt immédiat (solution la plus stricte) à un retrait lors de la date ultime, telle que fixée dans l'arrêt d'exécution de l'Union européenne (26/06/2022 – solution la moins stricte).

OPTION I. RETRAIT IMMÉDIAT DE L'AMM DE GUTAL

Selon cette option, on procède à un arrêt immédiat de l'usage de l'oxyde de zinc en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets. Comme indiqué précédemment, une part conséquente des élevages porcins belges

¹ Les objectifs de réduction se basent sur l'année de référence 2011.

Avis de l'AMCRA "Retrait du marché de l'oxyde de zinc – Alternatives à l'oxyde de zinc et aux antibiotiques en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets"

utilisent de l'oxyde de zinc ou de la colistine pour prévenir ou traiter respectivement les infections à *E. coli*. La baisse constatée de l'usage de ces deux substances actives indique que les éleveurs appliquent déjà des alternatives, aux antibiotiques (dont principalement la colistine) et à l'oxyde de zinc pour ce type d'indications. Mais en raison de leur bonne efficacité, oxyde de zinc et colistine sont encore largement utilisés. Les alternatives disponibles actuellement (voir plus loin) et autres que les vaccins, sont moins efficaces/probantes que l'oxyde de zinc et la colistine et les autres antibiotiques, de sorte que leur application immédiate à grande échelle n'est pas jugée possible. Plusieurs membres du groupe de travail estiment qu'un arrêt immédiat de l'usage de l'oxyde de zinc n'est pas réaliste sans courir le risque réel de faire augmenter la consommation d'antibiotiques, et en particulier de la colistine.

OPTION II. PERMETTRE L'USAGE ACTUEL JUSQU'À LA DATE LIMITE FIXÉE PAR LA COMMISSION, À SAVOIR LE 26/06/2022

Comme le CVMP estime de manière unanime que le rapport risques/ bénéfices globaux des médicaments vétérinaires à base d'oxyde de zinc est négatif, le groupe de travail a pris en compte le fait qu'il est peu probable que l'autorisation d'usage du Gutal® soit prolongée en Belgique. Cette autorisation prendra fin le 18/09/2019. Par ailleurs, cette option implique que le ZnO serait utilisé sur une période totale de 9 ans et 10 mois. Or, dans son avis relatif à « *L'usage d'oxyde de zinc (ZnO) chez les porcelets sevrés en Belgique, en prévention de la diarrhée de sevrage* » (2012), l'AMCRA a qualifié l'usage du ZnO de mesure temporaire. Le groupe de travail estime qu'une attitude davantage proactive doit être possible à propos du recours aux alternatives aux médicaments à base de ZnO et aux antibiotiques dans le secteur porcin.

Le groupe de travail est d'avis que les options I et II ne peuvent pas être retenues pour les raisons évoquées ci-dessus. Une période adéquate de retrait du marché peut offrir une solution aux problèmes rencontrés avec les options précitées.

1 OPTION III. PERMETTRE L'USAGE ACTUEL JUSQU'AU TERME DE L'AUTORISATION DU GUTAL® LE
2 18/09/2019

3 Une période de transition doit permettre d'optimiser le recours aux alternatives par les éleveurs et les
4 vétérinaires. On évitera ainsi une hausse soudaine de l'usage des antibiotiques. En premier lieu, on peut tenir
5 compte de l'autorisation du Gutal® 1000 mg/g, actuellement le seul médicament vétérinaire autorisé en
6 Belgique contenant de l'oxyde de zinc. Sa commercialisation est autorisée jusqu'au 18/09/2019.

7 Le groupe de travail propose, après l'expiration de l'autorisation du Gutal® 1000 mg/g, de continuer à utiliser
8 les stocks d'oxyde de zinc jusqu'à la fin 2020 au plus tard.

9 *ÉPUISER LES STOCKS CONFORMÉMENT AUX OBJECTIFS 2020, JUSQU'AU 31/12/2020*

10 Épuiser les stocks jusqu'au 31/12/2020 coïnciderait avec la date butoir des objectifs de réduction de la
11 convention relative aux antibiotiques, qui visent une baisse de 50 % de l'usage des antibiotiques. Une période
12 transitoire d'usage de l'oxyde de zinc jusqu'au 31/12/2020 permettrait d'optimiser la mise en place des
13 alternatives par les éleveurs et les vétérinaires, et préviendrait une interférence avec l'objectif de réduction
14 de 50 % d'ici la fin 2020.

15 Cette option se traduirait en Belgique par un arrêt de l'usage des médicaments vétérinaires à base de ZnO 18
16 mois plus tôt que l'échéance fixée par la Commission européenne, à savoir le 31/12/2020 plutôt que le
17 26/06/2022. En outre, le groupe de travail souligne que la Belgique a déjà pris des mesures depuis le 1^{er}
18 septembre 2013 pour compenser l'augmentation des rejets de zinc dans l'environnement (voir ci-dessus). La
19 BFA (membre du groupe de travail) s'engage également à maintenir la « Convention zinc », décrite ci-dessus,
20 tant que l'usage médical du ZnO sera permis (31/12/2020).

21 SUIVI DE L'USAGE D'OXYDE DE ZINC ET DE COLISTINE DANS LES ÉLEVAGES PORCINS EN 22 BELGIQUE

23 Pour prévenir toute attitude alarmiste au moment du retrait du marché des médicaments vétérinaires à base
24 de ZnO, empêchant les éleveurs et les vétérinaires de chercher activement des alternatives, la consommation
25 totale de ZnO et de colistine sera suivie dans les élevages belges. La consommation totale de ZnO et de

26 colistine, la BD₁₀₀ moyenne et le nombre d'exploitations utilisant le ZnO et la colistine seront enregistrés. Par
27 ailleurs, AMCRA communiquera en détail sur la période de retrait convenue et sur les alternatives disponibles
28 permettant d'encourager au mieux la transition vers un sevrage sans ZnO et sans antibiotiques.

29 **OBJECTIF III. PROPOSER DES ALTERNATIVES À L'OXYDE DE ZINC ET AUX** 30 **ANTIBIOTIQUES EN PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE DE SEVRAGE DES PORCELETS** 31 **PROVOQUÉE PAR L'ENTÉROTOXINOÈNE *ESCHERICHIA COLI***

32 **CONTEXTE**

33 La diarrhée de sevrage est une affection endémique qui touche pratiquement tous les élevages porcins, de
34 manière plus ou moins prononcée. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle ayant des causes infectieuses et
35 non-infectieuses. La principale cause infectieuse est la colonisation de l'intestin grêle par l'entérotoxinogène
36 *E. coli* (EPEC), qui est pathogène suite à la présence des facteurs de virulence fimbriae et entérotoxines F4 ou
37 F18ac. Les rotavirus peuvent jouer un rôle accessoire dans le développement de la diarrhée de sevrage en cas
38 d'infections croisées avec EPEC (Melin et al., 2004). Mais les infections avec d'autres pathogènes bactériens
39 (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella*), viraux et parasitaires peuvent également y
40 participer (Katsuda et al., 2006). Par ailleurs, des facteurs de stress sont associés au sevrage, comme
41 l'éloignement précoce des porcelets de leur mère, le regroupement des porcelets, la suppression de
42 l'immunité lactogène, le changement de régime (composition des aliments et ingestion d'aliments moindre)
43 et la ventilation et l'environnement de la porcherie, les évolutions morphologiques au niveau de l'épithélium
44 intestinal, les prédispositions à l'adhésion et à la colonisation d'EPEC au niveau de l'épithélium de l'intestin
45 grêle (Luppi, 2017; Rhouma et al., 2017). Après colonisation, des entérotoxines sont produites et libérées dans
46 le lumen de l'intestin grêle et provoquent la diarrhée (Luppi et al., 2017).

47 En raison des effets négatifs de la diarrhée de sevrage sur la santé, le bien-être animal et les paramètres
48 zootechniques, ainsi que de son impact économique, le besoin de prendre des mesures préventives contre la
49 diarrhée de sevrage est crucial. L'usage systématique d'antibiotiques pour aborder la problématique de la
50 diarrhée de sevrage n'est pas une solution durable en raison du développement, de la sélection et de la
51 diffusion des résistances. L'usage médicamenteux d'oxyde de zinc est également compromis en raison des

52 facteurs décrits précédemment. Les alternatives actuelles aux antibiotiques et à l'oxyde de zinc sont encore
53 jugées variables entre les élevages et entre les groupes d'une même exploitation (Rhouma et al., 2017). Ceci
54 est peut-être imputable à la nature complexe et multifactorielle de la pathologie, où des variations dans la
55 gestion et l'hébergement peuvent également influencer l'apparition des symptômes cliniques dans le cadre
56 d'une infection avec ETEC. L'application d'une politique de contrôle efficace de la diarrhée de sevrage repose
57 dans la mise en place d'une combinaison de mesures préventives. Celles-ci ne peuvent pas être standardisées
58 et appliquées à tous les élevages avec une garantie de succès. De manière globale, elles reposent d'une part
59 sur la limitation du stress pendant et après le sevrage et d'autre part sur le renforcement de la résistance du
60 système gastro-intestinal des porcelets.

61 PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE DE SEVRAGE

62 ÂGE AU SEVRAGE

63 Un sevrage trop précoce est décrit comme étant l'un des principaux facteurs prédisposant à la diarrhée de
64 sevrage. Le sevrage s'accompagne d'une perte de l'immunité lactogène. Le sevrage des porcelets entraîne la
65 disparition de l'immunoglobuline A (IgA), qui apporte via le lait une protection passive pendant la maternité
66 et qui est considérée à ce moment comme étant l'immunoglobuline la plus importante pour la protection
67 contre les ETEC (Heo et al., 2013). L'immunité des muqueuses du système gastro-intestinal, ainsi que le
68 système enzymatique pour la digestion des nutriments, ne sont pas encore suffisamment développés (Coffey
69 en Cromwell, 2001). La perte de l'immunité maternelle combinée à un système immunitaire sous-développé
70 provoquent une sensibilité accrue à *E. coli* et donc au développement de la diarrhée de sevrage (Heo et al.,
71 2013). La législation européenne prône un âge minimal au sevrage de 4 semaines, mais un sevrage à partir de
72 3 semaines est permis si des facilités spécifiquement réservées aux porcelets sevrés sont prévues au sein de
73 l'exploitation. **Pour les raisons précitées, il est recommandé de ne pas sevrer les porcelets avant l'âge de 26-**
74 **28 jours** (Madec et al., 1998; Main et al., 2004). Un système immunitaire gastro-intestinal et un système
75 enzymatique mieux développés, une plus longue période d'adaptation au changement durant la période avec
76 la mère (voir plus loin) et une meilleure ingestion alimentaire directement après le sevrage induisent une

77 meilleure croissance et une résistance accrue aux infections. Des porcelets sevrés trop tôt (entre 21 et 26
78 jours) sont également moins dynamiques et moins intéressés par leur environnement (Worobec et al., 1999).
79 En Belgique, environ la moitié des exploitations appliquent une « conduite en bandes ». Dans certaines de ces
80 exploitations, les porcelets sont sevrés à 3 semaines. Dans la conduite « à la semaine », les porcelets sont
81 sevrés entre l'âge de 3 et 4 semaines. Dans l'étude de Postma et al. (2016), une association claire a été
82 constatée entre l'âge au sevrage et l'usage des antibiotiques chez les porcs, dans le sens où les porcelets sevrés
83 à un âge de moins de 24 jours avaient besoin d'une quantité significativement plus importante d'antibiotiques
84 que les animaux sevrés à un âge plus avancé.

85 VACCINATION

86 Étant donné que les ETEC ne provoquent pas de maladie systémique, ne sont pas invasifs et se manifestent
87 localement au niveau de l'intestin grêle, il est nécessaire d'avoir un vaccin qui stimule l'immunité active des
88 muqueuses (Melkebeek et al., 2013). La réponse immunitaire mucoale devra, à l'aide des anticorps,
89 empêcher l'adhésion et la colonisation des ETEC, notamment les fimbriae F4 et F18 (Fairbrother et al., 2005).
90 Ces anticorps sont essentiellement des IgM et des IgA qui sont actifs au niveau de la muqueuse (Van den
91 Broeck et al., 1999). Une autre manière de rendre les ETEC inoffensifs consiste à neutraliser les entérotoxines,
92 ce qui se fait à l'aide des anticorps. Pour favoriser la production d'anticorps contre les entérotoxines, une
93 forme non-toxique des entérotoxines LT et STa non-immunogènes pourrait être ajoutée au vaccin (Ofek et al.,
94 1990; Haesebrouck et al., 2004). En Belgique, 3 vaccins sont actuellement autorisés pour la prévention de la
95 diarrhée de sevrage des porcelets. Ils annoncent une diarrhée moins prononcée à la suite d'une colibacillose.
96 Un des trois vaccins est composé de 2 souches vivantes (O8:K87/O141:K94) avec les facteurs de virulence F4
97 en F18. Une étude à grande échelle menée au Benelux a permis d'observer des souches ETEC F4+ ou F18+
98 dans 83.3% des cas de diarrhée de sevrage (Vangroenweghe et Luppi, 2017). Ceci permet un outil efficace
99 contre la diarrhée de sevrage.

100 RÉGIME ALIMENTAIRE

101 Les changements alimentaires caractérisés par un **passage soudain du lait à des aliments solides**, en
102 combinaison avec une **ingestion d'aliments réduite durant les premiers jours suivant le sevrage et une**

103 **activité enzymatique insuffisante chez les plus jeunes porcelets**, ont un impact majeur sur l'intégrité de
104 l'épithélium intestinal, qui sert de barrière protectrice (Campbell et al., 2013). Les facteurs précités, combinés
105 aux microbiotes présents, influencent la longueur des villosités et la profondeur des cryptes. Il s'ensuit une
106 atrophie des villosités, une élongation des cryptes et une inflammation, de sorte que la capacité d'absorption,
107 la sécrétion des électrolytes et l'activité enzymatique s'en trouvent impactées (McCracken et al., 1999). La
108 digestion des nutriments et l'absorption de l'eau sont influencées négativement. L'intégrité réduite de
109 l'épithélium intestinal enflammé crée un environnement idéal pour l'adhésion des ETEC à la paroi de l'intestin
110 grêle et leur colonisation de l'intestin. Un régime alimentaire adapté peut contribuer à une affection moindre
111 de l'intégrité de l'épithélium intestinal et à une moindre présence de substances alimentaires disponibles pour
112 les ETEC, ce qui entravera leur prolifération (McCracken et al., 1999).

113 La consommation *d'aliments humides au lieu d'aliments secs* influence positivement la longueur des villosités.
114 Les animaux mangeraient en effet davantage/plus rapidement des aliments humides, avec à la clé une
115 absorption énergétique accrue. *Les bouillies* ont pour avantage, face aux aliments humides, le fait que la
116 teneur en matières sèches se rapproche du lait maternel et leur composition suffit pour couvrir les besoins en
117 nutriments et en eau des porcelets, de sorte que l'ingestion de bouillies suffit à apaiser les sentiments de faim
118 et de soif des porcelets. Une absorption énergétique suffisante est essentielle pour couvrir les besoins
119 d'énergie métabolisable pour l'activité de l'animal, pour assurer une prise de poids quotidienne, pour prévenir
120 une atrophie importante des villosités et, de manière globale, pour rendre les porcelets moins sensibles aux
121 maladies. L'absorption alimentaire durant les premiers jours suivant le sevrage varie fortement entre les loges,
122 mais aussi entre les porcelets d'une même loge. Durant la première semaine, une alimentation rationnée
123 (max. 3 kg par porcelet) entraînerait une digestion plus rapide et plus efficace. Un rationnement strict des
124 porcelets est toutefois déconseillé pour les raisons précitées. Un rationnement alimentaire protégerait surtout
125 les animaux en croissance rapide contre les apparitions cliniques de diarrhée liée aux ETEC (Maes, 2017).

126 Autres aspects qui peuvent influencer la prise d'aliments dans les premiers jours suivant le sevrage :

127 - De 7 à 14 jours, proposer des aliments faciles à digérer dans la loge maternelle

- 128 - Débuter les aliments de sevrage dans la loge maternelle à partir de la 3^e semaine suivant la naissance
- 129 (4 à 7 jours avant sevrage), pour que les porcelets allaités puissent s'habituer au changement
- 130 imminent
- 131 - Proposer des *aliments frais*
- 132 - Veiller au *goût* des aliments
- 133 - Fournir les aliments *aussi souvent que possible* (5 à 6 fois par jour)
- 134 - Proposer un *nombre suffisant de points d'alimentation* qui soient aisément accessibles et visibles de
- 135 tous les porcelets. Cela favorise l'allélomimétisme, ce qui signifie qu'un porcelet qui mange incite les
- 136 autres porcelets à manger également
- 137 - *Éclairer* suffisamment les points de nourriture
- 138 - *Éviter les obstacles physiques* qui entravent l'accès aux mangeoires (Maes, 2017)

139 La *composition des aliments* est par ailleurs d'une grande importance. Quelques jours après le sevrage,

140 l'activité de l'amylase, de la lipase et de la chymotrypsine a baissé (Maes, 2017). Au cours de la 2^e semaine,

141 l'activité de l'amylase et de la chymotrypsine progresse à nouveau, mais celle de la lipase beaucoup moins.

142 L'énergie post-sevrage provient donc essentiellement de l'amidon (au lieu des graisses) (Coffey et Cromwell,

143 2011). Les aliments de sevrage doivent contenir des *protéines aisément digestibles en quantité limitée*,

144 associées à des *fibres insolubles*. Un substrat indigeste favorise la croissance des bactéries indésirables et

145 accroît le risque d'adhésion et de colonisation des ETEC (Heo et al., 2013). Des aliments digestes sont donc

146 essentiels étant donné qu'une digestion rapide limite une digestion microbienne. Parmi les sources de

147 protéines aisément digestibles, les *protéines animales* (petit lait, farine de poisson, etc.) seront préférées aux

148 protéines végétales (soja, pois) (Dreau et al., 1994; Salgado, 2002). Ces dernières entravent en effet la

149 digestion et l'activité des enzymes. L'ajoute d'*acides aminés essentiels* compense les faibles quantités de

150 protéines présentes dans les aliments (Heo et al., 2013). Une *teneur restreinte en minéraux et en protéines*

151 *aisément digestibles* réduit également la valeur d'acidification des aliments (Maes et al., 2017). Chez les jeunes

152 porcelets, il faut moins de temps pour que le contenu de l'estomac devienne suffisamment acide (pH < 3,5),

153 de sorte que les bactéries indésirables ont moins la possibilité de se multiplier. Les substances qui peuvent
154 endommager la paroi intestinale, comme les lectines des graines de soja, sont à éviter.

155 *Les fibres insolubles ou les hydrates de carbone* réduisent le délai de rétention des aliments dans le système
156 gastro-intestinal et empêchent la prolifération des pathogènes tels que les ETEC. Il en découle un risque réduit
157 de diarrhée de sevrage et une excrétion moindre d'ETEC (Knudsen, 1997). Le son d'orge contient par exemple
158 des polysaccharides insolubles qui ne sont pas issus de l'amidon (Non-starch polysaccharides, NSP). Ces NSP
159 empêchent le développement d'une diarrhée après une infection à *E. coli* chez les porcelets sevrés.

160 Les aliments de sevrage ne peuvent être administrés que durant une *période limitée* et doivent être
161 progressivement remplacés, après 10 à 14 jours, par des aliments pour porcelets, afin de couvrir les besoins
162 nutritionnels des porcelets à croissance rapide (Maes, 2017).

163 *Les vitamines E et les acides gras n-3* peuvent influencer positivement les réactions inflammatoires, mais leur
164 effet ne serait que limité. Ces substances ont un effet antioxydant, de sorte que les radicaux libres libérés lors
165 d'une infection sont moins susceptibles d'endommager la membrane des cellules intestinales et des cellules
166 immunitaires, ainsi que l'endothélium vasculaire.

167 PRÉBIOTIQUES

168 *Les prébiotiques* sont pour l'hôte des composants alimentaires non-digestibles qui permettent des
169 transformations spécifiques dans la composition de la microflore. Les *fructo-oligosaccharides (FOS)*, les
170 *transgalacto-oligosaccharides (TOS)*, les *inulines* et les *polysaccharides insolubles qui ne sont pas issus de*
171 *l'amidon (Non-starch polysaccharides, NSP)* sont des exemples de prébiotiques (Slavin, 2013). Leurs effets sont
172 encore méconnus mais, globalement, il est affirmé que les prébiotiques entraînent une prolifération des
173 bonnes bactéries, comme les bifidobactéries ou les lactobacilles, selon le type utilisé (Allen et al., 2013;
174 Callaway et al., 2008). Une augmentation des bonnes bactéries favorise également la production d'acides
175 organiques et d'acides gras volatils. Certains prébiotiques, comme les *mannan-oligosaccharides (MOS)*,
176 pourraient neutraliser les récepteurs des bactéries pathogènes au niveau de l'épithélium intestinal
177 (Huyghebaert et al., 2011). La compétition pour les lieux de fixation sur l'épithélium intestinal entrave la
178 croissance des pathogènes. Les prébiotiques peuvent réduire la réaction inflammatoire en présence de

179 pathogènes (Patterson, 2005). C'est probablement la conséquence d'une diminution des matières pro-
180 inflammatoires (Slavin, 2013). Les différences entre études concernant l'efficacité des prébiotiques peuvent
181 être imputables à des différences dans la conduite de l'étude, comme l'âge au sevrage, le dosage des
182 prébiotiques, l'aliment de base utilisé ou un type de bactérie différent.

183 PROBIOTIQUES

Remarque importante

L'emploi des probiotiques est règlementé en Europe selon qu'ils sont considérés comme matières premières (Règlement Européen des matières premières en nutrition animale (CE 767/2009) ou comme additifs alimentaires (Règlement Européen des additifs en nutrition animale (CE 1831/2003). Il est important avant de considérer l'emploi de ces produits de s'assurer qu'ils soient autorisés et/ou conformes aux exigences réglementaires européennes.

L'emploi des probiotiques n'est pas sans danger et peut amener aussi de la résistance bactérienne. En Europe il faut, par exemple, que ces organismes soient classés par l'EFSA comme « QPS » (Qualified Presumed Safe).

184 *Les probiotiques* sont des organismes bénéfiques (levures, lactobacilles) qui sont ajoutés aux aliments pour
185 stimuler l'immunité de l'hôte et opérer une transformation du microbiote intestinal avec un excès de micro-
186 organismes bienfaisants (Gismondo et al., 1999). En formant une barrière de bonnes bactéries à hauteur de
187 l'épithélium intestinal, la paroi intestinale peut être protégée et l'adhésion et la prolifération des ETEC sont
188 inhibées. Les probiotiques acidifient le milieu en produisant des acides gras à chaîne courte (acide lactique,
189 acétique, ...). Ils empêchent ainsi la prolifération de certaines bactéries pathogènes qui préfèrent un milieu
190 alcalin (colibacilles, *Salmonella*, ...). L'acidification renforce aussi l'activité de certaines enzymes digestives. Les
191 probiotiques peuvent en outre produire des substances antimicrobiennes, comme les bactériocines, ou
192 inhiber la production de toxines bactériennes (Callaway et al., 2008).
193 Comme avec les prébiotiques, les études font état de résultats divergents concernant l'efficacité de ces
194 probiotiques. Les recherches doivent se poursuivre pour optimiser leur application. Par exemple, les
195 probiotiques ne peuvent produire leurs effets que s'ils parviennent au bon endroit (intestin grêle ou cæcum).

196 Ils doivent aussi être protégés de conditions défavorables (acidité gastrique, température, ...). L'efficacité des
197 probiotiques dépend fortement de la dose utilisée. Par ailleurs, ils doivent être régulièrement ajoutés aux
198 aliments étant donné qu'ils ne sont pas des hôtes permanents du système gastro-intestinal. Il convient
199 également d'être prudent en cas d'administration simultanée de substances à effet bactéricide (comme par
200 exemple: acides, antibiotiques à spectre Gram positif et le ZnO). Des autres substances, comme le peroxyde
201 d'hydrogène, le chlore et les huiles essentielles ne sont pas autorisés comme aliments pour animaux
202 producteurs de denrées alimentaires. Quatre probiotiques sont actuellement autorisés comme additifs
203 zootechniques et plusieurs sont en cours d'autorisation. Ils ont été reconnus comme sûrs et efficaces par
204 l'EFSA pour cette fonction. Deux autres probiotiques sont reconnus ou en phase finale d'autorisation pour un
205 effet simultané sur la truie allaitante et le porcelet.

206 ANTICORPS GRÂCE À L'AJOUT DE PLASMA SANGUIN OU DE JAUNE D'ŒUF DÉSHYDRATÉ

207 Le principe de l'ajout de *plasma sanguin ou de jaune d'œuf déshydraté* repose sur la présence d'anticorps
208 contre les ETEC.

209 Le *plasma sanguin déshydraté* est issu de l'abattage de porcs qui présentent dans leur sang des anticorps
210 contre les ETEC. Son effet précis n'est pas connu. On suppose que l'intestin est protégé contre l'adhésion des
211 pathogènes, comme effet direct des anticorps dans le plasma (Van Dijk et al., 2001). Il réduirait aussi
212 l'inflammation induite par les ETEC. Les porcelets sont ainsi moins sensibles aux infections, notamment aux
213 bactéries F4+ (Adewole et al., 2016). On a également constaté que le plasma sanguin déshydraté augmente la
214 prise d'aliments en raison de son appétence et stimule la croissance (Coffey et Cromwell, 2001; Van Dijk et al.,
215 2001).

216 L'usage d'*anticorps de jaune d'œuf (IgY)* peut atténuer la gravité de la diarrhée, mais des résultats divergents
217 sont rapportés concernant leur effet sur la prévention de la diarrhée de sevrage liée aux ETEC (Fairbrother et
218 al., 2005). Le manque de spécificité des anticorps contre la souche d'ETEC présente dans une exploitation peut
219 expliquer le manque d'efficacité (Fairbrother et al., 2005). Les anticorps sont peut-être également trop peu
220 résistants face à un contenu gastrique acide.

221 ENZYMES

222 Remarque importante

223 Les 'feed grade' enzymes sont considérés comme des additifs dans l'Union européenne. Ces additifs
224 zootechniques doivent disposer d'une autorisation spécifique délivrée en application du règlement (CE)
225 n°1831/2003 relatif aux additifs destinés aux aliments pour animaux.

226 Dans l'industrie avicole, il est usuel que des *enzymes exogènes* soient mélangées aux aliments comme
227 améliorateurs de digestibilité et pour améliorer la production (Partridge, 2001). Leurs mécanismes de
228 fonctionnement potentiels sont la formation d'oligo-saccharides après l'ajoute d'enzymes, qui agissent
229 comme des prébiotiques, et empêchent de l'adhésion des ETEC F4+ au niveau de l'épithélium intestinal
230 (Mynott et al., 1996; Partridge et Tucker, 2000; Pluske et al., 2002). L'ajout d'enzymes pourrait influencer la
231 composition du microbiote intestinal. Elles pourraient jouer un rôle dans la transformation du microbiote
232 intestinal, l'adhésion et la colonisation réduites des bactéries pathogènes et la stimulation de l'immunité de
233 l'hôte. À ce jour, trop peu de recherches ont encore été menées sur l'effet potentiel de ces enzymes sur la
234 prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets que pour pouvoir tirer des conclusions sur leur utilité. Une
235 dizaine de préparation d'enzymes notamment des glucanases, phytase, xylanases sont autorisées comme
236 additifs zootechniques améliorateur de digestibilité pour les porcelets.

237 EAU DE BOISSON

238 *L'eau de boisson* doit être disponible à volonté. Un nombre suffisant d'abreuvoirs doit être prévu, d'accès aisé
239 et au débit suffisant. L'eau de boisson doit être de *bonne qualité* (paramètres chimiques et bactériologiques).

240 EAU DE BOISSON ACIDIFIÉE

241 Remarque importante

242 L'utilisation des acides organiques est réglementée en Europe selon qu'ils sont considérés comme matières
243 premières (Règlement Européen des matières premières en nutrition animale (CE 767/2009).

244 *Dans la littérature il est décrit que les acides organiques* tels que *l'acide formique, l'acide propionique, l'acide*
245 *fumarique, l'acide citrique et l'acide lactique*, diminuent l'excrétion d'*E. coli* hémolytique (De Busser, 2011),

246 réduisent l'apparition de la diarrhée de sevrage liée aux ETEC et favorisent les résultats de croissance des
247 jeunes porcelets (Tsiloyiannis et al., 2001). Ils stimulent également la transformation des pepsinogènes en
248 pepsines dans l'estomac et entraînent donc une activité enzymatique renforcée, avec une meilleure
249 assimilation alimentaire à la clé (Suiryanrayna et Ramana, 2015).

250 HÉBERGEMENT

251 Il est primordial d'optimiser l'environnement de la porcherie. La *zone thermoneutre* des porcelets tout juste
252 sevrés se situe entre 26°C et 28°C. Les refroidissements et les courants d'air doivent être évités (Fairbrother
253 et al., 2012). Idéalement, la *taille du groupe* est limitée (<60-80) afin de restreindre les variations de
254 prestations entre porcelets (Maes, 2017). Il est également préférable, lors du sevrage, de *maintenir les groupes*
255 *d'animaux ensemble*. Un mélange des groupes de porcelets génère du stress et des conflits d'ordre social,
256 induisant des différences d'absorption d'eau et d'aliments (Rhouma et al., 2017).

257 BIOSÉCURITÉ ET HYGIÈNE

258 *L'environnement de la porcherie* est la source de contamination la plus probable des porcelets sevrés. Même
259 si les ETEC ne peuvent jamais être entièrement éliminés, un bon nettoyage et une désinfection correcte
260 doivent contenir la charge infectieuse des ETEC et des autres pathogènes. Ceci est essentiel puisque la maladie
261 ne se déclare que si la charge infectieuse est suffisamment élevée.

262 GÉNÉTIQUE

263 Une autre approche consiste à prévenir la diarrhée à ETEC en élevant des porcelets présentant une résistance
264 aux infections par les ETEC. Ces porcelets ne possèdent pas de points d'adhésion aux bactéries ETEC, à savoir
265 les récepteurs des fimbriae F4 et F18, de sorte qu'elles ne peuvent pas adhérer sur la paroi de l'intestin grêle
266 (Fairbrother et al., 2005). Une sélection de ces animaux empêche toutefois les animaux parents de produire
267 des anticorps, de sorte que leurs descendants ayant des récepteurs F4 et F18 n'acquerront pas d'immunité
268 maternelle et seront donc plus sensibles aux infections post-natales.

270 L'application d'une politique de contrôle efficace de la diarrhée de sevrage repose dans la pratique sur une
271 combinaison de mesures préventives. L'éleveur et son vétérinaire de guidance devront examiner dans
272 l'exploitation quelles mesures peuvent être mises en place pour abandonner l'usage de l'oxyde de zinc et des
273 antibiotiques.

274 **RÉFÉRENCES**

- 275 Adewole D.I., Kim I.H., Nyachoti C.M. 2016. Gut health of pigs: challenge models and response criteria with a
276 critical analysis of the effectiveness of selected feed additives—a review. *Asian Australas J Anim Sci.* 29:909–
277 24.
- 278
- 279 Allen H.K., Levine U.Y., Looft T., Bandrick M., Casey T.A. 2013. Treatment, promotion, commotion: antibiotic
280 alternatives in food-producing animals. *Trends Microbiol.* 21:114–9.
- 281
- 282 ANSES. 2013. Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail. Utilisation de
283 l'oxyde de zinc dans l'alimentation des porcelets au sevrage pour diminuer le recours aux antibiotiques. .
284 <https://www.anses.fr/fr/system/files/ALAN2012sa0067Ra.pdf>
- 285
- 286 Bak J.L., Jensen J., Larsen M.M. 2015. Belysning af kobber- og zinkindholdet I jord. Videnskabelig rapport fra
287 DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi – nr. 159.
- 288
- 289 Callaway T.R., Edrington T.S., Anderson R.C., Harvey R.B., Genovese K.J., Kennedy C.N., et al. 2008. Probiotics,
290 prebiotics and competitive exclusion for prophylaxis against bacterial disease. *Anim Health Res Rev.* 9:217–
291 25.
- 292
- 293 Callens B., Persoons D., Maes D., Laanen M., Postma M., Boyen F., Haesebrouck F., Butaye P., Catry B., Dewulf
294 J. 2012. Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. *Preventive Veterinary
295 Medicine* 106:53-62.
- 296
- 297 Callens B., Haesebrouck F., Dewulf J., Boyen F., Butaye P., Catry B., Wattiau P., De Graef E. 2016. Risico op
298 colistineresistentie neemt toe. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 85, 36-40.
- 299
- 300 Campbell J.M., Crenshaw J.D., Polo J. 2013. The biological stress of early weaned piglets. *J Anim Sci Biotechnol.*
301 4:19.
- 302
- 303 Coffey R. D., Cromwell G. L. 2001. Spray-Dried Animal Plasma in Diets for Weanling Pigs.
304 Kentucky Pork Producers Association News 12, no.37.
- 305
- 306 Commission Européenne : Décision d'exécution du 26 juin 2017 C(2017)4529 final concernant, dans le cadre
307 de l'article 35 de la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil, les autorisations de mise sur
308 le marché des médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc pour administration par voie orale aux
309 espèces productrices d'aliments.
- 310
- 311 CVMP. 2017. Annexe II. Synthèse de l'évaluation scientifique des MV contenant de ZnO à administrer par voie
312 orale aux espèces productrices de denrées alimentaires
313 https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170626136754/anx_136754_fr.pdf
- 314

- 315 De Busser E. V., Dewulf J., De Zutter L., Haesebrouck F., Callens J., Meyns T., Maes W., Maes D. 2011. Effect of
316 administration of organic acids in drinking water on faecal shedding of *E. coli*, performance parameters and
317 health in nursery pigs. *The Veterinary Journal* 188, 184-188.
- 318
- 319 DK Aarhus University corregendum to publication Bak et al 2015 Rettelsesblad_SR159 (3).
320 SEGES alternatives needed to ZnO in pigs 2.2.2016
321 and translations of
- 322 - Letter from SEGES, Centre of knowledge for pig production in Denmark
 - 323 - Aarhus University "Rettersesblad", Nov 2015 New Action Plan shall identify alternatives to Zn
- 324
- 325 Dreau D., Lalles J.P., Philouze-Rome V., Toullec R., Salmon H. 1994. Local and systemic immune responses to
326 soybean protein ingestion in early-weaned pigs. *J Anim Sci.* 72:2090–8.
- 327
- 328 EFSA. European Food Safety Authority. 2014. Scientific Opinion on the potential reduction of the currently
329 authorised maximum zinc content in complete feed. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used
330 in Animal Feed (FEEDAP). *EFSA Journal* 2014; 12 (5):3668
- 331
- 332 Fairbrother J. M., Nadeau E., Gyles C. L. 2005. *Escherichia coli* in postweaning diarrhea in pigs: an
333 update on bacterial types, pathogenesis, and prevention strategies. *Animal Health Research Reviews*
334 6, 17-39.
- 335
- 336 Fairbrother J.M., Gyles C.L. 2012. Colibacillosis. In: Zimmerman J.J., Dunne H.W., editors. *Diseases of swine.*
337 10th ed. Chichester: Wiley-Blackwell;. p. 723–49.
- 338
- 339 Gismondo M.R., Drago L., Lombardi A. 1999. Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora.
340 *International Journal of Antimicrobial Agents* 12, 287-292.
- 341
- 342 Hansen C., Riis A., Bresson S., Hojbjerg O., Jensen B. 2007. Feeding organic acids enhances the barrier function
343 against pathogenic bacteria of the piglet stomach. *Livest Sci.* 108:206–9.
- 344
- 345 Haesebrouck F., Pasmans F., Chiers K., Maes D., Ducatelle R., Decostere A. 2004. Efficacy of
346 vaccines against bacterial diseases in swine: what can we expect? *Veterinary Microbiology* 100, 255-
347 268.
- 348
- 349 Heo J., Opapeju F., Pluske J., Kim J., Hampson D., Nyachoti C. 2013. Gastrointestinal health and function in
350 weaned pigs: a review of feeding strategies to control post-weaning diarrhoea without using in-feed
351 antimicrobial compounds. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 97:207–37.
- 352

- 353 Van Immerseel F. 2011. An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. *Vet*
354 *J.* 187(2):182-8.
- 355
- 356 Katsuda Kohmoto M., Kawashima K., Tsunemitsu H. 2006. Frequency of enteropathogen detection in suckling
357 and weaned pigs with diarrhea in Japan. *J Vet Diagn Invest.* 18:350–4.
- 358
- 359 Knudsen K. E. B. 1997. Carbohydrate and lignin contents of plant materials used in animal feeding.
360 *Animal Feed Science and Technology* 67, 319-338.
- 361
- 362 Madec F., Bridoux N., Bounaix S., Jestin A. 1998. Measurement of digestive disorders in the piglet at weaning
363 and related risk factors. *Prev Vet Med.* 35:53–72.
- 364
- 365 Maes D. 2017. *Bedrijfsdiergeneeskunde varken.*
- 366
- 367 Main R., Dritz S., Tokach M., Goodband R., Nelssen J. 2004. Increasing weaning age improves pig performance
368 in a multisite production system. *J Anim Sci.* 82:1499–507.
- 369
- 370 McCracken B.A., Spurlock M.E., Roos M.A., Zuckermann F.A., Gaskins H.R. 1999. Weaning anorexia may
371 contribute to local inflammation in the piglet small intestine. *J Nutr.* 129:613–9.
- 372
- 373 Melin L., Mattsson S., Katouli M., Wallgren P. 2004. Development of Post-weaning Diarrhoea in
374 Piglets. Relation to Presence of Escherichia coli Strains and Rotavirus. *Journal of Veterinary*
375 *Medicine B* 51, 12-22.
- 376
- 377 Melkebeek V., Goddeeris B. M., Cox E. 2013. ETEC vaccination in pigs. *Veterinary Immunology*
378 *and Immunopathology* 152, 37-42.
- 379
- 380 Monteiro S.C., Lofts S., Boxall A.B.A. SCIENTIFIC / TECHNICAL REPORT submitted to EFSA. Pre-Assessment of
381 Environmental Impact of Zinc and Copper Used in Animal Nutrition. 2010
- 382
- 383 Ofek I., Zafriri D., Goldhar J., Einstein B. I. 1990. Inability of toxin inhibitors to neutralize enhanced
384 toxicity caused by bacteria adherent to tissue culture cells. *Infection and Immunity* 58, 3737-3742.
- 385
- 386 Partridge G. G., Tucker L. 2000. A healthy role for enzymes. *Pig International* 30, 28–31.
- 387
- 388 Patterson J. A. 2005. Prebiotic Feed Additives: Rationale and Use in Pigs. Internetreferentie:
389 <http://www.prairieswine.com/pdf/2450.pdf>
- 390
- 391 Pluske R. J., Pethick D. W., Hopwood D., Hampson D. 2002. Nutritional influences on some major

- 392 entric bacterial diseases of pigs. *Nutrition Research Reviews* 15, 333-371.
- 393
- 394 Postma M., Backhans A. Collineau L., Loesken S., Sjölund M., Belloc C., Emanuelson U., Grosse Beilage E.,
395 Okholm Nielsen E., Stärk K.D.C., Dewulf J. 2016. Evaluation of the relationship between the biosecurity status,
396 production parameters, herd characteristics and antimicrobial usage in farrow-to-finish pig production in four
397 EU countries. *Porcine Health Management* DOI 10.1186/s40813-016-0028-z.
- 398
- 399 Rhouma M., Fairbrother J.M., Beaudry F., Letellier A. 2017. Post-weaning diarrhoea in pigs: risk factors and
400 non-colistin-based control strategies. *Acta Vet Scand (2017) 59:31*
- 401
- 402 Salgado P., Freire J.P.B., Mourato M., Cabral F., Toullec R., Lallès J.P. 2002. Comparative effects of different
403 legume protein sources in weaned piglets: nutrient digestibility, intestinal morphology and digestive enzymes.
404 *Livest Prod Sci.*74:191–202.
- 405
- 406 Slavin J. 2013. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 5:1417–35.
- 407
- 408 Vandaele B. Environmental Risk Assessment (ERA) for ZnO. Case study. Ecole Nationale de Médecine
409 Vétérinaire, Toulouse 2004.
- 410
- 411 Vangroenweghe F. en Luppi A. 2017. Prevalence of virulence factors of *Escherichia coli* isolated from piglets
412 with post-weaning diarrhoea in Belgium and the Netherlands. *ESPHM 2017*.
- 413
- 414 Worobec E. K., Duncan I.J.H., Widowski T.M. 1999. The effects of weaning at 7, 14 and 28 days on piglet
415 behaviour. *Applied Animal Behaviour Science* 62(2):173.182.
- 416
- 417 Suiyanarayna M.V., Ramana J.V. 2015. A review of the effects of dietary organic acids fed to swine. *J Anim Sci*
418 *Biotechnol.* 6:1–11.
- 419
- 420 Tsiloyiannis V. K., Kyriakis S. C., Vlemmas J., Sarris K. 2001. The effect of organic acids on the
421 control of porcine post-weaning diarrhoea. *Research in Veterinary Science* 70, 287-293.
- 422
- 423 Van den Broeck W., Cox E., Goddeeris B. M. 1999. Receptor-dependent immune responses upon
424 oral immunization of pigs F4 fimbrial. *Infection and Immunity* 67, 520-526.
- 425
- 426 Van Dijk A. J., Everts H., Nabuurs M. J. A., Margry R. J. C. F., Beynen A. C. 2001. Growth
427 performance of weanling piglets fed spray-dried animal plasma: a review. *Livestock Production*
428 *Science* 68, 263-274.
- 429
- 430

431

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Bénédicte Callens	<i>AMCRA</i>
Fabiana Dal Pozzo	<i>AMCRA</i>
Jeroen Dewulf	<i>AMCRA/UGent</i>
Frédéric Vangroenweghe	<i>Elanco</i>
Ludo Segers	<i>FRANA</i>
Johan Geryl	<i>FRANA</i>
Dominiek Maes (Voorzitter)	<i>UGent</i>
Frederik Dieryckxvisschers	<i>Vanden Avenne</i>
Martin Fockedey	<i>Bemefa</i>
Yvan Dejaegher	<i>Bemefa</i>
Koen Mintiens	<i>Boerenbond</i>
Bart Vergote	<i>ABS</i>
Josy Arendt	<i>UPV</i>
Bill Vandaele	<i>UPV</i>
Pieter-Jan Serreyn	<i>Huvepharma</i>
Paul De Letter	<i>VDV</i>
Quentin Dumont de Chassart	<i>FOD DG4</i>
Paul Cerpentier	<i>ABS</i>
Filip Timmerman	<i>Dopharma</i>
Stefan Van Goethem	<i>VDV</i>
Martine Laitat	<i>ULiège</i>
Ana Granados	<i>FWA</i>
Bart Hoet	<i>AFMPS</i>
Dries Minne	<i>AFMPS</i>

432

433

434

435

436

437

438
439
440

ANNEXE 1 : RÉSULTATS DU PLAN D'ÉCHANTILLONNAGE ANNUEL RÉALISÉ PAR LA BFA, MESURANT LA TENEUR EN ZINC DES ALIMENTS POUR PORCS À L'ENGRAIS (> 23 KG)



BMP zink 2014

- 264 analyses ingepland
- 190 analyses uitgevoerd
 - 72% uitgevoerd

	2014 (dd 22/10/2014)
Minimum	40
Maximum	260
Gemiddelde	101
Mediaan	99
Modus	104

- 146 (77%) van de analyses conform,
180 (95%) van de analyses conform na aftrek meetfout

441

BMP zink 2017

- 238 analyses ingepland
- 152 analyses uitgevoerd
 - 64% uitgevoerd

	2017 (dd 15/09/2017)
Minimum	48
Maximum	202
Gemiddelde	100
Mediaan	97
Modus	99

- 119 (78%) van de analyses conform,
146 (96%) van de analyses conform na aftrek meetfout