

L'USAGE D'OXYDE DE ZINC (ZnO) CHEZ LES PORCELETS SEVRÉS EN BELGIQUE EN PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE DE SEVRAGE

AMCRA ASBL
Salisburylaan 133
B-9820 Merelbeke



L'asbl AMCRA veut se profiler comme centre de connaissance pour tout ce qui concerne l'utilisation des antibiotiques et les résistances à ceux-ci chez les animaux. La mission de l'AMCRA consiste à collecter et à analyser toutes les données afférentes à l'usage et à la résistance aux moyens antimicrobiens chez les animaux en Belgique. Sur cette base, nous souhaitons communiquer, sensibiliser et conseiller de manière neutre et objective, en vue de préserver la santé publique, la santé animale et le bien-être des animaux, et afin de mettre en place une politique d'antibiotiques durable en Belgique. L'asbl AMCRA est opérationnelle depuis le 2 janvier 2012 et formulera des avis visant à parvenir à un usage rationnel des moyens antimicrobiens en médecine vétérinaire 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 (APFACA)
- Conseil régional néerlandophone de l'Ordre des vétérinaires (NGROD)
- Faculté de médecine vétérinaire, Université de Gand (UGent)
- Faculté de médecine vétérinaire, Université de Liège (ULg)

Pour pouvoir mener à bien la mission de l'AMCRA, plusieurs objectifs stratégiques ont été définis pour la première année de travail, soit 2012.

Outre ces objectifs stratégiques, l'AMCRA en poursuit d'autres, tels que décrits dans le « Memorandum of Understanding », ou découlant d'une demande des instances ou partenaires concernés.

À partir de juin 2012, l'usage d'oxyde de zinc dans l'alimentation porcine, en tant qu'alternative possible aux antibiotiques, a été étudié, notamment. Les aspects écologiques et les questions relatives au dosage, entre autres, y ont été abordés.

Durant le quatrième trimestre, une ébauche de rapport d'étude a été diffusée. Sur cette base, toutes les parties concernées pourront en vérifier la faisabilité et la mise en œuvre à court terme. (www.amcra.be)

Approuvé par le Conseil d'administration du 05/11/2012

L'usage de ZnO chez les porcelets sevrés en Belgique en prévention de la diarrhée de sevrage

Abréviations utilisées

AINS Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens

CC Complexe clonal

CMI Concentration minimale inhibitrice

ECA Enzyme de conversion de l'angiotensine

ECET *Escherichia coli* entérotoxigène

EFSA European Food Safety Authority

PAB Produits antibactériens ; ce terme désigne les antibiotiques et/ou les chimiothérapeutiques anti-infectieux, tels que classés dans le système ATCvet

PPM Parties par million (mg par kg d'aliment animal complet)

SARM *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SASM *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

UFC Unités formant des colonies

ZnO Oxyde de zinc

1. Résumé

Au sein des élevages porcins intensifs belges, la consommation de PAB, notamment au cours de la période qui succède immédiatement au sevrage, est élevée, et une réduction rationnelle de celle-ci s'impose. Par ailleurs, une réduction sensible est difficile à obtenir sans entraîner de conséquences néfastes, tant pour la santé et le bien-être des animaux que pour la production. Différents pays européens sont parvenus à réduire la consommation de PAB chez les porcelets sevrés grâce à l'administration de ZnO en concentrations pharmacologiques dans l'alimentation, juste après le sevrage. Dans ces pays, l'emploi de ZnO à des doses supérieures à la teneur maximale légalement autorisée pour les additifs (150 PPM Zn) n'est possible que sur prescription d'un vétérinaire. Une telle administration de ZnO tombe alors sous le coup de la législation sur les médicaments.

L'effet du ZnO à doses élevées est présumé être le résultat de plusieurs mécanismes combinés. La prévention de la diarrhée de sevrage via l'administration de concentrations élevées de ZnO dans l'alimentation peut notamment être attribuée à une meilleure fonction de barrière intestinale et à l'effet immunomodulateur du ZnO (Kim et al., 2012). Il est également démontré que le ZnO exerce *in vitro* un effet antibactérien, même si l'intérêt potentiel de cet effet antibactérien dans la prévention de la diarrhée de sevrage doit encore être examiné plus avant. Des modifications/déplacements ont toutefois été constatés sur le microbiote intestinal des porcelets sevrés lors de l'administration de concentrations pharmacologiques de ZnO (Starke et al., 2012).

Lors de l'ajout de concentrations élevées de Zn à l'alimentation, il peut être question de compétition avec l'absorption d'autres minéraux, tels que Ca, P, Cu et Fe essentiellement. Une absorption réduite de fer et de cuivre (rôle dans le transport du fer) peut entraîner de l'anémie (Sandström, 2001). Des études ont également révélé qu'un surplus de zinc dans l'alimentation peut conduire à une action réduite des phytases dans les aliments. En raison de la formation de complexes entre le Zn et le phytate P, la phytase ne peut plus libérer le phosphore (Lizardo, 2004). Dans les pays où l'usage de ZnO en dosages pharmacologiques dans les aliments de sevrage est autorisé, aucune notification n'a été faite à ce jour concernant des effets négatifs potentiels sur la santé des animaux, si ces concentrations élevées ne sont administrées que durant un bref laps de temps (maximum 14 jours). Après 3 à 4 semaines de surdosage, des problèmes sont toutefois signalés.

En médecine humaine, des interactions possibles entre le Zn et des médicaments ont été décrites, et l'administration simultanée de Zn avec, entre autres, certains PAB et AINS, le cisplatine, la pénicillamine, certains diurétiques et inhibiteurs ECA est évitée. Des interactions potentielles entre l'usage de ZnO comme médicament vétérinaire et d'autres médicaments vétérinaires n'ont pas été décrites jusqu'à présent d'après nos informations. Des liens éventuels entre la consommation de ZnO et d'autres médicaments vétérinaires devraient être surveillés si le ZnO est autorisé à la consommation en tant que médicament vétérinaire (ceci pourrait éventuellement transiter par un système de collecte des données centralisé relatif à l'usage des médicaments vétérinaires : voir l'avis de collecte des données de l'AMCRA).

Concernant le zinc, aucun effet toxicologique sur l'environnement n'est connu (Willink, 1995). L'homme et l'animal peuvent ingérer le zinc de manière tant orale qu'aérogène. Il ne s'accumule pas dans l'organisme et ce n'est qu'en cas de très forte dose que les teneurs dans le foie, les reins et le sang peuvent augmenter. Des problèmes d'intoxication au zinc chez l'homme ne sont rapportés que pour des ouvriers de l'industrie du zinc (Derivaux et Liégeois, 1962 ; Willink, 1995). Sur cette base, nous pouvons donc conclure qu'il n'existe pas de risque sanitaire pour les personnes qui doivent manipuler ces produits (par exemple durant le processus de fabrication des aliments).

Pour contrôler les rejets de zinc des porcs, le présent rapport dresse plusieurs scénarios dans lesquels ont été calculés les rejets totaux de zinc pour un porc de boucherie tout au long de sa vie. Le **premier scénario** traduit la situation actuelle, lorsque du ZnO est ajouté à tous les aliments tout au long de la durée de vie de l'animal, jusqu'au seuil maximal autorisé de 150 PPM Zn (norme d'un aliment animal complet). Un **deuxième scénario** calcule comment les rejets totaux de zinc augmentent si un ajout de zinc jusqu'à 2500 PPM Zn est autorisé au cours des 14 premiers jours suivant le sevrage, et si les normes légales pour les

additifs alimentaires de 150 PPM sont ensuite respectées durant la phase de croissance et d'engraissement. Toutes les administrations sont ensuite identiques à celles du scénario 1. Les rejets de zinc dans le scénario 2 augmentent de 16 % par rapport au scénario 1. Un **troisième scénario** calcule les rejets totaux de zinc si un ajout de zinc jusqu'à 2500 PPM Zn est autorisé durant deux semaines dans l'aliment de sevrage et si l'aliment de croissance contient 150 PPM Zn (comme dans le scénario 2), mais que la concentration maximale de Zn dans l'aliment d'engraissement est réduite à 120 PPM. Ce troisième scénario conduit à une légère baisse de 2 % des rejets de zinc totaux par rapport à la situation actuelle. Un **quatrième scénario** se base à nouveau sur un ajout de zinc jusqu'à 2500 PPM Zn dans l'aliment de sevrage (2 semaines après sevrage), après quoi un aliment de croissance est administré avec une concentration en zinc de 150 PPM Zn (comme dans les scénarios 2 et 3), mais l'aliment d'engraissement présente cette fois une concentration en zinc maximale autorisée encore plus faible que dans le scénario 3, à savoir 90 PPM Zn. Ceci induit une diminution de 20 % des rejets par rapport au scénario 1. Bien que l'on s'attende à ce que les besoins de base en zinc soient encore couverts lors de la phase d'engraissement (Bikker, 2012), le groupe de travail privilégie provisoirement le scénario 3 par rapport au scénario 4. Pour réduire davantage la concentration en zinc dans la phase d'engraissement de 120 PPM à 90 PPM, une étude de terrain devrait être réalisée en Belgique afin de vérifier si la santé des animaux (cf. génétique belge spécifique) n'est pas mise en péril au cours de la phase d'engraissement.

Le traitement des porcelets sevrés contre la diarrhée contribue de manière importante à la consommation groupée (préventive) de PAB durant l'élevage des porcs de boucherie (de la naissance à l'abattage) en Belgique. Dans une étude récente de Callens et al. (2012), il est apparu que 55 % de la quantité totale des PAB administrés en groupe dans 50 élevages de porcs fermés ou semi-fermés de Flandre étaient imputables à une médication à ingérer ou à boire donnée à titre de prévention et de traitement de la diarrhée de sevrage. La colistine est majoritairement utilisée, un produit souvent mis en avant au cours des dernières années en médecine humaine en tant que dernier recours pour le traitement des infections multirésistantes *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter* et de l'*Enterobacteriaceae* productrice de carbapénémase, et qui sera peut-être bientôt classé en tant que PAB d'importance critique pour la médecine humaine par l'Organisation mondiale de la Santé. L'administration de ZnO en concentrations pharmacologiques, via l'alimentation de sevrage, pourrait faire baisser de manière considérable l'usage de colistine, notamment, dans les élevages de porcs flamands. Une récente étude réalisée en Belgique sur des animaux malades a montré qu'environ 10 % des souches porcines d'*E. coli* examinées présentaient une résistance à la colistine (Boyen et al., 2010). Une diffusion clonale à l'homme de telles souches résistantes peut potentiellement induire un risque pour la santé publique, même s'il n'existe actuellement aucune indication en ce sens.

Même si la sensibilité normale au zinc de la plupart des germes n'est pas connue, une résistance acquise au zinc peut effectivement apparaître. Les connaissances liées à cette résistance sont restreintes, car peu d'études ont déjà été menées en la matière. Au niveau du SARM, la résistance au zinc a été découverte par hasard, parce qu'elle se situait sur le même élément génétique mobile que le gène de résistance à la méticilline. L'importance de l'administration de concentrations pharmacologiques de ZnO dans l'alimentation de sevrage pour la sélection et la diffusion de SARM résistants au zinc et pour une (co)sélection de résistance potentielle envers les PAB n'est pas connue. Des recherches sont donc nécessaires, et il conviendra par ailleurs, dans le cadre des programmes de surveillance, de

consacrer de l'attention à la prévention de cette résistance au zinc. En outre, il conviendra de suivre les bactéries indicatrices (germes à Gram négatif et positif) du microbiote intestinal des porcs pour savoir comment évolue la sensibilité au zinc quand du ZnO est ajouté en concentrations pharmacologiques à l'alimentation de sevrage.

D'autres produits au zinc ou des formes alternatives de ZnO ont déjà été décrits, voire sont déjà commercialisés, comme des préparations organiques de zinc, des produits au ZnO enrobés, des nanoparticules de ZnO, du zinc 'high potentiated', du tétrachlorure de zinc et du ZnO micro-encapsulé. Nous disposons actuellement de trop peu d'études de terrain pour démontrer le fonctionnement et l'efficacité des formes de zinc susmentionnées. Il est donc recommandé d'étudier plus avant, de manière scientifique, ces alternatives potentielles.

Sur la base de l'étude de la littérature effectuée par le groupe de travail ZnO, les avis suivants ont été formulés :

1. Une convention sous forme d'engagement moral peut être conclue entre l'industrie des aliments composés, les éleveurs, les vétérinaires et les pouvoirs publics, dans laquelle un dosage élevé et bref de 2500 PPM ZnO (qualité pharmacologique, comme médicament vétérinaire enregistré) sera autorisé au cours des 14 premiers jours après sevrage à titre de traitement et de prévention de la diarrhée de sevrage, à condition de passer ensuite à une concentration en zinc réduite dans l'alimentation, à savoir 150 PPM dans l'aliment de croissance et 120 PPM dans l'aliment d'engraissement (voir plus haut : scénario 3), afin que les rejets totaux de zinc dans l'environnement n'augmentent pas.

2. L'usage de ZnO en tant que médicament vétérinaire (qualité pharmacologique) au cours des 14 premiers jours après sevrage ne peut se faire que sous la surveillance d'un vétérinaire, et donc uniquement sur prescription. L'administration et l'acquisition de ZnO en tant que médicament doivent être suivies au sein d'un système de collecte des données national relatif à l'usage des médicaments vétérinaires (voir avis sur la collecte des données de l'AMCRA). De cette manière, les liens éventuels entre l'usage de ZnO en tant que médicament vétérinaire et d'autres médicaments vétérinaires pourront être étudiés.

3. La prévention éventuelle de la résistance au zinc des bactéries devra être contrôlée via des études de surveillance.

4. Dans l'attente du développement d'alternatives de qualité pour l'usage de ZnO et de PAB, le groupe de travail plaide pour l'autorisation temporaire du ZnO en tant que médicament vétérinaire à une concentration de 2500 PPM (qualité pharmacologique) au cours des 14 premiers jours après sevrage. Entre-temps, il sera possible de mener une étude visant à optimiser la qualité de la composition des aliments de sevrage, afin de renforcer au mieux la fonction de barrière intestinale des porcelets tout juste sevrés et minimaliser de cette manière l'apparition de diarrhée et la nécessité de la traiter par PAB.

2. Positionnement

L'usage des PAB au sein de l'élevage porcin belge est élevé et l'objectif de l'AMCRA est de le réduire de manière rationnelle, afin de diminuer les résistances aux PAB. Des études ont montré que la majorité des traitements groupés chez les porcs sont administrés peu après le sevrage, en prévention ou en traitement de la diarrhée de sevrage (voir plus loin). Dans la

pratique, il s'avère que la réduction, voire la suppression complète de ces traitements aux PAB peu après le sevrage est souvent difficile à mettre en œuvre sans que de nouveaux problèmes cliniques ne se manifestent à nouveau rapidement, avec des incidences sur la santé, la production et le bien-être.

Les études ont montré qu'un supplément de ZnO dans l'alimentation de sevrage des porcelets, durant une brève période et à une dose relativement élevée (2500 PPM Zn), produit un effet de stabilisation du système digestif (stabilisation du microbiote et prévention de l'apport de bactéries pathogènes dans les villosités intestinales), ce qui peut éviter de nombreux problèmes liés à la diarrhée (voir plus loin). Dans de nombreux pays européens autorisant l'usage de ZnO à hautes doses durant une brève période, il apparaît que nettement moins de PAB sont utilisés pour prévenir la diarrhée de sevrage.

Actuellement, des doses de ZnO de 2500 PPM Zn dans l'alimentation de sevrage pendant une brève période sont autorisées dans les pays suivants : Danemark, Espagne, Italie, Royaume-Uni, Irlande, Portugal, Pologne, Norvège, Suède et Finlande. Dans chacun de ces pays, l'emploi de ZnO à des doses supérieures à la teneur maximale légalement autorisée pour les additifs (150 PPM Zn - voir plus loin) n'est possible que sur prescription d'un vétérinaire. Une telle administration de ZnO tombe également sous le coup de la législation sur les médicaments. La France réfléchit actuellement à une autorisation en tant que médicament vétérinaire. Plusieurs de ces pays sont des pays de production porcine importants (ex. le Danemark) et ils utilisent leur usage relativement modéré de PAB comme outil de marketing. La filière porcine belge ressent cela comme une concurrence déloyale, puisqu'en Belgique l'usage de ZnO à doses élevées (comme médicament vétérinaire) est actuellement interdit et que le secteur passe donc à côté d'un outil majeur pour faire baisser sa consommation de PAB.

Le rapport ci-dessous évalue l'usage de ZnO en tant que médicament vétérinaire à doses élevées durant une brève période dans l'alimentation de sevrage des porcs. L'usage de ZnO à doses élevées et en tant que médicament vétérinaire implique que cet usage soit enregistré dans le système de collecte des données relatif à l'usage de médicaments vétérinaires (voir aussi l'avis de collecte des données de l'AMCRA). Dans les pays en développement, le zinc est également utilisé comme médicament contre la diarrhée chez les nouveau-nés et les jeunes enfants (Black, 1998; Bhandari et al., 2002).

3. Besoins physiologiques en zinc des porcs

Le zinc joue un rôle majeur dans le métabolisme du porc et il représente un oligo-élément essentiel au moment de leur croissance. Les carences en zinc mènent à une prise d'aliments moindre, une parakérose et une immunité affaiblie. Les avis concernant les besoins nutritionnels minimaux en zinc divergent et ne sont pas assez précisément documentés. On sait toutefois qu'ils baissent avec la prise de poids, d'environ 100 PPM Zn à 50 PPM Zn. Mais en raison de cette absence de documentation de qualité concernant les besoins minimaux en zinc, des dosages supérieurs à 100 PPM Zn sont souvent administrés afin d'avoir l'assurance de couvrir ces besoins (Bikker, 2012). Une récente étude de Bikker (2012) montre cependant que l'ajout de 15 PPM Zn sous forme de sulfate de zinc à un régime comportant déjà 33 PPM Zn dans les matières premières est suffisant pour prévenir

les carences. Un ajout de 40 PPM Zn au-delà de celui présent dans les matières premières est suffisant pour maximaliser le niveau de zinc dans le sérum. Si une marge de sécurité de 10 PPM Zn supplémentaires est prise en compte, l'apport total de zinc requis dans l'alimentation se situe à environ 80 PPM Zn. La norme légale maximale pour les additifs dans les aliments pour animaux est actuellement de 150 PPM Zn. Il convient de faire remarquer que les études susmentionnées n'ont pas été effectuées sur des porcs « belges », nous n'avons donc pas de certitude absolue sur le fait que ces besoins sont également valables pour les porcs belges, avec leurs caractéristiques génétiques spécifiques.

4. Législation relative aux additifs dans les aliments pour animaux, appliquée au zinc

La norme légale pour le Zn en tant qu'additif dans les aliments pour animaux est établie à 150 PPM Zn (150 mg par kg d'aliment complet pour animaux). Il s'agit d'une norme fixée au niveau européen (règlement 1334/2003) dont ne peuvent diverger individuellement les États membres. Un exercice est actuellement mené au niveau européen (réévaluation de tous les additifs alimentaires pour animaux existants), dans lequel il est notamment vérifié si cette norme doit être adaptée. Sur la base des premiers avis, il est fort probable que la norme relative au zinc sera à nouveau réduite. La discussion à ce sujet interviendra probablement au cours du second semestre 2012.

La norme de 150 PPM Zn concerne la teneur totale en zinc des aliments complets pour animaux. Il est à noter que l'alimentation des porcs contient normalement déjà une concentration se situant autour de 30-40 PPM Zn, présente naturellement dans les céréales qui la composent. Cela signifie que les additifs ne peuvent excéder 110 PPM Zn. Il faut toutefois remarquer que cet apport total de 150 PPM Zn n'est pas totalement disponible sur le plan biologique.

L'ajout d'additifs alimentaires est régulé par le règlement UE 1831/2003. En exécution de celui-ci, une norme maximale a notamment été établie (150 PPM de Zn) et il est également précisé que les oligo-éléments ne peuvent servir qu'à couvrir les besoins nutritionnels des animaux et qu'aucune revendication ne peut être faite concernant les effets sur la santé des animaux ou les caractéristiques techniques de croissance (ex. meilleure conversion des aliments).

Dès qu'un ajout de zinc dépassant les normes légales sur les additifs est réalisé, et ce dans un objectif de meilleure santé intestinale et de prévention des troubles digestifs (diarrhée de sevrage), il ne rentre plus dans le cadre des additifs alimentaires et l'on parle de médicament vétérinaire. Il tombe alors sous le coup de la réglementation relative à l'enregistrement et à l'usage des médicaments vétérinaires. Les prémélanges médicamenteux sont également considérés comme des médicaments vétérinaires.

La législation relative aux normes des prémélanges médicamenteux en tant que médicaments est précisée à l'Annexe II « Normes chimiques, pharmaceutiques et analytiques, essais d'innocuité et analyse de résidus, essais précliniques et cliniques applicables aux médicaments vétérinaires » de l'AR du 14.12.2006 relatif aux médicaments

à usage humain et vétérinaire, modifié par l'AR du 10 septembre 2009 (MB du 15.09.2009) consécutivement à la mise en œuvre de la Directive 2009/9 modifiant la directive 2001/82.

5. Effet du ZnO en prévention de la diarrhée

L'effet du ZnO à concentrations élevées est supposé être le résultat de mécanismes combinés, notamment la modification du microbiote intestinal et une production réduite d'histamine par l'intestin grêle. En outre, le zinc peut favoriser la qualité de la muqueuse intestinale en stimulant la libération d'IGF-1 et les récepteurs de celle-ci, et ainsi accélérer la récupération des troubles provoqués par le changement de régime lors du sevrage (Li et al, 2010).

Certaines études suggèrent également que le zinc favorise la production d'enzymes intestinales et pancréatiques (Doppenberg et van der Aar, 2010), alors que d'autres études n'ont pas pu mettre en avant d'expression génique accrue, susceptible d'indiquer une production en hausse d'enzymes digestives (Martin et al. 2012).

Roselli et al. (2003) ont montré que le ZnO freine l'adhésion et l'invasion des *E.coli* entérotoxigènes (ECET) dans une culture cellulaire d'entérocytes et rétablit un équilibre des cytokines anti-inflammatoires optimal après infection ECET de la culture cellulaire (Roselli et al., 2003). Des études *in vivo* avec des porcelets sevrés ont aussi démontré qu'un régime avec des concentrations pharmacologiques de ZnO réduit la perméabilité paracellulaire (Huang et al., 1999; Zhang et Guo, 2009) et empêche la translocation de bactéries (pathogènes) telles qu'*E. coli* et *Enterococcus* spp. dans les ganglions lymphatiques mésentériques de l'intestin grêle (Huang et al., 1999).

Bien que le zinc soit un élément essentiel pour la survie des bactéries - de nombreuses enzymes utilisent les ions de zinc comme catalyseur ou en ont besoin pour être actives - ce métal est toxique à hautes doses pour les germes. La dose toxique varie selon les germes. Nous disposons toutefois de peu de données concernant l'effet antibactérien direct du zinc. Les sensibilités normales des germes à cette substance doivent encore en grande partie être précisées. Il est donc difficile, dans les circonstances actuelles, de parler de résistance acquise. Comme pour de nombreux PAB, la sensibilité normale au zinc varie selon les espèces de germes.

Les recherches pointant la sensibilité *in vitro* au ZnO d'une série de souches de référence d'origine intestinale montrent que la sensibilité au zinc des espèces de bactéries testées est variable (Liedtke et Vahjen, 2012). Les CMI rapportées de *Lactobacillaceae*, celles de *Clostridia* et de *Bacteroidaceae* sont variables, et les *Enterobacteriaceae* présentent des CMI moyennes à élevées. Liedtke et Vahjen (2012) concluent qu'aucun effet antibactérien généralisé ne peut être attribué au ZnO au vu des écarts entre les valeurs CMI, mais aussi entre les différents groupes de bactéries. Tayel et co-auteurs (2010) ont démontré *in vitro* un effet antibactérien du ZnO (sous forme de poudre conventionnelle et de nanoparticules de ZnO), tant envers les germes Gram positif (*Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*) qu'envers les germes Gram négatif (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*). Dans cette étude, des valeurs CMI élevées de ZnO (tant de la poudre conventionnelle que des nanoparticules de ZnO) ont été enregistrées auprès des germes Gram négatif et des germes Gram positif

(Tayel et al., 2010). La lyse cellulaire par les nanoparticules de ZnO est apparue plus rapidement chez *S. aureus* que chez *Salmonella Typhimurium*. Dans l'étude de Roselli et co-auteurs (2003), aucun effet antibactérien direct du ZnO à l'égard des cellules ECET n'a pu être démontré *in vitro*, étant donné que le nombre d'UFC ayant grandi dans des milieux avec et sans ajout de ZnO n'a pas varié. Hardy et al. (2003) n'ont pas constaté non plus de ralentissement de croissance dans le bouillon d'*E. coli* K88 après ajout de 250, 2000, 3000 et 5000 PPM ZnO, mais bien après ajout de sulfate de zinc et de sulfate de cuivre.

Dans des études *in vivo* antérieures, dans lesquelles des techniques basées sur des cultures ont été employées, il n'a pas été observé d'influence de concentrations de 2500-3000 PPM ZnO dans les aliments sur les populations d'*E. coli* dans le fèces et l'iléon (Jensen-Waern et al., 1998; Li et al., 2001). Højberg et co-auteurs (2005), avec le séquençage de 16S rRNA, n'ont pas non plus observé de ralentissement de la croissance de bactéries pathogènes facultatives Gram négatif dans le tractus digestif à 2500 PPM ZnO, alors que les commensaux Gram positif tels que *Lactobacillus* spp. et *Streptococcus alactolyticus* ont eux été significativement contenus. Une étude de Starke et al. (2012) a mis en avant une réduction notable du nombre de plusieurs bactéries intestinales (quelques *Lactobacillus* spp., *Clostridia* d'un certain cluster, la totalité des *Enterobacteriaceae* et le groupe *E.coli/Hafnia/Shigella*) et de leurs métabolites chez les porcelets sevrés dont l'alimentation a été enrichie à 2425 PPM Zn (de ZnO). Les changements ou déplacements du microbiote étaient les plus prononcés à un âge jeune, peu après le sevrage, et ils diminuent avec l'âge, ce qui suggère que l'effet bénéfique du ZnO sur la santé intestinale n'est important qu'au cours de la brève période suivant le sevrage.

Davantage d'études sont nécessaires pour déterminer la sensibilité globale des germes au ZnO et pour évaluer l'intérêt possible d'un effet antibactérien du ZnO en prévention de la diarrhée. Le mécanisme du possible effet antibactérien du ZnO doit être éclairci. Les données de la littérature précitée ne permettent pas de conclure que l'effet bénéfique des concentrations élevées en ZnO dans l'alimentation sur la diarrhée de sevrage est imputable à l'élimination des ECET. La prévention de la diarrhée peut plutôt être attribuée à une meilleure fonction de la barrière intestinale et à l'effet immunomodulateur du ZnO (Kim et al., 2012). Différents auteurs ont cependant avancé des explications concernant l'effet antibactérien du ZnO, comme la formation du H₂O₂ à la surface du ZnO (Yamamoto, 2001) et la libération accrue d'ions Zn²⁺ lors de la production de H₂O₂ consécutivement à la décomposition du ZnO (le ZnO devient une solution instable) (Doménech et Prieto, 1986).

6. Interaction du zinc avec les micronutriments et les médicaments

6.1. Interaction du zinc avec les micronutriments

Lors de l'ajout de concentrations élevées de Zn à l'alimentation, il peut être question de compétition avec l'absorption d'autres minéraux tels que Ca, P, Cu et Fe essentiellement. Une absorption réduite de fer et de cuivre (rôle dans le transport du fer) peut entraîner de l'anémie (Sandström, 2001). Certaines études révèlent également qu'un surplus de zinc dans l'alimentation peut conduire à une action réduite de la phytase dans l'alimentation. En

raison de la formation de complexes entre le Zn et le phytate P, la phytase ne peut plus libérer le phosphore (Lizardo, 2004).

Toutefois, si durant une brève période (maximum 14 jours), des concentrations élevées de zinc sont ajoutées à l'alimentation, aucun effet négatif ne doit être attendu, comme le montrent les informations de terrain en provenance des pays où ces ajouts sont déjà autorisés. Des problèmes ont néanmoins été signalés après 3 à 4 semaines de surdosage. Des valeurs élevées de Zn sur une longue période dans l'alimentation induisent en effet des symptômes d'intoxication et des carences d'autres minéraux (notamment Ca, P, Cu et Fe). Il aurait également été démontré à plusieurs reprises que les porcelets présentent une sérieuse déficience d'assimilation en cas d'absorption durable de valeurs élevées de Zn après le sevrage (Mavromichalis, 2011). Il est donc recommandé de ne pas offrir pendant plus de 14 jours des concentrations pharmacologiques de ZnO (2500 PPM) via l'alimentation aux porcelets sevrés. Il serait également intéressant de vérifier, sur le terrain, l'effet de l'administration, sur une brève période, de concentrations pharmacologiques de ZnO sur l'équilibre en minéraux des porcelets.

6.2. Interaction du zinc avec les médicaments

Différents sites web (University of Maryland Medical center, National Institutes of Health – USA, Web MD, MED TV, Livestrong.com, ...) font état d'interactions possibles, en médecine humaine, entre le zinc et des médicaments. Le zinc influencerait ainsi négativement les PAB (quinolones, tétracyclines à l'exception de la doxycycline), certains AINS (e.a. piroxicam, ibuprofène), la cisplatine (utilisé en chimiothérapie, lutte contre le cancer), la pénicillamine (e.a. pour lutter contre les rhumatismes), certains diurétiques et inhibiteurs ECA, ... L'administration simultanée de Zn avec ces médications entraînerait une absorption (sanguine) en baisse et donc un effet moindre de ces médicaments, probablement essentiellement en raison d'une formation de complexe avec la molécule active. En médecine humaine, on évite d'administrer simultanément du zinc et les produits susmentionnés. Des interactions potentielles entre l'usage de ZnO comme médicament vétérinaire et d'autres médicaments vétérinaires n'ont pas été décrites jusqu'à présent d'après nos informations. Des liens éventuels entre la consommation de ZnO et d'autres médicaments vétérinaires devraient être surveillés si le ZnO est autorisé à la consommation en tant que médicament vétérinaire (ceci pourrait éventuellement transiter par un système de collecte des données centralisé relatif à l'usage des médicaments vétérinaires : voir l'avis de collecte des données de l'AMCRA).

Une étude assez récente de Thati et al. (2010) démontre que les nanoparticules de ZnO fonctionnent en synergie avec certains PAB *in vitro*. Dans cette étude, un isolat clinique *S. aureus* a été testé à l'aide de la méthode « agar diffusion » afin de vérifier sa sensibilité aux divers PAB. Les zones d'inhibition de croissance étaient de plus grande dimension lorsque le test a été réalisé avec des disques de PAB imprégnés de nanoparticules de ZnO (100 µg/disque) que quand le disque ne comportait que des PAB. L'activité des bêta-lactames, céphalosporines, aminoglycosides, glycopeptides, érythromycines, clindamycines et tétracyclines a progressé *in vitro*, bien que le mécanisme exact de sensibilité accrue par rapport à ces PAB, en raison d'une combinaison avec des nanoparticules de ZnO, doit être examiné plus avant (efflux moindre de PAB ?). Il est plausible que les minuscules nanoparticules de ZnO soient davantage, et mieux, absorbées par la cellule bactérienne, ce qui accroît les dommages cellulaires (Tayel et al. 2011).

7. Contrainte environnementale du ZnO

De manière générale, il convient de signaler que l'on ne connaît aucun effet toxicologique du zinc sur l'environnement (Willink, 1995). L'homme et l'animal peuvent ingérer le zinc de manière tant orale qu'aérogène. Il ne s'accumule pas dans l'organisme et ce n'est qu'en cas de très forte dose que les teneurs dans le foie, les reins et le sang peuvent augmenter. Des problèmes d'intoxication au zinc chez l'homme ne sont rapportés que pour des ouvriers de l'industrie du zinc (Derivaux et Liégeois, 1962; Willink, 1995). Sur cette base, nous pouvons donc conclure qu'il n'existe pas de risque sanitaire pour les personnes qui doivent manipuler ces produits (par exemple durant le processus de fabrication des aliments).

Pour contrôler les rejets de zinc, le présent rapport comporte plusieurs scénarios dans lesquels ont été calculés les rejets totaux de zinc pour un porc de boucherie tout au long de sa vie.

Le **premier scénario** traduit la situation actuelle, lorsque du ZnO est ajouté à tous les aliments tout au long de la durée de vie de l'animal, jusqu'au seuil maximal autorisé de 150 PPM Zn (norme d'un aliment animal complet).

Situation scénario 1 (situation courante)		
Aliment de sevrage (6 - 8 kg)	150	PPM
Aliment de croissance (8 - 23 kg)	150	PPM
Phase d'engraissement (23 - 110 kg)	150	PPM
Consommation d'aliments du porc au cours du cycle de vie		
Consommation d'aliment de sevrage (jour 0 - 14 après sevrage)	3	kg/porcelet
Consommation d'aliment de croissance	27	kg/porcelet
Consommation d'aliment d'engraissement	270	kg/porc
Accumulation de zinc par le porc	2	%
Consommation totale de Zn via aliment de sevrage	450	mg/porcelet
Consommation totale de Zn via aliment de croissance	4050	mg/porcelet
Consommation totale de Zn via aliment d'engraissement	40500	mg/porc
Consommation totale Zn par le porc (6 - 110 kg)	45000	mg/porc
Rejets totaux de Zn via aliment de sevrage	441	mg/porcelet
Rejets totaux de Zn via aliment de croissance	3969	mg/porcelet
Rejets totaux de Zn via aliment d'engraissement	39690	mg/porc
Rejets totaux Zn par le porc (6 - 110 kg)	44100	mg/porc

Ce calcul tient compte d'une accumulation de zinc par le porc de 2% (Dourmad et Jondreville, 2007). Il aboutit à des rejets totaux de 44 100 mg de zinc par porc. Certaines sources de la littérature parlent toutefois d'une accumulation de 0% (Willink, 1995). Dans ce cas, le total des rejets est égal au total de la consommation.

Un **deuxième scénario** calcule comment les rejets totaux de zinc augmentent si un ajout de zinc jusqu'à 2500 PPM Zn était autorisé durant 2 semaines. Toutes les administrations sont ensuite identiques à celles du scénario 1.

Situation scénario 2		
Aliment de sevrage (6 - 8 kg)	2500	PPM
Aliment de croissance (8 - 23 kg)	150	PPM
Phase d'engraissement (23 - 110 kg)	150	PPM
Consommation d'aliments du porc au cours du cycle de vie		
Consommation d'aliment de sevrage (jour 0 - 14 après sevrage)	3	kg/porcelet
Consommation d'aliment de croissance	27	kg/porcelet
Consommation d'aliment d'engraissement	270	kg/porc
Accumulation de zinc par le porc	2	%
Consommation totale de Zn via aliment de sevrage	7500	mg/porcelet
Consommation totale de Zn via aliment de croissance	4050	mg/porcelet
Consommation totale de Zn via aliment d'engraissement	40500	mg/porc
Consommation totale Zn par le porc (6 - 110 kg)	52050	mg/porc
Rejets totaux de Zn via aliment de sevrage	7350	mg/porcelet
Rejets totaux de Zn via aliment de croissance	3969	mg/porcelet
Rejets totaux de Zn via aliment d'engraissement	39690	mg/porc
Rejets totaux Zn par le porc (6 - 110 kg)	51009	mg/porc

Dans ce scénario, les rejets totaux atteignent 51 009 mg par porc, soit 16% de plus que dans le scénario 1.

Un **troisième scénario** calcule les rejets totaux de zinc si un ajout de zinc jusqu'à 2500 PPM Zn était autorisé durant deux semaines, et si l'aliment de croissance contient 150 PPM Zn (comme dans le scénario 2), mais que la concentration maximale de Zn dans l'aliment d'engraissement est réduite à 120 PPM.

Situation scénario 3		
Aliment de sevrage (6 - 8 kg)	2500	PPM
Aliment de croissance (8 - 23 kg)	150	PPM
Phase d'engraissement (23 - 110 kg)	120	PPM
Consommation d'aliments du porc au cours du cycle de vie		
Consommation d'aliment de sevrage (jour 0 - 14 après sevrage)	3	kg/porcelet
Consommation d'aliment de croissance	27	kg/porcelet
Consommation d'aliment d'engraissement	270	kg/porc
Accumulation de zinc par le porc	2	%
Consommation totale de Zn via aliment de sevrage	7500	mg/porcelet
Consommation totale de Zn via aliment de croissance	4050	mg/porcelet
Consommation totale de Zn via aliment d'engraissement	32400	mg/porc
Consommation totale Zn par le porc (6 - 110 kg)	43950	mg/porc
Rejets totaux de Zn via aliment de sevrage	7350	mg/porcelet
Rejets totaux de Zn via aliment de croissance	3969	mg/porcelet
Rejets totaux de Zn via aliment d'engraissement	31752	mg/porc
Rejets totaux Zn par le porc (6 - 110 kg)	43071	mg/porc

Dans ce scénario, les rejets totaux par porc baissent à 43 071 mg, soit une légère baisse de 2% par rapport au scénario 1. Autrement dit, les rejets de zinc totaux sont inférieurs dans ce cas-ci au cas précédent, bien que la différence soit limitée.

Ce troisième scénario pourrait rentrer dans le cadre d'un engagement moral entre l'industrie des aliments composés, les éleveurs, les vétérinaires et les pouvoirs publics, dans lequel il sera convenu que seul un dosage élevé bref de ZnO pourra être autorisé au cours des 14 premiers jours après sevrage à titre de prévention de la diarrhée d'allaitement, si cette concentration passe à 150 PPM dans la phase de croissance puis à 120 PPM dans la phase d'engraissement, afin que les rejets totaux dans l'environnement soient plus ou moins égaux à ceux de la situation actuelle.

Un **quatrième scénario** se base à nouveau sur un ajout de zinc jusqu'à 2500 PPM Zn dans l'aliment de sevrage (2 semaines après sevrage), après quoi un aliment de croissance est administré avec une concentration en zinc de 150 PPM Zn (comme dans les scénarios 2 et 3), mais l'aliment d'engraisement présente cette fois une concentration en zinc maximale autorisée encore plus faible que dans le scénario 3, à savoir 90 PPM Zn.

Situation scénario 4		
Aliment de sevrage (6 - 8 kg)	2500	PPM
Aliment de croissance (8 - 23 kg)	150	PPM
Phase d'engraisement (23 - 110 kg)	90	PPM
Consommation d'aliments du porc au cours du cycle de vie		
Consommation d'aliment de sevrage (jour 0 - 14 après sevrage)	3	kg/porcelet
Consommation d'aliment de croissance	27	kg/porcelet
Consommation d'aliment d'engraisement	270	kg/porc
Consommation de sources de zinc anorganiques par le porc		
	2	%
Consommation totale de Zn via aliment de sevrage	7500	mg/porcelet
Consommation totale de Zn via aliment de croissance	4050	mg/porcelet
Consommation totale de Zn via aliment d'engraisement	24300	mg/porc
Consommation totale Zn par le porc (6 - 110 kg)		
	35850	mg/porc
Rejets totaux de Zn via aliment de sevrage	7350	mg/porcelet
Rejets totaux de Zn via aliment de croissance	3969	mg/porcelet
Rejets totaux de Zn via aliment d'engraisement	23814	mg/porc
Rejets totaux Zn par le porc (6 - 110 kg)		
	35133	mg/porc

Dans ce scénario, les rejets totaux de zinc sont réduits à 35 133 mg par porc, soit une réduction de 20% par rapport à la situation actuelle (scénario 1).

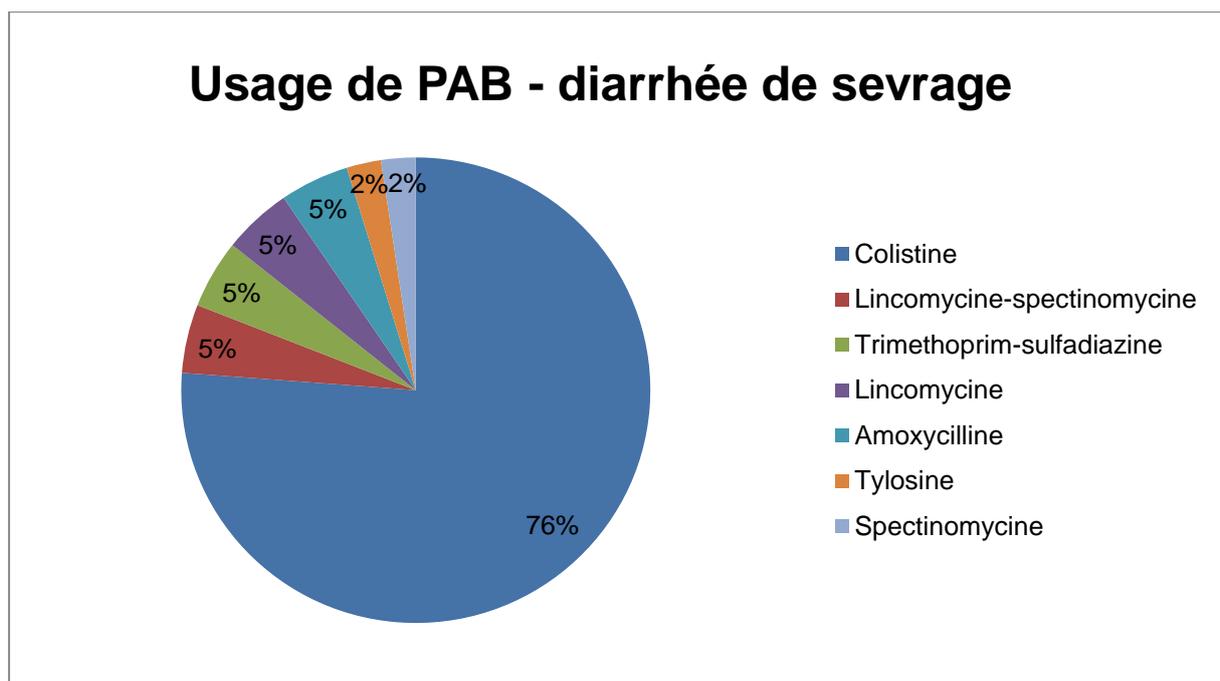
Dans ce quatrième scénario, il est admis qu'une concentration en zinc totale de 90 PPM dans l'aliment d'engraisement, qui sera encore suffisante pour couvrir les besoins physiologiques minimaux en zinc (voir plus haut), n'aura pas d'effets négatifs sur les prestations techniques (croissance, assimilation des aliments) et les pertes animales. Nous n'avons en effet trouvé aucune littérature faisant mention d'effets potentiellement négatifs sur la santé des animaux en cas de faibles concentrations en zinc lors de la phase d'engraisement. Le groupe de travail Oxyde de zinc estime néanmoins que, bien que les besoins physiologiques soient satisfaits selon Bikker (2012), une réduction plus poussée de la concentration totale en zinc, dans l'aliment d'engraisement, que dans le scénario 3 ne peut être mise en œuvre qu'après avoir réalisé une étude préalable de la situation belge confirmant que cette concentration couvre les besoins de base. Si la concentration au cours de la phase d'engraisement est réduite par rapport au scénario 3, il est nécessaire de

disposer de données démontrant que la santé des animaux (cf. génétique belge spécifique) n'est pas mise en péril.

8. Effet potentiel de l'usage de ZnO en tant que médicament vétérinaire sur la quantité de PAB utilisée dans les élevages porcins

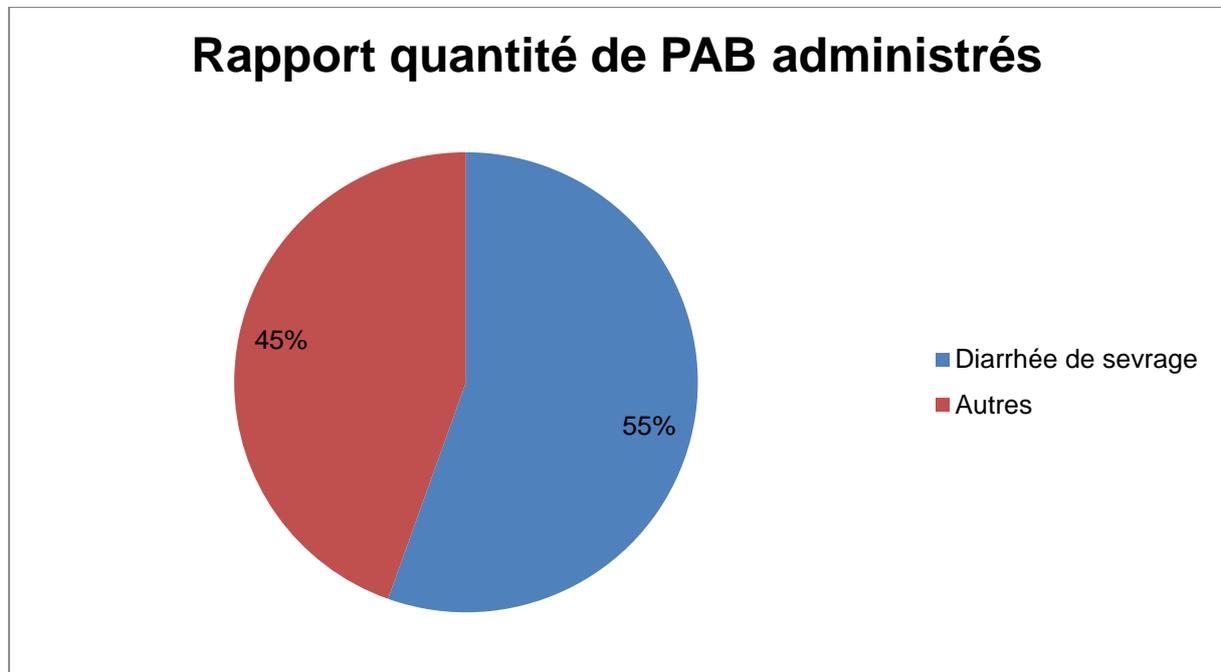
Le ZnO en concentrations pharmacologiques est essentiellement administré en prévention des troubles gastro-intestinaux au cours des deux semaines suivant le sevrage. Lors de cette période, la diarrhée de sevrage est fréquente, conséquence d'une combinaison entre changement de régime et origines infectieuses.

Dans une récente étude concernant 50 élevages porcins fermés ou semi-fermés en Flandre, des données rétrospectives concernant l'usage de PAB en groupe ont été collectées (Callens et al., 2012). L'étude a montré que 84 % des entreprises interrogées pratiquent des traitements groupés aux PAB en batterie afin de prévenir et de traiter la diarrhée de sevrage. La colistine (polymyxine) est majoritairement utilisée (76 %, voir graphique 1). Le traitement se fait essentiellement via les aliments (+/- 75 %) et dans une moindre mesure via l'eau potable (+/- 25 %). En 2010, la consommation totale de colistine parmi les animaux belges s'élevait à environ 10 000 kg de substances actives sur un total de 300 000 kg de substances actives (3,3 %). Il convient de noter ici que la colistine, qui par le passé n'a quasiment jamais été utilisée en médecine humaine en raison de sa toxicité et de ses mauvaises propriétés pharmacocinétiques, a fortement gagné en importance ces dernières années en médecine humaine en tant que dernier recours pour le traitement des infections multirésistantes *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter* et des *Enterobacteriaceae* productrices de carbapénémase.



Graphique 1 : Distribution de l'usage groupé de PAB dans les aliments ou l'eau pour la prévention et le traitement de la diarrhée de sevrage, dans 50 élevages porcins flamands fermés ou semi-fermés.

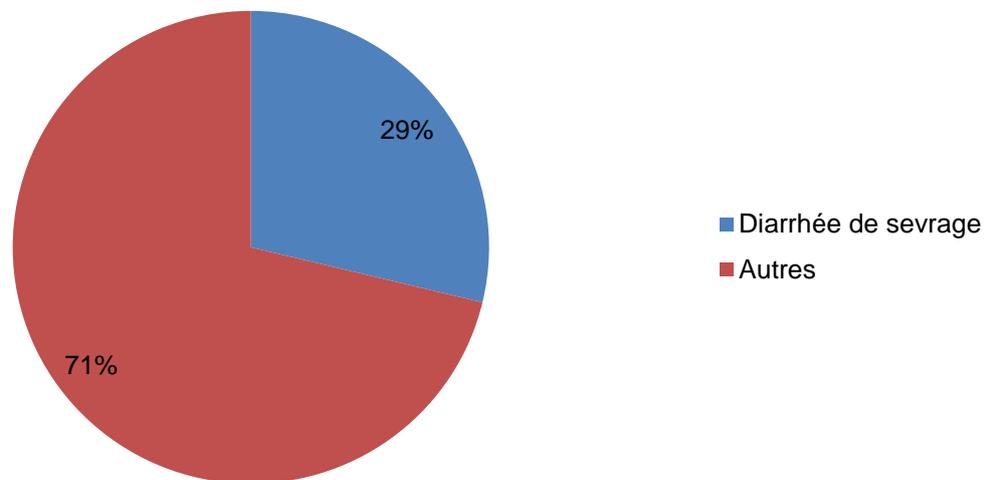
Le traitement des porcelets sevrés contre la diarrhée contribue de manière importante à l'usage groupé (préventif) de PAB durant l'élevage des porcs de boucherie (de la naissance à l'abattage). L'étude de Callens et al. (2012) a montré que 55 % de la quantité totale de PAB administrés en groupe étaient imputables à une médication administrée avec les aliments ou la boisson pour la prévention et le traitement de la diarrhée de sevrage (graphique 2).



Graphique 2 : Rapport entre la quantité de PAB utilisée pour la prévention et le traitement de la diarrhée de sevrage par rapport à la quantité totale de PAB utilisée en groupe entre la naissance et l'abattage des porcs, dans 50 élevages porcins flamands fermés ou semi-fermés.

Si la consommation est exprimée en incidence de traitement (nombre de jours qu'un animal est traité pour une durée de vie théorique de 1000 jours avec une dose prescrite), il est apparu qu'un animal recevait des PAB durant 29 % du temps, pour la prévention et le traitement de la diarrhée de sevrage (graphique 3). De plus, l'étude a montré que les PAB administrés oralement étaient souvent sous-dosés. Un mauvais dosage, souvent imputable à une mauvaise estimation du poids corporel des animaux traités, peut se révéler être un risque accru pour la sélection des résistances.

Rapport incidence de traitement (IT DDD)



Graphique 3 : Rapport entre l'incidence de traitement pour la prévention et le traitement de la diarrhée de sevrage par rapport à l'incidence de traitement totale en groupe entre la naissance et l'abattage des porcs, dans 50 élevages porcins flamands fermés ou semi-fermés.

IT DDD= incidence de traitement : nombre de jours durant lesquels un animal se voit administrer une dose prescrite (Defined Daily Dose) pour une durée de vie théorique de 1000 jours.

En moyenne, l'incidence de traitement (IT) dans les élevages porcins flamands se situe autour de 200 pour 1000 animaux-jours. Si l'utilisation de PAB pour la prévention et le traitement de la diarrhée de sevrage pouvait par exemple être réduite de 2/3, cela entraînerait une baisse de l'utilisation de PAB d'environ 40 pour 1000 animaux-jours (donc une IT en baisse de 200/1000 à 160/1000), ce qui induirait une baisse de 20 % de la consommation totale d'antibiotiques (exprimée en IT DDD) dans les élevages porcins.

Un usage en groupe réduit (préventif) de PAB chez les porcs sevrés a pour effet d'exposer de façon moindre à la sélection exercée par ces PAB non seulement les pathogènes responsables des symptômes cliniques de la diarrhée de sevrage, mais également le microbiote intestinal inoffensif et très utile.

Afin d'être exhaustif, il est important de signaler que la colistine, fréquemment utilisée contre la diarrhée de sevrage actuellement, sera sans doute bientôt classée comme PAB critique essentiel pour la médecine humaine par l'Organisation mondiale de la Santé. Dans une étude européenne de surveillance, aucune résistance envers la colistine n'a été constatée parmi les isolats d'*E. coli* de divers animaux destinés à la production alimentaire, mais bien parmi 21 isolats de *Salmonella Enteritidis* de poulets, probablement par diffusion clonale de ce sérovar en Espagne (de Jong et al., 2012). Harada et co-auteurs (2005) ont toutefois rapporté une résistance parmi 35,6 % des isolats d'*E. coli* isolés sur des porcs malades, et parmi 12,1 % des isolats d'*E. coli* de bovins malades. La différence entre le nombre d'*E. coli* des porcs et celui des bovins a été attribuée à l'usage plus élevé de colistine chez les porcs. Une récente étude menée en Belgique a montré qu'environ 10 % des souches porcines d'*E. coli* examinées, sur des animaux malades, présentaient une résistance à l'égard de la colistine (Boyen et al., 2010). Une diffusion clonale à l'homme de telles souches résistantes

peut potentiellement induire un risque pour la santé publique, même s'il n'existe actuellement aucune indication en ce sens.

9. Effet possible de l'usage de ZnO sur la sélection de résistances

Une étude menée en 2004 (Aarestrup et Hasman, 2004) visait à vérifier l'apparition d'une résistance au chlorure de zinc de différentes bactéries (152 *Salmonella*, 202 *E. coli*, 43 *S. aureus*, 38 *S. hyicus*, 52 *E. faecalis*, 78 *E. faecium*) provenant d'animaux domestiques d'élevage. Dans cette étude, il n'a pu être démontré aucune résistance acquise à l'égard du zinc. Aarestrup et al. (2010) ont toutefois montré que 23 des 31 souches (74 %) de SARM CC398 isolées sur des porcs au Danemark étaient résistantes à l'égard du chlorure de zinc, alors qu'aucune des 60 souches porcines de SASM ne présentait une résistance au zinc. Le gène (*czrC*) a été caractérisé, et ensuite retrouvé, dans 48 % de souches humaines de SARM CC398 testées au Danemark (Cavaco et al., 2010). Au sein d'une collection internationale de souches SARM, une résistance au zinc phénotypique a été mise en évidence parmi 74 % des souches porcines européennes de SARM CC398 et parmi 42 % des souches européennes SARM CC398 de veaux de boucherie. Le gène *czrC* a été détecté dans quasiment toutes les souches résistantes au zinc, alors qu'il n'a pas été retrouvé dans les isolats SASM (Cavaco et al., 2011). Récemment, le spa type t1333 (CC30), qui apparaît fréquemment parmi les isolats SASM de porcs au Danemark, a été trouvé dans des isolats SARM de porcs danois (Agersø, Y. et al., 2012). Les souches SARM CC30 (spa type t1333) comportent également la cassette SCCmec type V qui porte le gène *czrC*. Cette cassette SCCmec a peut-être été transmise de manière horizontale par le SARM CC398 ou une autre souche donneuse non identifiée. Les auteurs ont conclu qu'il était important de suivre plus avant l'apparition de ce nouveau type de SARM. Cette étude a également dépisté pour la première fois CC398 dans de la viande de bœuf, avec une cassette SCCmec type V et *czrC*, ce qui indique une diffusion de SARM CC398 (ST398) entre différentes espèces animales (Agersø, Y. et al., 2012).

Ces résultats suggèrent une possible sélection et diffusion de résistance du SARM par le biais d'un apport alimentaire contenant du zinc. L'influence de l'usage du zinc dans l'alimentation sur la prévention de la résistance antibactérienne peut difficilement être évaluée. Une cosélection de résistance pourrait mettre en péril l'efficacité des PAB courants. Les souches SARM CC398 sont en effet multi-résistantes. Une étude plus poussée relative à la dynamique de sélection des SARM devra démontrer si l'administration de concentrations pharmacologiques de ZnO dans les aliments est un facteur majeur de sélection et de diffusion des SARM.

Dans une récente étude de Mohamed et Abo-Amer (2012), des bactéries ont été isolées d'une part dans des sols et des végétaux contaminés aux métaux lourds (à proximité d'axes routiers fréquentés) et d'autre part dans des jardins botaniques en Égypte. Plus les concentrations en métaux lourds dans l'environnement étaient élevées, moins les bactéries ont été isolées. Ces bactéries présentaient en outre des résistances à différents métaux lourds (e.a. Zn^{2+} , Pb^{2+}). Au sein d'une souche très résistante de *Pseudomonas aeruginosa* sélectionnée, il a par ailleurs été trouvé un plasmide de 9.5 kb, qui était responsable de la résistance à plusieurs métaux lourds, notamment au Zn^{2+} . Dans une précédente étude de

ces auteurs (Abo-Amed et Mohamed, 2006), une résistance à plusieurs métaux lourds, y compris Zn^{2+} , avait déjà été observée dans une souche de *P. aeruginosa* isolée dans un sol de Sohag ; la résistance à un élément ADN mobile avait également été observée.

L'aperçu de la littérature ci-dessus permet de conclure qu'une résistance au zinc acquise peut effectivement apparaître parmi les bactéries. Pour la plupart des germes, la sensibilité normale au zinc n'est d'ailleurs pas connue. La résistance au zinc susmentionnée pour le SARM CC398 a été découverte par hasard, car le gène qui code pour cela sur l'élément *SCCmec* est aussi celui à l'origine de la résistance à la pénicilline. Il est recommandé d'y prêter de l'attention au sein des programmes de surveillance, en vue de prévenir cette résistance au zinc. En outre, il conviendra de suivre les bactéries indicatrices (germes à Gram négatif et positif) du microbiote intestinal des porcs pour savoir comment évolue la sensibilité au zinc quand du ZnO est ajouté en concentrations pharmacologiques à l'alimentation de sevrage.

Par la voix du Dr Hanne Maribo, il a été signalé, lors du récent symposium de l'AMCRA « Alternatives for antibiotics in animal production », que dans l'industrie porcine danoise, après plusieurs années d'utilisation intensive de ZnO, il n'y avait encore aucune indication de sélection et de diffusion de résistance accrue au zinc (communication orale, 18 octobre 2012).

10. Autres produits potentiels au zinc ou formes alternatives de ZnO

Bien que l'usage, dans le secteur porcin, de ZnO en concentrations pharmacologiques chez les porcelets sevrés soit mondialement accepté comme la première option de substitution des PAB dans l'alimentation en raison de ses effets favorables sur les paramètres de production et la colibacillose post-sevrage (Hoque et al., 2004), le zinc peut également être administré dans les aliments sous d'autres formes. La suite du texte aborde quelques-unes de ces alternatives potentielles.

Les préparations organiques au zinc (chélates, glycinates, ...) sont des formes de zinc mieux assimilables, offrant une meilleure biodisponibilité, que les sources de zinc anorganiques (comme le ZnO). L'innocuité d'une préparation organique au zinc administrée en tant qu'additif alimentaire à des animaux a récemment été confirmée dans une publication de l'EFSA (2012). Les besoins nutritionnels sont satisfaits si ces produits sont employés en tant qu'additif alimentaire. Toutefois, pour la prévention de la diarrhée de sevrage, l'efficacité du ZnO est documentée à concentrations pharmacologiques dans la littérature.

Il existe quelques produits au ZnO enrobés sur le marché. Ils devraient avoir un effet aussi bénéfique que le ZnO standard à des concentrations bien inférieures. Grâce à l'enrobage spécial, ces produits devraient pénétrer plus avant dans le système digestif, si bien que davantage de Zn sera disponible à l'emplacement idéal pour exercer un effet antibactérien et anti-inflammatoire, et une expression IGF-1 accrue. L'ajout de ZnO au régime alimentaire pourrait ainsi être réduit de 2500-3000 PPM à 100 PPM, avec peut-être les mêmes effets positifs à l'égard des infections aux *E. coli* post-sevrage (Kim et al., 2012).

Le ZnO micro-encapsulé est également une forme de zinc ayant un potentiel d'avenir. Lors d'une récente expérience, des porcelets sevrés de 21 jours ont été nourris avec un aliment de contrôle sans ajout de ZnO, un aliment avec 3000 PPM ZnO ou un aliment comportant 100 PPM de ZnO micro-encapsulé. La moitié des porcelets de chaque groupe ont été expérimentalement infectés aux ECET β -hémolytiques. L'ajout aux aliments de 100 PPM de ZnO micro-encapsulé a réduit les symptômes pathologiques de colibacillose post-sevrage, tant parmi les porcelets infectés que parmi les porcelets non infectés, et a fait en sorte que les niveaux de zinc dans le plasma et le fèces sont restés identiques à ceux des porcelets ayant reçu l'aliment de contrôle (Kim et al. ; 2012). L'influence du zinc micro-encapsulé sur les fonctions de barrière intestinale *in vivo* doit être étudiée de manière plus approfondie.

Les nanotechnologies sont également utilisées pour renforcer l'efficacité du ZnO, afin que la dose puisse être réduite. En rendant le ZnO extrêmement fin (et en induisant un meilleur ratio surface/volume), un plus grand nombre de molécules de ZnO sont mises à disposition en vue de nouer des interactions, dans le système gastro-intestinal, avec la muqueuse et les bactéries présentes. Cette technologie pourrait aussi permettre d'utiliser des concentrations de zinc nettement inférieures au dosage pharmacologique. Un effet antibactérien de nanoparticules de ZnO a été mis en avant par différents auteurs (Liu et al., 2009; Tam et al., 2008; Tayel et al., 2010). Mais l'on sait encore trop peu de choses sur l'interaction entre les nanoparticules et la cellule bactérienne, et sur la pénétration des nanoparticules jusque dans les cellules (Jiang et al., 2009).

Un autre développement récent concerne le zinc 'high potentiated'. La surface et la porosité du ZnO sont agrandies plus de 10 fois. L'on crée ainsi une forme de zinc encore plus efficace que le nano-zinc, en raison de la part beaucoup plus importante d'emplacements d'interaction potentiels entre la molécule de ZnO, l'hébergeur et les germes intestinaux. Les premières recherches avec ces produits sont prometteuses. Des test *in vivo* montrent que 150 g/T de Zn potentialisé exercent une activité équivalente à 3 kg/T ZnO (Durosoy et al., 2012).

Le tétrachlorure de zinc est une forme assez nouvelle de Zn, avec des résultats prometteurs. Cette forme de zinc (chlorure de zinc hydroxyde) a été autorisée en octobre dernier, par le règlement 991/2012, pour usage dans l'alimentation animale. Un élément de la littérature évoque des doses plus élevées (1000-1500 PPM) pour atteindre l'effet de 2500 PPM ZnO.

Toutefois, nous disposons actuellement de trop peu de données et, surtout, d'études de terrain, pour démontrer le fonctionnement et l'efficacité des formes susmentionnées de zinc. Il est donc recommandé d'étudier plus avant, de manière scientifique, ces alternatives potentielles, avant de les utiliser dans les élevages.

11. Avis aux pouvoirs publics

Sur la base de l'étude susmentionnée, le groupe de travail propose de conclure une convention sous forme d'**engagement moral** entre **l'industrie des aliments composés, les éleveurs, les vétérinaires et les pouvoirs publics**, dans laquelle **un dosage élevé et bref de 2500 PPM ZnO (qualité pharmacologique, comme médicament vétérinaire enregistré) sera autorisé au cours des 14 premiers jours après sevrage** à titre de traitement et de prévention de la diarrhée de sevrage, à la condition de passer ensuite à une

concentration en zinc réduite dans l'alimentation, à savoir **150 PPM dans l'aliment de croissance** et **120 PPM dans l'aliment d'engraissement** (voir plus haut : scénario 3). La concentration réduite de 120 PPM dans l'aliment d'engraissement est encore largement suffisante pour couvrir les besoins de base des porcs.

En mettant en œuvre ce scénario, la contrainte environnementale totale par rapport à l'administration actuelle de zinc en tant qu'additif de l'alimentation des porcs reste identique. Par ailleurs, en cas d'administration brève de doses élevées de ZnO, il n'est attendu aucun effet négatif sur les paramètres de production ou le bilan minéral.

L'aperçu ci-dessus montre clairement que l'usage de ZnO à concentrations pharmacologiques peut fortement faire baisser la consommation de PAB en prévention de la diarrhée de sevrage, comme c'est le cas dans les pays où l'usage de ZnO est autorisé en tant que médicament vétérinaire dans l'aliment de sevrage. De ce fait, la consommation de colistine chez les porcelets sevrés pourra être fortement diminuée, ce qui s'avère une nécessité absolue étant donné l'importance croissante de cet antibiotique pour la médecine humaine.

Par ailleurs, il est important que l'usage de ZnO en tant que médicament vétérinaire (qualité pharmacologique) au cours des 14 premiers jours après sevrage ne puisse se faire que **sous la surveillance du vétérinaire**, et donc **uniquement sur prescription**. Tout comme pour les PAB, des résistances ont déjà été décrites pour le zinc, notamment pour des SARM provenant de porcs danois, un pays qui autorise les concentrations pharmacologiques de ZnO dans les aliments de sevrage. Il est essentiel, dans le cadre de l'administration de ZnO à concentrations pharmacologiques, de respecter et d'encourager un usage prudent et rationnel de ce médicament. Bien que l'on ignore dans quelle mesure l'administration de ZnO à concentrations pharmacologiques dans l'alimentation en prévention de la diarrhée de sevrage contribue à la sélection et à la diffusion de SARM, il est indispensable que la **résistance au zinc** de ces bactéries, ainsi que les bactéries indicatrices à Gram positif et négatif du système intestinal des porcs soit **suivie** par le biais **d'études de surveillance**. **L'administration et l'acquisition de ZnO en tant que médicament vétérinaire** doivent par conséquent être **contrôlées dans le cadre d'un système de collecte des données national** (cf. avis collecte des données de l'AMCRA), afin que des liens éventuels entre usage et résistance puissent être examinés. De cette manière, les liens éventuels entre l'usage de ZnO en tant que médicament vétérinaire et d'autres médicaments vétérinaires pourront également être étudiés.

Dans l'attente du développement d'alternatives de qualité pour l'usage de ZnO et de PAB, le groupe de travail plaide pour **l'autorisation temporaire du ZnO en tant que médicament vétérinaire** à une concentration de 2500 PPM (qualité pharmacologique) au cours des 14 premiers jours après sevrage. Ce sera la seule manière de réduire l'usage de colistine, importante pour l'homme, dans l'élevage porcin intensif, sans nuire au bien-être animal ni créer de souffrance animale inutile. **Entre-temps, il est possible de mener une étude** visant à **améliorer la qualité de la composition des aliments de sevrage**, afin de renforcer au mieux la fonction de barrière intestinale des porcelets tout juste sevrés et minimaliser de cette manière l'apparition de diarrhée et la nécessité de la traiter par PAB (Kim et al., 2012).

12. Références

- Aarestrup, F.M., Cavaco, L., Hasman, H. 2010. Decreased susceptibility to zinc chloride is associated with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* CC398 in Danish swine. *Vet. Mic.* 142: 455-457.
- Aarestrup, F.M., Hasman, H. 2004. Susceptibility of different bacterial species isolated from food animals to copper sulphate, zinc chloride and antimicrobial substances used for disinfection. *Vet. Mic.* 100: 83-89.
- Abo-Amer, A.E, Mohamed, R.M. 2006. Heavy metals resistant plasmid-mediated utilization of solar by *Pseudomonas aeruginosa* AA301. *Rom. Arch. Microbiol. Immunol.* 65: 113-119.
- Agersø, Y., Hasman, H., Cavaco, L.M., Pedersen, K., Aarestrup, F.M. 2012. Study of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Danish pigs at slaughter and in imported retail meat reveals a novel MRSA type in slaughter pigs. *Vet. Microbiol.* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.12.023>.
- Bhandari, N., Bahl, R., Taneja, S., Strand, T., Mølbak, K., Ulvik, R.J., Sommerfelt, H., Bhan, M.K. 2002. Substantial reduction in severe diarrheal morbidity by daily zinc supplementation in young North Indian children. *Pediatrics* 109: 1-7.
- Bikker, P. Copper and zinc in diets of growing pigs.- New insights in requirements. Productschap Diervoeder, Themabijeenkomst "koper en Zink in de varkenshouderij", 8 mei 2012, Wageningen, Nederland.
- Black, R. 1998. Therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countries. *Am. J. Clin. Nutr.* 68 (suppl.): 476S-479S.
- Boyen, F., Vangroenweghe, F., Butaye, P., De Graef, E., Castryck, F., Heylen, P., Vanrobaeys, M., Haesebrouck, F. 2010. Disk prediffusion is a reliable method for testing colistin susceptibility in porcine *E. coli* strains. *Vet. Microbiol.* 144: 359-362.
- Callens, B., Persoons, D., Maes, D., Laanen, M., Postma, M., Boyen, F., Haesebrouck, F., Butaye, P., Catry, B., Dewulf, J. 2012. Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. *Prev. Vet. Med.* 106: 53-62.
- Cavaco, L.M., Hasman, H., Aarestrup, F.M. 2011. Zinc resistance of *Staphylococcus aureus* is strongly associated with methicillin resistance. *Vet. Mic.* 150: 344-348.
- Cavaco, L.M., Hasman, H., Stegger, M., Andersen, P.S., Skov, R., Fluit, A.C., Ito, T., Aarestrup, F.M. 2010. Cloning and occurrence of *czrC*, a gene conferring cadmium and zinc resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54: 3605-3608.
- de Jong, A., Thomas, V., Simjee, S., Godinho, K., Schiessl, B., Klein, U., Butty, P., Vallé, M., Marion, H., Shryock, T.R. 2012. Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *J. Antimicrob. Chemother.* 67: 638-651.
- Derivaux, J., Liégeois, F. 1962. Vigot Frères, S^{té} A^{mé} Desoer (Editeurs). Toxicologie vétérinaire, Toxicologie spéciale (Deuxième partie), Chapitre I, Poisons inorganiques,

E) Métaux et composés, Zinc: p. 156-160.

Doménech, J., Prieto, A. 1986. Stability of zinc oxide particles in aqueous suspensions under UV illumination. *J. Phys. Chem.* 90: 1123-1126.

Doppenberg, J., van der Aar, P. (Editors). 2010. Gut physiology in pigs around weaning: recent findings and implications for rearing practice. Dynamics in animal nutrition. Wageningen Academic Publishers, the Netherlands.

Dourmad, J.Y., Jondreville, C. Improvement of balance of trace elements in pig farming systems. Pancosca Symposium, June 2007, Switzerland.

Durosoy, S., Vahjen, W., Zentek, J. Inhibitory action of analytical grade and of a new potentiated ZnO on the ex vivo growth of porcine small intestine bacteria. 4th European Symposium of Porcine Health Management, April 2012, Belgium.

European Food Safety Authority (EFSA) panel on additives and products or substances used in animal feed (FEEDAP). 2012. Scientific opinion on safety and efficacy of zinc compounds (E6) as feed additives for all animal species: zinc chelate of amino acids hydrate, based on a dossier submitted by Zinpro Animal Nutrition Inc. *EFSA Journal* 10: 2621.

Harada, K., Asai, T., Kojima, A., Oda, C., Ishihara, K., Takahashi, T. 2005. Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 67: 999-1003.

Hardy, B., Mahlberg, J., Simonson, R.R. 2003. Effect of various trace minerals on the growth of *E. coli* K88 in vitro. In: Paterson, J.E. (Ed.), *Manipulating Pig Production IX*. Australasian Pig Science Association, Werribee, Victoria, Australia, p. 166.

Hoque, K.M., Rajendran, V.M., Binder, H.J. 2004. Zinc inhibits cAMP-stimulated CL secretion via basolateral K-channel blockade in rat ileum. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 288: G956-G963.

Højberg, O., Canibe, N., Poulsen, H.D., Hedemann, M.S., Jensen, B.B. 2005. Influence of dietary zinc oxide and copper sulphate on the gastrointestinal ecosystem in newly weaned piglets. *Appl. Environ. Microbiol.* 71: 2267-2277.

Huang, S.X., McFall, M., Cegielski, A.C., Kirkwood, R.N. 1999. Effect of dietary zinc supplementation on *Escherichia coli* septicaemia in weaned pigs. *Swine Health Prod.* 7: 109-111.

Jensen-Waern, M., Melin, L., Lindberg, R., Johannisson, A., Wallgren, P.P. 1998. Dietary zinc oxide in weaned pigs – effects on performance, tissue concentrations, morphology, neutrophil functions and faecal microflora. *Res. Vet. Sci.* 64: 225-231.

Jiang, W., Mashayekhi, H., Xing, B. 2009. Bacterial toxicity comparison between nano- and micro-scaled oxide particles. *Environ. Pollut.* 157: 1619-1625.

Kim, J.C., Hansen, C.F., Mullan, B.P., Pluske, J.R. 2012. Nutrition and pathology of weaner pigs: nutritional strategies to support barrier function in the gastrointestinal tract. *Anim. Feed Sci. Technol.* 173: 3-16.

- Li, X.L., Dong, B., Li, D.F., Yin, J.D. 2010. Mechanisms involved in the growth promotion of weaned piglets by high-level zinc oxide. *J. Anim. Sci. Biot.* 1: 59-67.
- Li, B.T., van Kessel, A.G., Caine, W.R., Huang, S.X., Kirkwood, R.N. 2001. Small intestinal morphology and bacterial populations in ileal digesta and faeces of newly weaned pigs receiving a high dietary level of zinc oxide. *Can. J. Anim. Sci.* 81: 511-516.
- Liedtke, J., Vahjen, W. 2012. *In vitro* antibacterial activity of zinc oxide on a broad range of reference strains of intestinal origin. *Vet. Microbiol.* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.05.013>.
- Liu, Y., He, L., Mustapha, A., Li, H., Hu, Z.Q., Lin, M. 2009. Antibacterial activities of zinc oxide nanoparticles against *Escherichia coli* O157:H7. *J. Appl. Microbiol.* 107: 1193-1201.
- Lizardo, R, the Institute for Food Research and Technology, Spain. Interaction between high dosed ZnO and phytase. Expert talk Pig Progress, 2004.
- Martin, L., Pieper, R., Vahjen, W., Zentek, J. Influence of high level dietary zinc oxide on performance and small intestine gene expression in weaned piglets. XII International symposium on digestive physiology in pigs, May-June 2012, USA.
- Mavromichalis, I. The search for alternatives to zinc oxide. *Pig Progress*, February 2011.
- Mohamed, R.M., Abo-Amer, A.E. 2012. Isolation and characterization of heavy-metal resistant microbes from roadside soil and phylloplane. *J. Basic Microbiol.* 52: 53-65.
- Roselli, M., Finamore, A., Garaguso, I., Britti, M.S., Mengheri, E. 2003. Zinc oxide protects cultured enterocytes from the damage induced by *Escherichia coli*. *J. Nutr.* 133: 4077-4082.
- Sandström, B. 2001. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br. J. Nutr.* 85 Suppl. 2: S181-185.
- Starke, I., Vahjen, W., Zentek, J. Dietary zinc oxide leads to short and long term modification in the intestinal microbiota of piglets. XII International symposium on digestive physiology in pigs, May-June 2012, USA.
- Tam, K.H., Djurišić, A.B., Chan, C.M.N., Xi, Y.Y., Tse, C.W., Leung, Y.H., Chan, W.K., Leung, F.C.C., Au, D.W.T. 2008. Antibacterial activity of ZnO nanorods prepared by a hydrothermal method. *Thin Solid Films* 516: 6167-6174.
- Tayel, A.A., El-Tras, W.F., Moussa, S., El-Baz, A.F., Mahrous, H., Salem, M.F., Brimer, L. 2011. Antibacterial action of zinc oxide nanoparticles against foodborne pathogens. *J. Food Safety* 31: 211-218.
- Thati, V., Roy, A.S., Prasad, M.V.N.A., Shivannavar, S.T., Gaddad, S.M. 2010. Nanostructured zinc oxide enhances the activity of antibiotics against *S. aureus*. *J. Biosci. Tech.* 1: 64-69.
- Tjeenk Willink, S. H. D. uitgeverij, Alphen aan den Rijn, 1995. Veterinaire Hoofdinspectie van de volksgezondheid. Milieucontaminanten bij dierlijke productie in relatie tot de volksgezondheid.

Yamamoto, O. 2001. Influence of particle size on the antibacterial activity of zinc oxide. *Int. J. Inorg. Mater.* 3: 643-646.

Zhang, B., Guo, Y. 2009. Supplemental zinc reduced intestinal permeability by enhancing occludin and zonula occludens protein-1 (ZO-1) expression in weaning piglets. *Br. J. Nutr.* 102: 687-693.

13. Composition du groupe de travail

Le présent rapport découle d'une concertation entre les différents membres du groupe de travail ZnO, le président de ce groupe de travail et le staff permanent de l'AMCRA. Le Conseil d'administration et le staff de l'AMCRA tiennent à remercier monsieur Martin Fockedeey, président du groupe de travail, ainsi que tous les membres, pour leur collaboration et leur apport constructif.

Président

Martin Fockedeey (président du groupe de travail ZnO) : Cabinet vétérinaire Vedanko BVBA, manager BU production porcine, manager qualité

Membres

Josy Arendt : vétérinaire, Union Professionnelle Vétérinaire

Dirk Baute : Danis NV

Patrick De Backer : Université de Gand, Faculté de médecine vétérinaire, Vakgroep Farmacologie, Toxicologie en Biochemie, président de ce groupe professionnel

Jeroen Dewulf : Université de Gand, Faculté de médecine vétérinaire, Vakgroep Verloskunde, Voortplanting en Bedrijfsdiergeneeskunde, chargé de cours principal ; président du Conseil d'administration de l'AMCRA

Frederik Dieryckxvisschers : Vanden Avenne (VDA) - Ooigem, vétérinaire-nutritionniste

Kaat Goris : AVEVE Veevoeding en Boerenbond, vétérinaire-nutritionniste

Erik Hoeven : Association professionnelle des fabricants d'aliments composés pour animaux (APFACA), collaborateur technique scientifique

Louis Istasse : Université de Liège

Dominiek Maes : Université de Gand, Faculté de médecine vétérinaire, Vakgroep Verloskunde, Voortplanting en Bedrijfsdiergeneeskunde, professeur

Ludo Segers : Orffa Belgium NV, directeur, au nom de la Fédération des fabricants et des représentants d'additifs pour l'alimentation animale, FRANA

Filip Timmerman : Dopharma, responsable des ventes Belgique

Peter Yde : Danis NV, nutritionniste

Experts venus expliquer la législation

Diederik Standaert : Service public fédéral Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, DG Animaux, Végétaux et Alimentation, Chef de cellule a.i. Aliments pour animaux, OGM et Tabac

Lionel Laurier : Agence fédérale pour les médicaments et les produits de santé

Staff permanent AMCRA

Evelyne De Graef, coordinatrice

Isabelle Persoons, collaboratrice administrative

Addendum : aperçu de la littérature

Voici un aperçu de la littérature relative à l'influence de l'usage de ZnO sur les paramètres de production et la prévention de la diarrhée des porcelets :

Maribo, H., Skovsted Koch, A. 2007. Eggs Tend 88 in weaner feed. Danish Pig Production, report 789.

Ce rapport danois indique qu'un ajout de 2500 PPM de zinc à l'alimentation des porcelets au cours des 14 premiers jours suivant le sevrage a entraîné de meilleurs résultats de production (prise de poids quotidienne et conversion alimentaire de 0 à 6 semaines après sevrage) et un nombre inférieur de traitements pour diarrhée (période de 0 à 6 semaines après sevrage) qu'un régime sans ajout de zinc. Des différences significatives ont été notées pour la prise de poids quotidienne et le nombre de traitements pour diarrhée durant toute la période du test (0 à 6 semaines après sevrage) entre le groupe bénéficiant du régime avec zinc et le groupe de contrôle. La majorité des traitements ont été réalisés dans les deux premières semaines après sevrage.

Maribo, H. 2009. Daka Porcine Plasma and zinc for weaners. Danish Pig Production, report 846.

Ce rapport montre également que l'ajout de 2500 PPM de Zn (de ZnO) au régime des porcelets durant les 14 premiers jours après sevrage génère de meilleures valeurs de production que la fourniture d'aliments sans ZnO. Un effet positif significatif de l'ajout de ZnO sur la prise de poids quotidienne et la prise d'aliments a été constaté avant le pesage des porcs 10 jours après sevrage, et sur la prise d'aliments et la conversion alimentaire durant la période suivante, peu importe si du plasma sanguin a été ajouté ou non au régime avec ZnO. Au cours des 10 premiers jours après sevrage, un nombre significativement plus important de porcelets a en outre été traité pour diarrhée dans le groupe de contrôle (pas d'ajout de zinc ou de plasma sanguin au régime) par rapport aux groupes qui ont reçu un régime avec 2500 PPM Zn (de ZnO) et/ou de plasma sanguin.

Han, Y., Thacker, P. 2009. Performance, nutrient digestibility and nutrient balance in weaned pigs fed diets supplemented with antibiotics or zinc oxide. J. Anim. Vet. Adv. 8: 868-875.

Y. Han et P. Thacker ont examiné si les effets bénéfiques de l'ajout de ZnO à l'alimentation des porcelets sevrés pouvaient également être obtenus avec des concentrations pharmacologiques de Zn (de ZnO) inférieures à 2000-4000 PPM dans l'alimentation. Le test avait pour but d'évaluer la prise de poids, la prise d'aliments, la conversion alimentaire, la digestibilité des nutriments et le bilan en zinc des porcelets sevrés après apport d'un régime de base (1, 2 ou 3) sans ajout de ZnO ou de PAB (contrôle négatif), un régime de base avec ajout de 33 PPM de tiamuline et 100 PPM de chlortétracycline (contrôle positif), un régime de base avec 1500 PPM Zn (de ZnO) et un régime de base avec 2500 PPM Zn (de ZnO).

Résultats de l'expérience 1 (valeurs de production, à savoir prise de poids, prise d'aliments et conversion alimentaire) :

Jour 0-14 (phase 1 - régime de base 1 avec ajout ou non de 1500 ou de 2500 PPM de ZnO ou de PAB) :

-pas de différence de prise de poids entre le régime avec ZnO (1500 ou 2500 PPM Zn) et le régime avec PAB, ni entre les régimes avec diverses concentrations de ZnO (1500 ou 2500 PPM de Zn), mais prise de poids significativement plus élevée chez les porcelets qui ont reçu un régime avec ZnO ou PAB que chez ceux du groupe de contrôle (régime de base) ($p < 0.05$);

-pas de différences significatives dans la prise d'aliments entre les 4 groupes, mais prise d'aliments la plus faible dans le groupe de contrôle ($p = 0.12$) ;

-contrôle de la conversion alimentaire (régime de base) > 1500 PPM Zn (de ZnO) > 2500 PPM Zn (de ZnO) > régime PAB, la différence entre le groupe de contrôle et chacun des 3 autres groupes est significative ($p < 0.05$), pas de différences significatives entre les 3 autres groupes.

Jour 14-28 (phase 2 – régime de base 2, avec ajout ou non de 1500 ou 2500 PPM Zn (de ZnO) ou de PAB) et période de test complète (dag 0-28) :

-pas de différence de prise de poids et de prise d'aliments entre les différents groupes ;

-conversion alimentaire significativement plus faible ($p < 0.05$) sur l'ensemble de la période (jour 0-28) chez les porcelets ayant reçu des PAB dans leur alimentation par rapport aux autres groupes, pas de différences significatives entre le groupe de contrôle et les porcelets ayant reçu 1500 ou 2500 PPM de zinc via l'alimentation.

Résultats de l'expérience 2 (digestibilité des nutriments - modèles d'excrétions fécales) :

-sur l'ensemble de la période de test, pas d'effet du ZnO ou de l'ajout de PAB sur la digestibilité des matières sèches, protéines brutes, calcium, phosphore ou énergie ;

-concentration de zinc dans le fèces significativement plus élevée (voir tableau) chez les porcelets avec un régime enrichi en ZnO que chez les porcelets ayant reçu un régime avec PAB ou un régime de base ;

-concentration de zinc dans le fèces des porcelets ayant reçu un régime de 1500 PPM Zn (de ZnO) seulement égale à environ la moitié de la concentration observée chez les porcelets avec un régime de 2500 PPM Zn (de ZnO).

Aliment	Contrôle	PAB	1500 PPM Zn	2500 PPM Zn	SEM
Excrétion de zinc phase 1 (régime de base 1* jusqu'au jour 10)					
Absorption (mg/jour)	50 ^c	65 ^c	305 ^b	501 ^a	34
Fèces (mg/jour)	45 ^c	60 ^c	342 ^b	555 ^a	60
Excrétion de zinc phase 2 (régime de base 2* jusqu'au jour 20)					
Absorption (mg/jour)	143 ^c	154 ^c	426 ^b	745 ^a	58
Fèces (mg/jour)	143 ^c	126 ^c	365 ^b	676 ^a	73

Tableau : effet de la concentration en zinc dans le régime sur l'excrétion en zinc dans le fèces
*Le régime de base comporte 100 PPM Zn comme ZnSO4 (35,5 % de zinc).

Les lettres en exposant dans le tableau indiquent que les moyennes sont significativement différentes ($p < 0.05$).

Ce tableau montre que lors de la phase 1, les porcelets ayant reçu un régime enrichi en ZnO présentent un bilan en zinc négatif. Ceci est conforme aux résultats de Case et Carlson (2002). Ces auteurs ont également observé une corrélation entre les concentrations en zinc fécales et les concentrations en zinc dans les aliments : une excrétion en zinc 4x supérieure a été constatée parmi les porcs ayant reçu 3000 PPM Zn via l'alimentation par rapport aux porcs qui ont reçu 500 PPM Zn. Hill et al. (2001) ont rapporté que les animaux qui ont reçu des aliments contenant 2000 PPM Zn ont rejeté 14x plus de zinc via le fèces que les porcelets ayant reçu des aliments dosés à 150 PPM Zn.

Case, C.L., Carlson, M.S. 2002. Effect of feeding organic and inorganic sources of additional zinc on growth performance and zinc balance in nursery pigs. J. Anim. Sci. 80: 1917-1924.

Hill, G.M., Mahan, D.C., Carter, S.D., Cromwell, G.L., Ewan, R.C., Harrold, R.L., Lewis, A.J., Miller, P.S., Shurson, G.C., Veum, T.L., NCR-42 Committee on Swine Nutrition. 2001. Effect of pharmacological concentrations of zinc oxide with or without the inclusion of an antibacterial agent on nursery pig performance. J. Anim. Sci. 79: 934-941.

Résultats de l'expérience 3 (valeurs de production, à savoir prise de poids, prise d'aliments et conversion alimentaire) :

L'expérience comportait 3 phases :

- 1) Jour 0-7 (phase 1 - régime de base 1 avec ajout ou non de 1500 PPM Zn (de ZnO) ou de PAB)
- 2) Jour 7-21 (phase 2 - régime de base 2 avec ajout ou non de 1500 PPM Zn (de ZnO) ou de PAB)
- 3) Jour 21-28 (phase 3 - régime de base 3 avec ajout ou non de 1500 PPM Zn (de ZnO) ou de PAB)

Constatations :

- Prise de poids significativement plus élevée parmi les porcelets ayant reçu un régime de 1500 PPM Zn (de ZnO) ou de PAB que parmi les porcelets du groupe de contrôle (régime de base) ($p < 0.05$), cela valait pour les 3 phases séparément et pour toute la durée de l'expérience (jour 0-28) ;

- Dans aucune des phases de l'expérience il n'a été observé de différence de prise de poids entre les porcelets ayant reçu des PAB ou 1500 PPM Zn (de ZnO) via les aliments ;
- Prise d'aliments moindre dans le groupe de contrôle que dans les 2 autres groupes (différences significatives, sauf dans la phase 1 : jour 0-7), pas de différence dans la prise d'aliments entre les porcelets ayant reçu un régime enrichi en PAB ou en ZnO ;
- Jour 0-7 et sur l'ensemble de la période de test : conversion alimentaire significativement supérieure ($p < 0.05$) parmi les porcs ayant reçu le régime de base que parmi ceux ayant reçu 1500 PPM Zn (de ZnO) ou des PAB ;
- Pas de différence significative dans aucune phase pour la conversion alimentaire pour le groupe PAB et le groupe ZnO.

Conclusion :

De cette étude, nous pouvons déduire que les résultats de production sont assez similaires lors d'un apport d'aliments comportant 2500 PPM Zn (de ZnO) ou 1500 PPM Zn (de ZnO). L'apport de 1500 PPM Zn (de ZnO) réduit drastiquement les excréments fécaux en zinc et donc la contrainte environnementale (en cas d'usage du lisier pour la fertilisation) par rapport à un apport de 2500 PPM Zn (de ZnO). Il est donc possible de réduire le taux de ZnO sans influencer négativement les résultats de production. Les résultats de production obtenus avec des aliments enrichis en ZnO sont comparables à ceux obtenus avec des aliments enrichis en PAB. Ceci démontre que l'ajout de ZnO à l'alimentation des porcelets sevrés peut être une alternative valable aux PAB dans l'alimentation.

Hill, G.M., Mahan, D.C., Carter, S.D., Cromwell, G.L., Ewan, R.C., Harrold, R.L., Lewis, A.J., Miller, P.S., Shurson, G.C., Veum, T.L. 2001. Effect of pharmacological concentrations of zinc oxide with or without the inclusion of an antibacterial agent on nursery pig performance. J. Anim. Sci. 79: 934-941.

Les constatations de Han et Thacker (2009) sont analogues à celles de Hill et al. (2001) : ces derniers ont examiné l'influence de diverses concentrations de ZnO dans l'alimentation (spectre allant de 0 à 3000 mg Zn/kg) sur les résultats de production des porcelets durant une période de 28 jours après sevrage. Ils ont constaté que l'influence positive sur les résultats de production des porcelets (sevrés tôt et sevrés plus tardivement) atteint un plateau avec une concentration en zinc dans les aliments de l'ordre de 1500 à 2000 mg Zn/kg.

L'influence positive croissante sur la prise d'aliments, la prise de poids et la conversion alimentaire en fonction de l'élévation de la concentration en zinc dans l'alimentation était la plus frappante parmi les porcelets sevrés tôt (< 15 jours), mais les porcelets sevrés plus tardivement (> 20 jours) tiraient également avantage de concentrations élevées de ZnO dans leur alimentation.

Si, outre du ZnO, l'antibactérien carbadox était ajouté à l'alimentation (expérience avec des porcelets sevrés en moyenne à l'âge de 19,7 jours), les résultats de production au cours de la période de 28 jours après sevrage étaient encore meilleurs qu'en cas d'ajout de ZnO uniquement : il était donc question d'un effet additif. Dans cette expérience, les résultats de

production s'amélioreraient également en fonction de l'élévation de la concentration de ZnO dans l'alimentation.

Bosi, P., Meriardi, G., Sarli, G., Casini, L., Gremokolini, C., Preziosi, R., Brunetti, B., Trevisi, P. 2003. Effects of doses of ZnO or Zn-Glutamate on growth performance, gut characteristics, health and immunity of early-weaned pigs orally challenged with *E. coli* K88. Ital. J. Anim. Sci. 2: 361-363.

Dans cette étude, des porcelets sevrés (21 j) ont reçu différentes compositions alimentaires, avec ou sans ajout de zinc, durant une semaine. Divers dosages de zinc ont été appliqués (200 ou 2500 mg/kg). Le jour 1, les porcelets ont reçu par voie orale 1,5 ml de suspension 10^{10} ufc/ml *E. coli* K88.

Résultat : l'ajout à l'alimentation d'une dose élevée de zinc (2500 mg/kg) durant une brève période après sevrage conduit à une réduction des excréctions d'*E. coli* (total *E. coli* et *E. coli* K88) via le fèces ($p < 0.05$), en comparaison avec d'autres compositions alimentaires (pas de zinc ou faibles concentrations). Ceci peut s'avérer être une indication de l'effet protecteur d'une concentration élevée en zinc dans l'alimentation par rapport à une colonisation et une infection avec *E. coli*.

Bien que l'on retrouve dans la littérature des résultats controversés concernant la réduction éventuelle de la diarrhée associée à l'usage de zinc, il existe suffisamment de preuves indiquant qu'un ajout de zinc exerce un effet protecteur vis-à-vis des pathogènes. La prévention ou la réduction de la diarrhée chez les porcelets ont été démontrées par différents auteurs (Huang et al., 1999 ; Jensen-Waern et al., 1998 ; Owusu-Asiedu et al., 2003). L'usage de zinc stabilise le microbiote intestinal : des niveaux stables de divers coliformes font en sorte que les souches provoquant la diarrhée peuvent moins facilement coloniser l'organisme et provoquer des infections (Katouli et al., 1999). Il a par ailleurs été démontré que l'ajout de zinc réduit la translocation de bactéries pathogènes de l'intestin grêle vers les ganglions lymphatiques mésentériques (Huang et al., 1999). Le zinc joue aussi un rôle majeur dans le soutien de la fonction de barrière épithéliale au niveau des intestins (effet positif sur les villosités de l'intestin grêle, ...) (M. Roselli et al., 2005).

M. Roselli et co-auteurs (2005) en concluent dès lors dans un article général que le ZnO peut être une alternative crédible aux PAB dans l'alimentation, et que même à concentration modérée, un effet protecteur est observé. Les bons résultats *in vivo* de l'usage de concentrations pharmacologiques de ZnO au Danemark confirment ceci : au Danemark, l'usage de ZnO a conduit non seulement à une réduction de l'usage de PAB dans les aliments destinés aux porcs, mais aussi à une diminution de l'incidence et de la gravité de la diarrhée (*E. coli*) chez les porcelets (Holm, 1996).

Holm, A. 1996. Zinc oxide in treating *E. coli* diarrhea in pigs after weaning. Comp. Cont. Ed. Pract. Vet. 18: S26–S48.

Huang, S.X., McFall, M., Cegielski, A.C., Kirkwood, R.N. 1999. Effect of zinc supplementation on *Escherichia coli* septicemia in weaned pigs. Swine Health Prod. 7: 109–111.

Jensen-Waern, M., Melin, L., Lindberg, R., Johannisson, A., Petersson, L., Wallgren, P. 1998. Dietary zinc oxide in weaned pigs – effects on performance, tissue concentrations, morphology, neutrophil functions and faecal microflora. Res. Vet. Sci. 64: 225-231.

Katouli, M., Melin, L., Jensen-Waern, M., Wallgren, P., Möllby, R. 1999. The effect of zinc oxide supplementation on the stability of the intestinal flora with special reference to composition of coliforms in weaned pigs. *J. Appl. Microbiol.* 87: 564-573.

Owusu-Asiedu, A., Nyachoti, C.M., Marquardt, R.R. 2003. Response of early-weaned pigs to an enterotoxigenic *Escherichia coli* (K88) challenge when fed diets containing spray-dried porcine plasma or pea protein isolate plus egg yolk antibody, zinc oxide, fumaric acid, or antibiotic. *J. Anim. Sci.* 81: 1790-1798.

Roselli, M., Finamore, A., Britti, M.S., Bosi, P., Oswald, I., Mengheri, E. 2005. Alternatives to in-feed antibiotics in pigs: Evaluation of probiotics, zinc or organic acids as protective agents for the intestinal mucosa. A comparison of in vitro and in vivo results. *Anim. Res.* 54: 203-218.