



## Les alternatives aux antibiotiques en élevage

Arlette LAVAL

*Membre de l'Académie d'agriculture de France*

*Docteur vétérinaire, agrégée de médecine des animaux d'élevage*

*Professeure honoraire de l'École vétérinaire de Nantes.*

Manuscrit révisé le 19 juin 2020 - Publié le 23 juin 2020

**Résumé :** *Lorsque l'on parle d'alternatives aux antibiotiques en santé animale, il faut différencier les alternatives aux antibiotiques facteurs de croissance, offrant de nombreuses possibilités, et les alternatives aux antibiotiques destinés au traitement des infections bactériennes, qui ne sont qu'au stade du développement pour la plupart d'entre elles. Les probiotiques, prébiotiques, acides organiques, enzymes, argiles, sont surtout exploités pour leurs effets facteurs de croissance. Les métaux lourds, extraits de plantes, sérums, peptides antimicrobiens, immunomodulateurs ciblent davantage les maladies infectieuses. De nouvelles approches sont explorées mais elles seront peu accessibles à la médecine vétérinaire : phagothérapie, cannibalisme bactérien, inhibition des bêta-lactamases, bactéries non cultivables, conversation bactérienne, système CRISPR-Cas. La vaccination et l'amélioration des conditions d'élevage restent les mesures les plus efficaces à l'heure actuelle. Ce sont elles qui ont permis d'obtenir les excellents résultats des plans Ecoantibio mis en place par les autorités françaises.*

**Mots clés :** *antibiotiques, alternatives, facteurs de croissance, prévention, santé animale, traitement.*

**Abstract :** *Regarding antibiotics alternatives in animal health, alternatives to growth promoters antibiotics must be differentiated from antibiotics used for disease treatments. Alternatives to growth promoters antibiotics have been widely and successfully used since now many years, but this is not the case for treatments which are only in the development stage for most of them. Probiotics, prebiotics, organic acids, enzymes, clays, are mainly used for their growth factor effect. Heavy metals, plant extracts, sera, antimicrobial peptides, immunomodulator compounds target infectious diseases more. New drugs are explored, but they will not be allowed to vets: it is the case of phage therapy, bacterial cannibalism, beta-lactamase inhibitors, non-cultivable bacteria, CRISPR-Cas system. Vaccination and improving farming conditions remain the most effective measures today. They allowed the good results of the the Ecoantibio plans put in place by the French authorities.*

**Key words :** *animal health, antibiotics, alternatives, growth promoters, prevention, treatment.*

## 1. Introduction

L'utilisation des antibiotiques en santé animale s'est développée parallèlement à leur utilisation en médecine humaine et, très vite, trois objectifs ont été ciblés : traiter les infections cliniquement déclarées et prévenir l'apparition des maladies bactériennes, mais aussi améliorer la croissance des animaux.

L'effet positif des antibiotiques sur la croissance a été découvert en 1946 (Moore *et al.* 1946). Leur utilisation s'est largement développée à des doses 10 à 30 fois inférieures aux doses thérapeutiques en vue d'améliorer la croissance et l'efficacité alimentaire, ce qui a permis de réduire les coûts de production à une époque répondant à une demande des consommateurs. Mais à partir des années 70, à la suite de la contamination de 60 britanniques par la consommation de lait cru provenant de vaches infectées par une salmonelle résistante, le gouvernement a chargé Meredith Swann de produire un rapport qui a établi le lien entre les antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance, le développement de bactéries résistantes, et le risque de contamination des humains via l'alimentation, donnant le coup d'envoi à tous les développements ultérieurs qui ont conduit à leur interdiction totale, en Europe, le 1<sup>er</sup> janvier 2006.

Cette interdiction a rapidement permis de réduire le portage des entérocoques résistants à la vancomycine chez le porc et les volailles, ce qui était l'un des premiers objectifs, mais elle a révélé leur rôle préventif important dans le contrôle des diarrhées et de la mortalité du porcelet dues à *Escherichia coli* et *Lawsonia intracellularis* ainsi que de l'entérite nécrosante du poulet de chair (Casewell *et al.* 2003), qui ont toutes vues leur incidence augmenter. Des mesures alternatives ont donc dû être recherchées.

L'usage préventif et curatif des antibiotiques reste bien entendu possible à la fois pour la prévention et le traitement des maladies infectieuses, mais leur usage prudent en particulier à titre préventif est désormais strictement encadré comme le prévoient en France les plans Ecoantibio 2012 et Ecoantibio 2017 mis en place par le Ministère de l'Agriculture (ANSES, 2018).

Ces interdictions et restrictions nécessitent donc leur remplacement soit par des additifs alimentaires ou des médicaments, soit par la modification des méthodes d'élevage. La régulation de la croissance est relativement facile. Il faut évidemment trouver des solutions qui soient dépourvues d'effets secondaires et qui ne soient pas trop coûteuses. Par contre, le remplacement des antibiotiques en vue du traitement proprement dit des infections est beaucoup plus difficile, surtout lorsque les infections sont bien installées. Les solutions médicales sont décevantes et les innovations les plus prometteuses sont réservées à la médecine humaine. Finalement, ce sont les vaccinations et l'amélioration des conditions d'élevage qui donnent actuellement les meilleurs résultats.

Les alternatives proposées doivent avoir les mêmes effets bénéfiques que les antibiotiques en assurant des performances zootechniques optimales et en augmentant la disponibilité des nutriments (Gadde *et al.* 2017). Elles doivent aussi être dépourvues d'effets indésirables.

Un rapport de l'ANSES publié en 2018 dresse un état des lieux complet de la littérature disponible. Il établit clairement que des solutions intéressantes et solidement étayées scientifiquement sont proposées pour améliorer la croissance et réguler le fonctionnement digestif, mais que les vraies alternatives utilisables à titre curatif sont rares et que leurs allégations revendiquées ne sont pas toujours solidement démontrées. Bien peu répondent à toutes les exigences d'une Autorisation de Mise sur le Marché, à fois en termes d'innocuité et d'efficacité et les essais d'efficacité publiés ne permettent que rarement la comparaison avec les antibiotiques utilisés dans les conditions de l'AMM<sup>1</sup>.

Le statut réglementaire des produits présentés comme une alternative aux antibiotiques n'est pas toujours bien défini. Il faut distinguer :

- ceux qui obéissent à des contraintes réglementaires strictes, qui apportent des garanties :
  - ▶ les additifs proprement dits, qui répondent aux exigences du Règlement Européen 1831/2003 et qui ne peuvent revendiquer que les indications mentionnées dans le règlement d'autorisation. Toute autre allégation nécessite l'obtention d'une nouvelle autorisation,
  - ▶ les aliments diététiques répondant à un objectif nutritionnel particulier (ONP) en vertu de l'article 9 du règlement 767/2009. Cet ONP précise les caractéristiques nutritionnelles essentielles, l'espèce destinataire, la durée d'utilisation et les allégations comme « stabilisation de la fonction digestive », « atténuation des conséquences d'un stress ».
- et les autres produits : matières premières, aliments complets ou complémentaires, pour lesquels l'allégation est libre.

Qu'ils fassent ou non l'objet d'une autorisation officielle, de nombreux composés font actuellement l'objet de recherches en vue d'évaluer leur intérêt préventif et même parfois curatif dans le contrôle des infections bactériennes animales.

## 2. Les alternatives actuelles

### 2.1. Les probiotiques

Selon la définition adoptée par la FAO/WHO (2001) les probiotiques sont des cultures d'organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés dans des quantités adéquates, apportent un bénéfice à la santé de l'hôte. Ils peuvent contenir une ou plusieurs souches de bactéries et sont généralement utilisés comme additifs alimentaires, seuls ou avec d'autres additifs. En pratique, ils sont surtout utilisés chez le porc et les volailles.

Ce sont des cultures de microorganismes (levures, bactéries, champignons), de nature et de mélanges différents selon les cas. Pour ceux qui sont autorisés en alimentation animale, les souches de microorganismes sont bien connues et leurs génomes ont été séquencés pour s'assurer de l'absence de gène de résistance. En effet, malgré leur innocuité bien établie, les souches

<sup>1</sup> AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

de bactéries des probiotiques peuvent porter des gènes de résistance aux antibiotiques, en particulier aux tétracyclines et présenter un risque non négligeable de propagation de la résistance (Gueimonde *et al.* 2013).

Lorsqu'ils sont composés de mélanges de souches, la composition exacte du mélange doit être bien définie.

Selon Fuller (1989), les propriétés d'un bon probiotique sont les suivantes :

- effet bénéfique chez l'animal : amélioration de la croissance et de l'indice de consommation, meilleure résistance aux maladies,
- absence d'effet indésirable,
- présence sous forme de cellules viables, de préférence en grande quantité,
- résistance dans le milieu intestinal, résistance à bas pH et aux acides organiques,
- stabilité correcte dans les conditions de stockage et de préparation des aliments.

Ils agissent en améliorant l'équilibre microbien intestinal.

Utilisés en additifs alimentaires des animaux de production et distribués de façon prolongée essentiellement chez les animaux en croissance, les probiotiques ont avant tout un effet « facteur de croissance » (Ezema 2013). Par le mécanisme de l'exclusion compétitive, ils permettent l'installation d'une flore contrôlée avant la colonisation par des bactéries pathogènes ainsi que cela a pu être montré dans un modèle d'infection expérimentale chez le poulet (La Ragione *et al.* 2001).

Ils améliorent la croissance et l'efficacité alimentaire. Ils pourraient aussi agir en stimulant l'immunité, en particulier l'immunité locale intestinale (Gadde *et al.* 2017, Markowiak 2018).

Chez la poule, ils permettent d'augmenter la production d'œufs. Mais ils peuvent aussi protéger l'animal des infections intestinales. Les glucides sont dégradés par les bactéries et transformés en éléments plus digestibles qui sont ensuite mieux absorbés par la muqueuse. Toutes les infections digestives occasionnées par un dérèglement de la flore sont concernées (Gadde *et al.* 2017).

Des travaux réalisés chez les volailles ont montré qu'ils réduisaient de 20 % la mortalité du poussin à l'éclosion en comparaison avec un groupe témoin non traité (Yueming *et al.* 2013), performance comparable à celle d'un traitement antibiotique.

Utilisés en comparaison avec des ionophores, ils montrent la même efficacité que ces derniers dans le contrôle de la coccidiose (Ritzi *et al.* 2014).

Chez le porc, les mêmes effets bénéfiques ont été constatés. En maternité, il a été montré qu'un effet bénéfique pouvait être obtenu sur le contrôle de l'infection colibacillaire du porcelet lorsque l'on distribue une levure (*Saccaromyces cerevisiae boulardii*) dans les tout premiers jours de la vie, mais la distribution est inefficace si elle intervient au-delà du 3<sup>ème</sup> jour (Hancox *et al.* 2015). Au sevrage, ces diarrhées sont encore plus difficiles à contrôler et nécessitent un

recours régulier aux antibiotiques. Plusieurs études se sont intéressées à cette indication, en particulier dans le contrôle des infections colibacillaires digestives en maternité et au sevrage (Taras *et al.* 2006) Il n'est pas possible d'espérer un effet curatif, mais avant le début des manifestations cliniques, les probiotiques peuvent réduire leur gravité ainsi que l'excrétion bactérienne (Trevisi *et al.* 2015, Marchand *et al.* 2013). En traitement d'appoint, dans des conditions expérimentales, *Saccaromyces cerevisiae boulardii* réduit la sévérité des signes cliniques d'une infection sévère par *Lawsonia intracellularis*, l'agent de l'iléite hémorragique du porc (Rosener *et al.* 2012).

Des effets positifs possibles sur les troubles digestifs ont aussi été constatés chez le veau et chez le lapin (ANSES 2018).

Les probiotiques apparaissent donc comme des alternatives prometteuses à l'usage des antibiotiques, même s'il n'est pas possible d'envisager une action curative. De nombreuses spécialités sont disponibles ou en cours d'études, contenant une ou plusieurs souches de bactéries : *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*... ou de levures : *Saccharomyces cerevisiae*, en particulier. L'activité des préparations dépend non seulement du choix des espèces bactériennes mais aussi de la souche et de la quantité de bactéries ou de levures incorporées. Il est clair en effet qu'il existe un effet-dose (rapport ANSES 2018).

De nombreuses préparations sont déjà autorisées. Les travaux en cours permettent d'espérer une action allant au-delà de leur effet zootechnique, même si les résultats sont parfois contradictoires. Le sujet est cependant complexe car l'effet-dose n'est pas toujours compatible avec la composition autorisée par la réglementation (Kiros *et al.* 2019).

## 2.2. Les prébiotiques

Par définition, ce sont des substrats bénéfiques pour la santé, spécifiquement utilisés par les microorganismes de l'hôte (Markowiak 2018). C'est un concept récent, initié en 1995. On classe dans les prébiotiques des glucides, polyphénols, acides gras polyinsaturés, protéines, lipides. Ils modulent la santé de l'hôte par le biais de son microbiote digestif et permettent la dégradation enzymatique des substances non digestibles comme les fructanes et les galactanes (O'Sullivan *et al.* 2010). Les plus communément utilisés sont les fructo-oligosaccharides (FOS), mannane-oligosaccharide (MOS), l'oligofructose, les trans-galacto-oligosaccharides (TOS), les gluco-oligo saccharides, gluco-oligosaccharides, lactulose, lactitol, malto-oligosaccharides, stachyose et raffinose. Ces substances atteignent le gros intestin sans être dégradées et deviennent le substrat des bactéries présentes. Ils agissent en synergie avec les probiotiques.

Ils doivent répondre aux critères de sélection suivants :

- Résister à la digestion dans les parties antérieures du tube digestif,
- Être attaqué par le microbiote intestinal,
- Avoir un effet bénéfique sur la santé de l'hôte,
- Stimuler la croissance des probiotiques,
- Résister aux procédés de fabrication des aliments.

Du fait de l'importance des fermentations dans le rumen des ruminants sevrés, ils ne sont évidemment intéressants que chez le veau, à moins d'être utilisés sous une forme protégée.

Leurs taux d'incorporation doivent être bien étudiés car ils peuvent provoquer des désordres digestifs s'ils sont mal dosés en dérégulant la flore digestive, mais leur absence de toxicité intrinsèque permet de les utiliser pendant de longues périodes. En général, les préparations commerciales associent plusieurs composés, par exemple polysaccharides et oligosaccharides ou MOS et bêta-glucanes.

Les allégations commerciales ne portent évidemment que sur leurs effets améliorateurs des performances, mais de nombreux essais abordent d'autres aspects de leur intérêt potentiel essentiellement par inhibition des bactéries intestinales pathogènes et du fait d'un effet adjuvant de la réponse immunitaire locale.

Chez le poulet, plusieurs travaux établissent un effet inhibiteur sur la croissance intestinale d'*Escherichia coli*, de *Campylobacter*, de *Clostridium perfringens* et de salmonelles, en particulier *Salmonella typhimurium*.

Chez le porcelet au sevrage, la supplémentation en MOS induit une forte inhibition des capacités d'adhésion d'*Escherichia coli* et de *Salmonella typhimurium*, évitant leur adhésion à la surface des entérocytes (Spring *et al.* 2000).

### **2.3. Les symbiotiques**

Ce sont des additifs qui combinent de façon synergique les probiotiques et les prébiotiques de façon à faciliter l'implantation de la flore probiotique (Gadde *et al.* 2017). Les plus utilisés combinent un apport de FOS, de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus*. Leur effet a surtout été étudié sur la croissance, améliorée du fait de l'augmentation de la taille des villosités intestinales, mais ils réduisent aussi, dans certaines conditions, l'importance de la flore pathogène et la mortalité, en particulier chez le poulet. D'une façon générale, on considère que les symbiotiques sont plus efficaces que les probiotiques et les prébiotiques utilisés séparément (Allen *et al.* 2013, Markowiak *et al.* 2018).

### **2.4. Les acides organiques**

Les acides organiques sont utilisés depuis des décennies en alimentation animale, initialement en vue de faciliter la conservation des aliments. Mais l'arrêt des facteurs de croissance antibiotiques a mis en évidence leur effet bénéfique sur la croissance et l'indice de consommation, et même la santé digestive.

Ce sont des acides monocarboxyliques comme les acides formique, acétique, propionique et butyrique et des acides carboxyliques portant des radicaux hydroxyles comme les acides lactique, malique, tartrique et citrique. Ce sont des composants normaux des organismes animaux et des plantes, intervenant dans la digestion des glucides. Ils sont largement distribués dans la nature et sont inoffensifs. Ils peuvent être incorporés aux aliments ou dissous dans l'eau, sous forme



libre ou sous forme de sels (sodium, potassium, calcium), seuls ou mélangés à d'autres additifs. Ils agissent selon plusieurs mécanismes (Gadde *et al.* 2017) :

- réduction du pH des portions antérieures du tube digestif,
- action antimicrobienne, plus ou moins conséquente selon l'acide ou le sel d'acide incorporé. Cette action est à la fois directe, soit par inhibition de bactéries pathogènes, coliformes en particulier, soit par destruction de la bactérie après pénétration intracellulaire, et indirecte en favorisant la multiplication des bactéries lactiques tolérantes à l'acidité (Biggs et Parsons 2008).
- augmentation de la digestibilité des nutriments en augmentant la rétention des protéines et de la matière sèche de la ration, tout en améliorant l'absorption du calcium et l'utilisation du phosphore.
- amélioration de la santé intestinale par effet direct sur l'épithélium.

Par ailleurs, ils améliorent la qualité hygiénique globale de l'aliment.

Une méta-analyse a montré que la supplémentation en MCFA (*medium chain fatty acids* : mélange d'acides gras libres à chaînes moyennes) se traduit par une amélioration de la croissance, l'indice de consommation et la mortalité qui sont améliorés dans respectivement 89 %, 73 % et 80 % des cas (Marcq *et al.* 2017). Ils peuvent même avoir un effet bénéfique sur des affections extra-digestives, comme les infections urinaires autour de la mise-bas chez la truie (Planchenault et Hurth 2020).

Leur rôle est cependant discuté car leurs effets sont inconstants du fait de la présence d'autres acides qui modifient les proportions de façon inopportune et lorsque la ration engendre l'apparition de composés dotés d'un pouvoir tampon.

## 2.5. Les enzymes

Les enzymes alimentaires sont eux aussi utilisés depuis longtemps. Ce sont des protéines biologiquement actives qui dégradent les nutriments en particules de plus petites tailles, et facilitent ainsi digestion et absorption.

Des classes d'enzymes très différents peuvent être utilisées : phytases, protéases, carbohydrases (xylanase, cellulase,  $\alpha$ -galactosidase,  $\beta$ -mannanase,  $\alpha$ -amylase et pectinase).

Ces enzymes agissent sur des composés anti-nutritionnels naturellement présents dans les aliments d'origine végétale comme l'acide phytique, les NSP (polysaccharides non amylacés) et les glucides complexes des parois cellulaires.

Ils agissent selon plusieurs modalités :

- augmentation de la digestibilité des nutriments non dégradés par les enzymes de l'hôte,
- attaque de la paroi polysaccharidique des végétaux permettant la libération de l'amidon, des acides aminés et des minéraux,

- inactivation des facteurs anti-nutritionnels comme les l'acide phytique et les NSP solubles et réduction de la viscosité du contenu intestinal,
- augmentation de la solubilité des NSP insolubles et facilitation des fermentations dans le gros intestin,
- complément d'apport en enzymes chez les jeunes animaux dont le système digestif n'est pas complètement opérationnel,
- modification de la flore digestive par réduction de la présence de substrats non digérés,
- production de poly-saccharides à courte chaîne à partir des NSP des parois végétales qui jouent un effet probiotique.

Leur effet bénéfique sur la croissance est reconnu. Il peut être très conséquent : augmentation de la digestibilité des protéines, de l'amidon et des matières de respectivement 22,7, 88,9 et 33,4 % dans une méta-analyse de Swann et Romero en 2014. Cependant, son amplitude est très variable selon le type d'enzyme, leur origine, leur taux d'incorporation, les conditions d'utilisation en particulier selon la nature des composants de la ration.

## ***2.6. Les extraits de plantes***

De nombreux travaux établissent l'intérêt des extraits de plantes comme additifs alimentaires. Leur effet préventif et curatif sur des infections de diverses natures est par contre beaucoup moins clair.

Un large éventail de plantes a été testé, pour les propriétés de leurs tiges, feuilles, fleurs, fruits, graines, racines, écorces. Elles peuvent être utilisées sous forme fraîches ou séchées, brutes ou en infusion, décoction, macération. L'extraction hydroalcoolique permet d'obtenir des huiles essentielles utilisées en aromathérapie. Les propriétés curatives des plantes sont connues depuis des millénaires et mises à profit dans toutes les cultures. Elles sont dues à la présence de composés divers, en particulier des alcaloïdes, terpènes, polyphénols... Ces composés ont été et sont encore souvent à l'origine du développement de nouveaux médicaments. La teneur des plantes en principes actifs varie selon la partie de la plante, l'origine géographique, les conditions de stockage, les techniques de préparation, le génotype et les conditions de culture.

Leur effet bénéfique sur la croissance a été mis à profit chez les monogastriques, en particulier le porc et les volailles. Elles agissent non seulement en améliorant la palatabilité des aliments, mais aussi par un authentique effet facteur de croissance. De nombreuses plantes peuvent servir à la préparation de ces additifs phytogéniques : thym, origan, romarin, achillée, marjolaine, ail, gingembre, thé vert, cumin, coriandre, cannelle, utilisés seuls ou en mélanges. Les huiles essentielles peuvent être incorporées directement aux aliments, elles aussi seules ou en mélange : thymol, carvacrol (extrait d'origan), cinnamaldéhyde, extraits de clou de girofle, coriandre, anis étoilé, safran des Indes, cumin, basilic, sauge, citron.

Selon les taux d'incorporation, l'origine des plantes, les conditions environnementales de récolte, les résultats peuvent fortement diverger. Cependant, des additifs d'origine végétale ont



été officiellement autorisés par l'Union Européenne, le premier, historiquement, étant un mélange de carvacrol, cinnamaldéhyde et d'oléorésine de poivron. Dans certains essais, outre l'effet bénéfique sur la croissance et l'indice de consommation, ces additifs permettent de réduire la mortalité (Bravo et Ionescu, 2008). Il a été montré que des additifs phytogéniques à base d'huiles essentielles amélioraient l'efficacité alimentaire de porcelets sevrés du fait notamment d'une meilleure digestibilité des protéines et des acides aminés dans l'intestin grêle (Maenner *et al.* 2011).

Leurs modes d'action sont mal connus. Ils exercent un effet antibactérien et possèdent des propriétés antioxydantes qui stabilisent la flore digestive et réduisent la production de métabolites toxiques. Il a par exemple été montré que des extraits de châtaigne utilisés en supplémentation alimentaire permettaient de réduire le score diarrhéique ainsi que le nombre de clostridies et d'*Escherichia coli* ETEC F4 du jéjunum du porcelet (Girard *et al.* 2019). Par ailleurs, ils réduisent le stress oxydatif<sup>2</sup> et améliorent l'activité anti-oxydante de nombreux tissus. Plusieurs études mettent en évidence un effet immunostimulant, avec augmentation de la prolifération lymphocytaire, de la production de cytokines<sup>3</sup> et stimulation de la production d'anticorps. Ils augmentent la hauteur des villosités intestinales et par voie de conséquence la capacité d'absorption et améliorent la sécrétion des enzymes digestives (Gadde *et al.* 2017).

Outre l'effet facteur de croissance, les plantes peuvent intervenir efficacement dans la prévention et le traitement de certaines affections : l'eucalyptus, la muscade, le fenouil, ont des propriétés antibiotiques, l'épicéa et le chêne, qui contiennent des tanins, ont un effet antidiarrhéique. Chez le poulet, les huiles essentielles et les tannins permettent de contrôler l'entérite nécrosante (Diaz Carrasco *et al.* 2016).

Le sujet est en fait très complexe, puisque la panoplie de plantes intéressantes est immense, soit telles qu'elles, soit sous forme d'huiles essentielles. Les résultats peuvent être contradictoires selon les essais et leur développement soulève des difficultés réglementaires compliquées. Leur toxicité doit être documentée (Ozbek *et al.* 2004). S'il est assez facile de répondre aux exigences des facteurs de croissance, les revendications « médicales » nécessitent une évaluation en tant que médicament, avec nécessité de fournir des garanties en termes de composition et de stabilité (dossier qualité), d'innocuité et d'efficacité (Ducrot *et al.* 2017). Ces conditions très compliquées à remplir limitent l'utilisation de la phytothérapie. Les autorités nationales et européennes en sont conscientes et essaient d'adapter ce cadre réglementaire.

---

<sup>2</sup> Le stress oxydatif, qui s'observe au niveau cellulaire, correspond à une agression des cellules par des radicaux libres.

<sup>3</sup> Les cytokines sont des protéines ou des glycoprotéines solubles qui jouent le rôle de signaux permettant aux cellules d'agir à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction. Elles sont synthétisées en réponse à un signal activateur.

## 2.7. Les métaux lourds

Le cuivre et le zinc sont utilisés depuis longtemps comme facteurs de croissance chez le porc et les volailles, mais depuis quelques années, plusieurs pays ont développé l'utilisation de l'oxyde de zinc avec une indication purement médicale dans la prévention des colibacilloses du porcelet au sevrage. Ces infections très fréquentes et parfois très meurtrières peuvent nécessiter des traitements antibiotiques à base de fluoroquinolones et de colistine car les sérotypes pathogènes d'*Escherichia coli* sont souvent résistants aux antibiotiques usuels. Or ces antibiotiques sont, pour les premiers, des antibiotiques critiques<sup>4</sup>, et pour les seconds, des antibiotiques très précieux en médecine humaine dont l'usage vétérinaire doit être aussi limité que possible. L'oxyde de zinc incorporé à la nourriture du porcelet pendant 14 jours consécutifs à la posologie de 100 mg/kg de poids vif, soit 2 500 ppm dans l'aliment s'est avéré extrêmement efficace dans la prévention de ces diarrhées. Bien que son effet curatif, lorsque la diarrhée est installée, soit par contre mal documenté, c'est certainement l'alternative aux antibiotiques la plus intéressante actuellement connue, car son efficacité a été clairement démontrée et une Autorisation de Mise sur le Marché avec l'indication « prévention des colibacilloses du sevrage chez le porcelet » a été délivrée.

Cependant, l'oxyde de zinc présente le grave inconvénient de s'accumuler dans le sol. L'épandage du lisier de porcelets présente un risque toxique pour les différents compartiments de l'environnement (sédiment, aquatique et terrestre). Le niveau d'impact dépend des contextes d'utilisation, notamment du type d'élevage et de la teneur en zinc dans l'aliment tout au long de la période d'élevage. Cependant, cette écotoxicité a conduit à une réévaluation du dossier et une Décision d'exécution européenne du 26 juin 2017 précise que tous les États membres doivent 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 interdiction se fonde aussi sur la possibilité de sélection de bactéries résistantes, en particulier des staphylocoques. La résistance au zinc est basée sur l'expression des pompes d'efflux des bactéries<sup>5</sup>. Celles-ci sont soit spécifiques du zinc, soit susceptibles de prendre en charge d'autres molécules, telles que des antibiotiques, conduisant ainsi à une légère réduction de la sensibilité bactérienne vis-à-vis de ces inhibiteurs. Par ailleurs, les gènes de résistance au zinc sont parfois situés sur les mêmes éléments génétiques mobiles que des gènes de résistance aux antibiotiques, induisant ainsi une co-sélection de la résistance. C'est le cas en particulier chez

---

<sup>4</sup> d'après le Code de la Santé Publique (5144-1-1 CSP) : « les substances **antibiotiques** d'importance **critique** en médecine vétérinaire sont celles dont l'efficacité doit être prioritairement préservée dans l'intérêt de la santé humaine et animale et dont la liste est fixée par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé ».

<sup>5</sup> l'*efflux* est un mécanisme par lequel les cellules rejettent à l'extérieur des composés toxiques : antibiotiques, métaux lourds, drogue... C'est un mécanisme de transport actif, assuré par des protéines transmembranaires appelées *pompes d'efflux*.

*Staphylococcus aureus* du fait de la colocalisation du gène de résistance au zinc (*czrC*) et du gène de résistance à la méticilline (*mecA*) dans le chromosome *mec* de la cassette staphylococcique (*SCCmec*) (Slifierz *et al.* 2015). En pratique, on a pu confirmer que l'administration d'oxyde zinc entraînait une augmentation du nombre de *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) dans les cavités nasales des porcs traités (Agero *et al.* 2012).

## 2.8. Les argiles

Les minéraux argileux sont constitués d'un réseau de couches tétra- et octaédriques contenant des molécules de silice, aluminium et oxygène interconnectées par des liaisons hydrogènes ou un groupe de cations (Gadde *et al.* 2017). Les argiles naturelles comme la bentonite, la zéolite et le kaolin, sont un mélange d'argiles de composition chimiques différentes. Elles ont une grande capacité d'absorption, et peuvent se lier aux aflatoxines, métaux lourds, entérotoxines et divers agents pathogènes. Ces propriétés ont été mises à profit depuis des siècles pour traiter les plaies ou les affections digestives. Plus récemment, il a été montré qu'elles pouvaient réduire la teneur du contenu intestinal en bactéries pathogènes, *Escherichia coli* et clostridies en particulier tout en augmentant l'activité des enzymes digestives. Chez le porc au sevrage recevant un aliment supplémenté en chlortétracycline et pénicilline de J15 à J28 après le sevrage, l'addition de 2 % d'une argile minérale, la clinoptilolite, permet de réduire le nombre de colibacilles porteurs de facteurs de virulence et de gènes de résistance, au moins dans le mois qui suit le sevrage (Seyedehameneh Jahanbakhsh *et al.* 2015). La reproductibilité de ce traitement doit être confirmée mais les résultats sont intéressants et permettent d'envisager un mode d'action allant au-delà de l'effet adsorbant classiquement attribué aux argiles. L'étude du percolat d'un mélange naturel de 4 argiles a permis d'établir que sa teneur en ions  $\text{Cu}^{++}$  et  $\text{Zn}^{++}$  était positivement corrélée à son activité bactéricide sur *Escherichia coli* et sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, négativement corrélée à la teneur en ions  $\text{Fe}^{++}$ , alors que le pH n'a pas d'effet (Otto *et al.* 2013). Leur usage doit cependant être prudent dans la mesure où ces composés peuvent être pollués par des métaux potentiellement toxiques pour les animaux ou l'environnement.

## 2.9. Les peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens (PAM) ou peptides de défense de l'hôte (HDP) sont de petites molécules cationiques ou anioniques, présentant un nombre limité de motifs structuraux dont les séquences, activités et cibles sont très diverses. Ils sont produits par de nombreux organismes, des bactéries aux mammifères en passant par les plantes et les insectes. Composants essentiels de l'immunité innée, ce sont des alternatives aux antibiotiques très prometteuses en termes de moyen de prévention et de traitement (Ducrot *et al.* 2017). Des milliers de molécules ont été répertoriées, dont plus de 2 000 d'origine animale. Ils sont produits par les cellules épithéliales et les phagocytes et, outre leur activité antibactérienne, ils ont une action antivirale, immunomodulatrice, anti-biofilm, et anticancéreuse. Ils ont suscité de nombreux travaux en vue de comprendre leur mode d'action, leurs interactions avec les membranes, l'optimisation de la

fonction peptidique et l'augmentation de la production de peptides. Ils peuvent être naturels ou, beaucoup plus rarement, synthétiques (Haney *et al.* 2017). Ils sont répartis dans 3 grandes classes : les peptides à pont disulfure, les peptides en hélice  $\alpha$ , les peptides non structurés riches en certains acides aminés. Ils sont constitués de 20 à 50 acides aminés et présentent une grande diversité structurale leur conférant un large spectre d'activité antibactérienne et antifongique. Ils agissent sur les microorganismes soit en perméabilisant leur membrane par un effet de type détergent ou par la formation de pores, soit sur une cible intracellulaire en se liant aux ribosomes et en inhibant le mécanisme de traduction génétique donc la capacité de multiplication. Comme les antibiotiques, ils peuvent donner lieu à l'apparition de résistance, résultant de la modification de la structure ou de la perméabilité membranaire, de la production d'enzymes protéolytiques, de la surexpression du mécanisme de pompe d'efflux ou par modification de la cible lors de l'action intracellulaire (Jenssen *et al.* 2006). Ils peuvent aussi être toxiques.

Les défensines et les cathélicidines sont les principales classes de PAM identifiés chez les mammifères. Les défensines présentent un large spectre d'activité antimicrobienne sur des bactéries résistantes aux antibiotiques (Wang *et al.* 2016).

En médecine vétérinaire, quelques applications ont été explorées dans plusieurs espèces, en particulier chez les monogastriques :

- Chez le poulet de chair : réduction du nombre de bactéries pathogènes dans le microbiote intestinal, en particulier *Clostridium perfringens*, agent de l'entérite nécrosante.
- Chez le cheval, les investigations ont porté sur la rhodococcose, une pneumonie grave et difficile à traiter chez le poulain. Plusieurs PAM ont donné des résultats encourageants *in vitro* (rapport ANSES 2018).
- Chez le porc, la plectasine, utilisée en comparaison avec un antibiotique, à savoir la colistine dans un effectif en post-sevrage affecté par une colibacillose de sévérité modérée, a permis d'obtenir des résultats comparables à ceux de la colistine, à la fois sur la croissance et l'incidence de la diarrhée (Jin *et al.* 2016).
- Chez la vache, la nisine a montré un effet préventif et curatif sur les mammites pendant la période de tarissement dans des conditions expérimentales (Pieterse et Todorov, 2010).

Autre propriété intéressante en santé animale, certains PAM sont synergiques des probiotiques, certains probiotiques produisant eux-mêmes des PAM, les bactériocines. Ils agiraient donc simultanément en limitant la prolifération des bactéries pathogènes et en détruisant finalement les bactéries persistantes grâce à leurs bactériocines.

Les PAM constituent donc une approche particulièrement intéressante dans la lutte contre l'antibiorésistance. Ils connaissent un timide développement en médecine humaine, une dizaine d'entre eux étant déjà enregistrés comme médicaments aux USA. La difficulté va résider dans le fait que ce sont des médicaments et qu'ils devront faire l'objet d'une procédure d'enregistrement longue et coûteuse, restant donc, au moins pour l'instant, difficilement accessibles à la médecine vétérinaire.

## 2.10. Sérums, plasmas, jaune d'œuf.

Les sérums et plasmas hyperimmuns sont utilisés depuis longtemps pour contrôler des infections et intoxications<sup>6</sup> spécifiques comme le tétanos, les toxi-infections gangreneuses, le rouget du porc ou la rage (en médecine humaine exclusivement bien entendu) pour ne citer que les plus connues.

Mais la recherche d'alternatives aux antibiotiques a conduit à rechercher d'autres indications. Des applications intéressantes sont publiées chez le cheval et chez le porc.

Chez le cheval, des plasmas hyperimmuns commerciaux de concentration en anticorps connue ou des sérums non commerciaux utilisant des chevaux donneurs ont montré un intérêt indiscutable dans la prévention et même le traitement de la rhodococcose pulmonaire du poulain (rapport ANSES 2018).

Chez le porc, les études ciblent majoritairement les diarrhées du porcelet au sevrage. Le plasma séché par atomisation (spray dried plasma) constitue un composant très intéressant. Il peut s'agir de plasma d'origine animale indéterminée, bovine en particulier, mais le plasma porcine semble plus efficace, dans la mesure où il contient des immunoglobulines spécifiques des agents pathogènes. Il peut constituer une alternative intéressante à l'utilisation systématique des antibiotiques dans l'aliment de 1<sup>er</sup> âge. Son mode d'action n'est pas encore bien connu. Il semble exercer un effet spécifique du fait de la présence d'immunoglobulines qui évitent la fixation de la bactérie sur la bordure en brosse de la muqueuse, expliquant pourquoi le plasma d'origine porcine est le plus efficace. Il maintiendrait par ailleurs la fonctionnalité de la barrière intestinale dans les états inflammatoires par modulations des cytokines inflammatoires et réduction de la perméabilité de la muqueuse (Perez Bosque *et al.* 2010). C'est une source de protéines de grande qualité qui permet de compenser les propriétés de certaines matières premières de qualité médiocre comme le pois. Son effet est plus sensible lorsque les conditions sanitaires sont dégradées (Owusu-Asiedu *et al.* 2003). Les différents essais publiés montrent que le taux d'incorporation doit être suffisant (5 % de la ration au moins) et que le contrôle des diarrhées doit être préventif, l'effet curatif n'étant pas solidement démontré. Du fait de son origine animale, sa collecte et son traitement doivent faire l'objet de précautions particulières pour éviter la transmission d'agents infectieux, y compris par le biais de contaminations croisées au cours du conditionnement et du stockage. Il est en particulier important de vérifier que les virus très résistants comme le Circovirus Porcin de type 2 (PCV2) et le virus de la Peste Porcine Africaine sont neutralisés par le processus de fabrication. Il est également nécessaire de connaître l'origine du sang utilisé, les matières premières pouvant voyager et provenir de pays contaminés par des agents infectieux inconnus en France. La diffusion de la Peste Porcine Africaine en Europe rend cette précaution particulièrement importante.

---

<sup>6</sup> Une intoxication est due à l'action pathogène de toxines produites par des microorganismes, indépendamment de la multiplication de ces derniers : c'est en particulier le cas du botulisme (toxine de *Clostridium botulinum*) et du tétanos (toxine de *Clostridium tetani*).

À côté du plasma et du sérum, le jaune d'œuf représente aussi une possibilité intéressante. Les recherches portent sur l'immunisation passive à partir des anticorps du jaune d'œuf de poule SPF (indemne d'organisme pathogène spécifique). Les œufs constituent une excellente source d'anticorps polyclonaux de bonne qualité (IgY), très faciles à récolter, à partir d'un effectif animal hyperimmunisé relativement réduit. Ces anticorps ne présentent aucun risque de toxicité et sont sans danger pour l'environnement (Gadde *et al.* 2015). Ils peuvent être utilisés dans l'aliment pour améliorer la croissance et stimuler l'immunité. Chez le porc, on a pu démontrer leur effet préventif sur l'apparition des diarrhées. Chez le poulet, ils réduisent la gravité de l'entérite nécrosante. À ce jour, les études portant sur leur efficacité dans la prévention et le traitement des infections animales doivent cependant être mieux documentées.

### 2.11. Les algues

Que ce soit des macroalgues ou des microalgues (diatomées), les algues sont capables de synthétiser de nombreux composés dont certains ont des propriétés antimicrobiennes. Ces composés sont des phlorotannins, des acides gras, polysaccharides, peptides, alcools, aldéhydes... Leur mode d'action est très variable selon les composés, mais le plus souvent ils agissent par inhibition de la synthèse des acides nucléiques, DNA et/ou RNA, par inhibition de l'activité métabolique, de la synthèse des protéines ou de la paroi bactérienne. Ils peuvent agir sur des bactéries à Gram positif seulement, ou indifféremment sur des Gram positifs et des Gram négatifs. Le sujet est complexe et encore mal étudié du fait du grand nombre et de la diversité des composés concernés (Mayer *et al.* 2013).

Les macroalgues, qu'elles soient vertes, rouges ou brunes, synthétisent des polysaccharides présentent des propriétés antibactériennes capables de se lier à la paroi bactérienne, provoquant une modification de sa perméabilité, ou les rendant inaptes à se fixer sur les récepteurs intestinaux. Les essais *in vitro* sont souvent convaincants, mais doivent être confirmés *in vivo*.

À ce jour, chez les animaux d'élevage, quelques essais ont montré que la supplémentation avec des extraits d'algues associés à des argiles permettait de réduire de 50 % les cas de diarrhées et le recours aux traitements antibiotiques chez le porcelet sous la mère. Chez les bovins en atelier d'engraissement *Ascophyllum nodosum* réduit l'excrétion fécale d'*Escherichia coli* 0157:H7 sur des sujets inoculés expérimentalement. Cet effet se retrouve en élevage, l'excrétion de salmonelles étant elle aussi réduite (Bach *et al.* 2008). Des résultats intéressants ont également été constatés sur la colibacillose du poulet.

Le mode d'action de l'extrait d'algues vertes riches en polysaccharides sulfatés relève à la fois d'un effet antibactérien, identifié *in vitro* et de la stimulation de l'expression de cytokines impliquées dans l'activité des lymphocytes et des cellules dendritiques intestinales (Berri *et al.* 2016).



## 2.12. Les immunomodulateurs

Ce sont des substances qui stimulent le système immunitaire de façon non spécifique, à la différence des vaccins qui visent spécifiquement des antigènes ou des agents pathogènes précis.

De nombreuses substances ont été testées avec des résultats plus ou moins convaincants : cytokines (substances sécrétées par certains lymphocytes pour réguler la réponse immunitaire), lipopolysaccharides (grosses molécules présentes dans la paroi de certaines bactéries qui stimulent l'immunité innée), petits segments d'ADN bactérien qui stimulent eux aussi l'immunité innée (unmethylated cytosine-guanine ou CpG), substances de la famille des glycanes... Dans l'ensemble, ils ne sauraient se substituer à un traitement antibiotique, mais ils peuvent réduire la gravité d'une infection, donc la nécessité de traiter.

Chez le poussin d'un jour, le traitement avec un CpG avant l'inoculation expérimentale par *Escherichia coli* réduit significativement la gravité des symptômes et des lésions.

Leur coût est un frein majeur à leur utilisation, et ils ont surtout été développés pour l'espèce bovine. Trois d'entre eux ont ou ont eu une existence légale en tant que médicament vétérinaire :

- Le Bayferon<sup>®</sup>, développé dans les années 70 à partir d'une souche de virus IBR (Herpes bovin de type 1 : BHV1) atténuée par 450 passages en culture cellulaire. Il était destiné à la prévention des infections respiratoires des jeunes bovins par stimulation de la production d'interféron. De fait, c'était un virus vivant préparé sur cultures cellulaires et le risque de voir se développer une infection par un virus inconnu au moment où les contrôles nécessaires avaient été définis, ont finalement conduit à son abandon. En fait, il n'était pas très efficace et son rapport coût/bénéfice médiocre ont précipité l'arrêt de la commercialisation.
- L'Imrestor<sup>®</sup> est une cytokine qui stimule la prolifération et les capacités bactéricides des polynucléaires neutrophiles. Il est destiné à restaurer l'immunité en période péripartum, période où les vaches sont très vulnérables aux infections mammaires et génitales. Un essai clinique portant sur 2 500 vaches laitières a montré son intérêt dans la prévention des mammites cliniques dont l'incidence a été réduite de 26 % et dans l'amélioration de l'expression des chaleurs. L'Imrestor<sup>®</sup> est un médicament qui fait l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché européenne.
- Le Zelnote<sup>®</sup> est commercialisé en vue de contribuer au traitement des infections respiratoires des jeunes bovins, en particulier dues à *Mannheimia haemolytica*. Il doit être utilisé au moment ou dans les 24 heures suivant un stress pouvant déclencher les signes cliniques. Il a été démontré qu'il réduisait la gravité des lésions pulmonaires et la mortalité. C'est un segment d'ADN bactérien (CpG) véhiculé par un liposome qui stimule le système immunitaire inné des animaux.

D'une façon générale, les immunomodulateurs stimulent la réponse immunitaire des animaux. Ils peuvent présenter un certain intérêt mais leur coût et leurs conditions d'utilisation souvent compliquées en limitent l'intérêt.

Rappelons aussi que les vitamines, en particulier les vitamines E et C, ainsi que les oligo-éléments, tout spécialement le sélénium, ont des effets immunostimulants.

### 2.13. Les vaccins

La vaccination est certainement, avec l'amélioration des conditions d'élevage, la meilleure alternative aux antibiotiques. Elle présente l'inconvénient d'être spécifique, mais elle permet d'éviter l'apparition des signes cliniques, rendant le traitement inutile et, lorsque le vaccin réduit l'excrétion bactérienne ou virale chez les animaux contaminés, elle finit par faire disparaître la maladie. En ce sens, elle constitue une aide appréciable pour l'éradication qui serait sinon beaucoup trop coûteuse.

En matière de lutte contre l'antibiorésistance, la vaccination concerne évidemment les infections bactériennes, mais aussi les infections virales. Certaines sont immunodépressives, comme la maladie de Gumboro chez le poulet, ou l'infection par le circovirus de type 2 et le syndrome dysgénésique respiratoire chez le porc. Ils facilitent les surinfections bactériennes qui, elles, nécessitent une antibiothérapie. Même en cas d'infection virale modérément immunodépressive, les lésions occasionnées par les virus, en particulier respiratoires, permettent aux bactéries pathogènes faisant l'objet d'un portage asymptomatique de se développer. Là encore, l'antibiothérapie est nécessaire, pour éviter le passage à la chronicité, les rechutes et l'installation de lésions incurables.

Dans toutes les espèces, les vaccins commerciaux répondent aux besoins médicaux, les vaccins ayant l'avantage de pouvoir être développés en un temps relativement court en comparaison avec les médicaments chimio-thérapeutiques et donc de s'adapter aux besoins en particulier en cas d'apparition de nouvelles maladies.

Les infections bactériennes enzootiques, c'est-à-dire présentes de façon permanente dans les élevages, en particulier de porcs, volailles, lapins et ruminants, peuvent ainsi être contrôlées très efficacement.

Les essais enregistrant avec précision les conséquences de la vaccination sur l'usage des antibiotiques méritent d'être mieux étayés, mais plusieurs exemples peuvent être cités. Chez le porc, la vaccination contre la colibacillose du sevrage de 17 977 porcelets a été suivie dans un élevage néerlandais pendant une période 12 mois. L'infection, sous sa forme de maladie de l'œdème qui provoque des morts brutales, était très sévère dans cet élevage et nécessitait un traitement systématique avec de la colistine et d'autres antibiotiques. La vaccination a permis de réduire significativement la mortalité qui est passée de 7,7 % à 1,3 % après vaccination, de cesser l'administration de colistine et de réduire la DDD<sup>7</sup> de 12,6 en 2012 à 2,6 en 2013 (Fricke *et al.* 2015).

---

<sup>7</sup> Defined Daily Dose (DDD): la dose quotidienne définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), est une norme de mesure largement appliquée à l'échelle internationale qui permet de convertir les quantités physiques des médicaments (gélules, fioles, inhalateurs, etc.) en une unité de mesure standard.

Un essai plus ancien, réalisé au Danemark dans 3 élevages où la vaccination contre le PCV2 a été mise en place illustre bien le fait qu'elle n'est efficace que si la maladie ciblée par le vaccin est dominante : la réduction de la consommation d'antibiotiques est claire et élevée dans le 1<sup>er</sup> troupeau, passant en post-sevrage de 34,9 à 16,1 DDD alors qu'elle n'est pas visible dans le second où des formes graves de colibacillose et d'iléite hémorragique se sont déclarées. Dans cet élevage, la vaccination contre le PCV2 n'a pas permis de réduire la mortalité qui, au contraire, a significativement augmenté (Ovesen et Kunstmann 2008). La vaccination contre *Lawsonia intracellularis*, l'agent de l'iléite hémorragique a réduit de 80 % la consommation d'oxytétracycline au Danemark tout en améliorant les paramètres zootechniques.

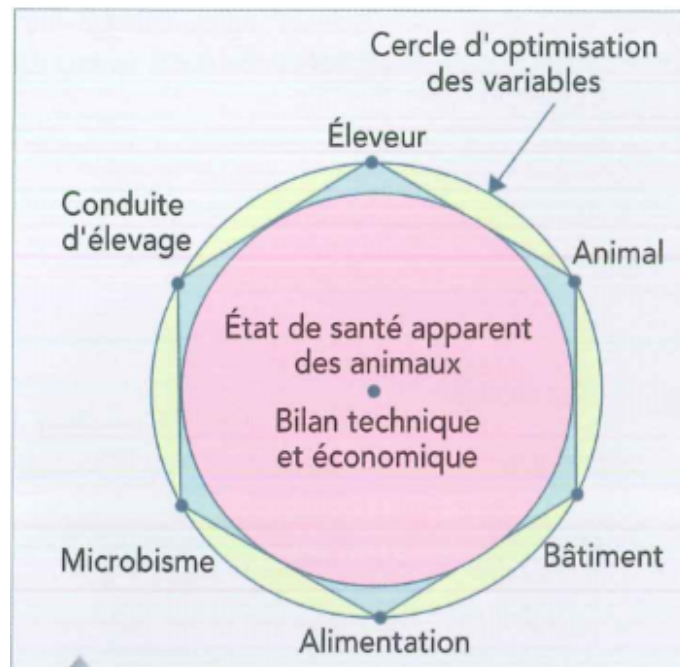
De tels résultats se rencontrent dans toutes les espèces : chez le saumon, la mise en place d'un vaccin contre *Aeromonas salmonicida* réduit considérablement le recours aux antibiotiques (Hoelzer *et al.* 2018a). La vaccination contre la colibacillose du poulet a permis de diviser par 4 l'usage des antibiotiques. La vaccination *in ovo* permet l'éclosion de poussins protégés au moment où ils sont le plus réceptifs aux infections.

En cas d'urgence, lorsqu'il n'existe pas de vaccin commercial, il est possible de fabriquer des auto-vaccins avec la souche bactérienne qui circule parmi les animaux malades. Cette pratique est très utile pour contrôler la streptococcie du porc, qui est une zoonose, ainsi que les infections dermatologiques des carnivores qui peuvent nécessiter des traitements antibiotiques prolongés.

Les vaccins actuels présentent cependant des limites que la recherche devrait permettre de surmonter (Hoelzer *et al.* 2018b). Le recours aux nouvelles techniques de biotechnologies permettra d'utiliser des microorganismes génétiquement modifiés comme vecteurs pouvant être administrés par voie orale de façon à stimuler directement l'immunité mucoale. Le virus de la variole du canari et des adénovirus sont déjà utilisés comme vecteurs. De nouvelles approches concernant la vaccination du poussin *in ovo* sont en cours de développement, L'amélioration des adjuvants permet d'obtenir une meilleure réponse immunitaire. De nouvelles stratégies d'association d'antigènes permettront de simplifier la vaccination en protégeant contre un plus large éventail de pathogènes. La recherche d'une meilleure efficacité doit impérativement s'appliquer à prévenir non seulement les manifestations cliniques mais aussi la propagation des agents pathogènes.

## **2.14. Les mesures zootechniques**

Elles sont elles aussi extrêmement efficaces, et doivent intervenir sur tous les paramètres de l'élevage, tels qu'ils ont été décrits pour l'élevage porcin par Tillon dès 1978. Elles ont conduit à une codification de la visite d'élevage qui a été appliquée à toutes les productions avec prise en compte des 6 paramètres de l'élevage (figure 1) dont l'optimisation permet la maîtrise des maladies infectieuses, donc de réduire le recours aux antibiotiques (Laval 2010, 2011, 2012, 2013).



**Figure 1.** Les 6 paramètres de l'élevage porcin (Tillon 1980)

- L'éleveur, sa disponibilité, ses compétences mais aussi celles de ses conseillers, représente le facteur clé de la réussite de l'élevage. Il faut en particulier veiller à la bonne adéquation entre la charge de travail à fournir et le nombre d'UTH<sup>8</sup> de l'exploitation.
- L'état sanitaire des animaux est évidemment essentiel. Dans les productions organisées de monogastriques, porcs, lapins, veaux prérumnants et volailles, il faut peupler les élevages avec des animaux assainis, autrement dit indemnes des infections couramment rencontrées. La pratique du dépeuplement-repeuplement en élevage porcin a permis de contrôler les infections en bénéficiant d'une chute spectaculaire des traitements antibiotiques. Le corollaire, c'est que les introductions d'animaux constituent une pratique à risque qui doit être bien gérée : contrôles dans l'élevage d'origine, mise en quarantaine à l'arrivée et réintroduction précautionneuse dans le troupeau. Le choix de la race et la résistance génétique des animaux est une piste intéressante mais les applications en sont encore limitées. Des observations, cependant controversées, ont montré que la race Piétrain était plus résistante que les autres aux effets du PCV2 chez le porc et que son introduction dans les schémas génétiques avait un effet bénéfique sur le contrôle de l'infection.
- La conduite de l'élevage est un paramètre essentiel car elle évite les contaminations entre les animaux non contaminés, peu contaminés ou dont l'infection est stabilisée, présents sur l'élevage et les sujets contaminés, par le respect du principe de la « marche en avant »<sup>9</sup>. Elle comporte aussi un aspect essentiel qui est la conception de la biosécurité et le respect des mesures préalablement définies.

<sup>8</sup> UTH : Unité de Travail Humain

<sup>9</sup> Le principe de la marche en avant en élevage consiste à organiser la circulation des animaux et du personnel en évitant tout contact entre les animaux les moins contaminés (jeunes sujets en maternité) et les plus contaminés (sujets en engraissement). Il est surtout appliqué en élevage porcin.

- Le bâtiment, une fois construit, impose des contraintes que l'éleveur doit gérer. Sa conception nécessite une réflexion sur les possibilités ultérieures du respect de la marche en avant et de la quarantaine. Le matériel et les surfaces disponibles qui conditionnent la ventilation, le respect des normes de densité et d'une façon générale le confort des animaux, ont une incidence directe et évidente sur l'évolution des maladies infectieuses. L'entretien et les révisions de la machine à traire sont des précautions indispensables à la maîtrise des mammites dans les troupeaux de bovins laitiers.
- L'alimentation, dans ses aspects quantitatifs et qualitatifs, doit assurer l'équilibre des rations. La nature des ingrédients utilisés peut avoir un impact considérable sur les maladies digestives. La qualité de l'eau fait partie des points à surveiller par ses conséquences sur la pathologie digestive en particulier.
- Les contaminants infectieux et parasitaires doivent être inventoriés et leur cinétique d'évolution connue de façon à toujours intervenir au meilleur moment. La détection précoce de nombreuses maladies permet de limiter considérablement les besoins en anti-infectieux : c'est le cas par exemple des infections du pied chez la vache, des infections mammaires, des cystites chez la truie, des colibacilloses systémiques chez les volailles. Les stratégies vaccinales et les traitements antiparasitaires doivent être définis de façon à en optimiser l'efficacité.

L'effet direct de ces mesures n'est pas toujours facile à chiffrer, mais une étude réalisée dans une ferme de 150 truies, en Belgique, a montré que l'optimisation de la conduite du troupeau et l'amélioration de la biosécurité, associées à une pratique rigoureuse de la vaccination et des traitements antiparasitaires ont permis de réduire de 52 % les quantités d'antibiotiques utilisées dans le secteur croissance-finition et de 32 % chez les reproducteurs (Postma *et al.* 2016). Des travaux analogues, conduits chez les bovins, font ressortir que les mesures les plus efficaces sont l'utilisation d'additifs non antibiotiques, les vaccinations, la surveillance de l'alimentation et la génétique (Wisener *et al.* 2020).

### 3. Avancées futures : perspectives

A côté des alternatives déjà largement exploitées d'autres approches sont possibles, très anciennes pour certaines, franchement innovantes pour d'autres. Elles sont plus ou moins applicables en santé animale, en tous cas dans l'immédiat, mais il est intéressant de les aborder brièvement.

#### 3.1. Les bactériophages

Ce sont des virus qui infectent et tuent les bactéries. Ils ont été découverts en 1915 et ont connu un développement jusque dans les années 40 mais ont ensuite été supplantés par les antibiotiques. L'émergence de souches multirésistantes leur redonne de d'intérêt. Leur spectre d'action est très étroit, limité parfois à une seule souche bactérienne. Ils sont très abondants dans la nature et jouent un rôle important dans la régulation des populations bactériennes au

sein des écosystèmes. Ils peuvent donc être utilisés sur une cible précise, sans altération des autres bactéries de l'hôte. Ils sont actifs indépendamment du profil de résistance de la bactérie. Leur action lytique sur les bactéries est très rapide et s'accompagne d'une action anti-biofilm en produisant des enzymes qui détruisent les biofilms et empêchent sa formation. Toutes les voies d'administration sont possibles, les voies locales (cutanée, digestive) étant privilégiées. Chez l'homme, ils ont été utilisés pour traiter le choléra, le « pied diabétique » et les brûlures. En médecine vétérinaire, ils ont été testés chez le poulet, pour le contrôle de la colibacillose, le porc, les chevaux, et en aquaculture (Rapport ANSES 2018). Ils ne peuvent être utilisés que pour traiter des infections extracellulaires car ils ne pénètrent pas à l'intérieur des cellules autres que les bactéries. Leur réintroduction dans l'arsenal thérapeutique est aujourd'hui concevable dans la mesure où ils répondent aux exigences réglementaires.

### **3.2. Le cannibalisme bactérien**

Dans les années 60, la recherche s'est intéressée à des bactéries prédatrices se développant aux dépens de bactéries à Gram négatif (Philippon 2016). Elles appartiennent au genre *Bdellovibrio* avec comme principale espèce, *Bdellovibrio bacteriovorus*, petit bacille à Gram-négatif, incurvé, mobile, aérobic strict ne pouvant pousser en l'absence d'une bactérie hôte qui peut être *Escherichia coli*, des salmonelles, des *Pseudomonas*, des vibrions (*V. cholerae*, *V. parahaemolyticus*)... Elles ont été isolées de divers écosystèmes dont le sol (rhizosphère), les eaux fluviales, le tube digestif des mammifères. Elles ont été testées sur des infections buccales, périodontales, oculaires ou pulmonaires. Les résultats étaient prometteurs, mais les recherches ont cessé dans les années 90 avec la découverte de nouveaux antibiotiques très efficaces, fluoroquinolones et céphalosporines en particulier. L'émergence des résistances redonne de l'intérêt à ces « bactéries cannibales » qui peuvent aussi réduire le portage digestif de *Salmonella* chez les volailles et les bovins et trouver des applications dans les industries agro-alimentaires en protégeant les graines, champignons, huîtres, crevettes... Des essais cliniques sont bien entendu nécessaires pour valider leurs applications.

### **3.3. Inhibition des bêta-lactamases**

Les bêtalactamines, y compris les carbapénèmes qui sont les plus récentes, faisant l'objet de résistances dues à des bêtalactamases, la recherche s'oriente vers une stratégie d'inhibition, déjà mise à profit avec l'acide clavulanique, le sublactam, ou le tazobactam. Le sujet est complexe du fait de l'existence de plusieurs bêtalactamases appartenant à des classes moléculaires différentes, mais c'est une voie intéressante du fait du nombre limité de nouvelles molécules antibiotiques actuellement en développement (Naas, 2016).

### **3.4. Bactéries non cultivables**

La recherche de nouvelles molécules antibiotiques peut faire appel aux très nombreuses bactéries dites « non cultivables » qui représentent 99 % des espèces bactériennes présentes dans l'environnement (Dauga *et al.* 2005). La mise au point de nouvelles méthodes de culture laisse



espérer la découverte de nouvelles familles d'antibiotiques. C'est ainsi qu'une première molécule a été découverte, la teixobactine, capable d'inhiber la synthèse du peptidoglycane en lui conférant une activité sur l'ensemble des bactéries à Gram positif et sur *Mycobacterium tuberculosis* (Monneret 2017).

### 3.5. Utilisation des systèmes CRISPR-Cas

En 1987, des chercheurs japonais travaillant sur la séquence d'un gène de la phosphatase alcaline d'*Escherichia coli* ont découvert un segment d'ADN voisin inhabituel, constitué de courtes séquences de nucléotides répétés, flanquées de courts segments d'ADN uniques. La signification biologique de cette découverte est longtemps restée obscure, mais ce système, dénommé CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), associé à une enzyme protéique coupant l'ADN (Cas) révolutionne désormais les techniques de modification du génome en permettant facilement d'en modifier la séquence. Entre autres applications, ce procédé permet de développer des antimicrobiens spécifiques, la protéine Cas9 étant capable de tuer la bactérie en coupant son chromosome, ouvrant des perspectives prometteuses dans la lutte contre l'antibiorésistance (Bikard et Barrangou 2017).

### 3.6. Les conversations bactériennes

Les bactéries sont capables de communiquer entre elles en produisant des molécules de signalment qui, entre autres, peuvent éviter l'expression des gènes impliqués dans la virulence (Ducrot *et al.* 2017). L'exploitation de ce phénomène est encore loin des applications pratiques. Elle soulève la question de la durée du traitement puisque les bactéries pathogènes sont inhibées mais non détruites, et celle du mode d'administration pour permettre l'accès du médicament au site d'infection.

## 4. Conclusion

La recherche d'alternatives aux antibiotiques suscite un nombre considérable de recherches, en santé humaine et vétérinaire. Il est difficile de faire le tri dans la somme de publications qui traitent de ce sujet. On peut considérer que la question des facteurs de croissance antibiotiques est désormais résolue, en tous cas en Europe, et que de nombreuses solutions sont actuellement disponibles. Une difficulté, qui explique que de nombreux pays du monde n'ont pas encore mis le « ban » en pratique, est due au coût des traitements alternatifs, souvent plus élevés que les antibiotiques facteurs de croissance.

Les alternatives aux antibiotiques utilisés en traitement curatif des infections bactériennes sont par contre très décevantes. Le travail très conséquent des experts de l'ANSES n'a pas permis de mettre en évidence de solution médicale satisfaisante immédiatement disponible si l'on suit les conditions qu'ils ont établi pour valider l'efficacité des traitements (ANSES 2018). Par contre, les mesures zootechniques et la vaccination sont très efficaces, puisque les plans Ecoantibio ont donné des résultats spectaculaires, sans qu'il soit nécessaire d'interdire totalement les traitements disponibles, y compris les antibiotiques critiques et la colistine pour lesquels la question

s'était clairement posée. D'après le suivi des consommations, tel qu'il est publié tous les ans par l'ANSES, la baisse se poursuit régulièrement, même si la vigilance s'impose car la réduction des traitements par voie orale, considérés comme plus dangereux du fait de leur impact sur le microbiote intestinal, est actuellement compensé par une augmentation des traitements injectables (ANSES 2019).

## Références

- Y. Agero, H. Hasman, L.M. Cavaco, K. Pedersen et F.M Aarestrup. 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. *Veterinary Microbiology*, 157: 246-250, 2012.
- H. K. Allen, U. Y. Levine, T. Looft, M. Bandrick, and Th. A. Casey. Treatment, promotion, commotion : antibiotic alternatives in food-producing animals. *Trends in Microbiology*, 21 : 114-119, 2013.
- ANSES. Rapport sur l'Etat des lieux des alternatives aux antibiotiques en vue de diminuer leur usage en élevage. Février 2018, 184 pages.
- ANSES. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2018. Novembre 2019, 102 pages.
- S.J. Bach, Y. Wang, T.A. McAllister. Effect of feeding sun-dried seaweed (*Ascophyllum nodosum*) on fecal shedding of *Escherichia coli* O157: H7 by feedlot cattle and on growth performance of lambs. *Animal Feed Science and Technology*, 142: 17-32, 2008.
- M. Berri, C. Slugocki, M. Olivier, E. Helloin, I. Jacques, H. Salmon, H. Demais, M. Le Goff, P. Nyvall Colen. Marine-sulfated polysaccharides extract of *Ulva armoricana* green algae exhibits an antimicrobial activity and stimulates cytokine expression by intestinal epithelial cells. *Journal of Applied Phycology*. 28: 2999-3008, 2016.
- P. Biggs et C.M. Parsons. The effects of several organic acids on growth performance, nutrient digestibilities, and cecal microbial populations in young chicks. *Poultry Science*. 87:2581-2589, 2008.
- D. Bikard et R. Barrangou. Les systèmes CRISPR-Cas comme arme contre les bactéries pathogènes. *Biologie aujourd'hui*, 211 : 265-270, 2017.
- D. Bravo et C. Ionescu. Meta-analysis of the effect of a mixture of carvacol, cinnamaldehyde and capsi-cum oleoresin in broilers. *Poultry Science*, 87 (suppl. 1) : 75, 2008.
- C. Dauga, J. Doré, A. Sghir. La diversité insoupçonnée du monde microbien. *Médecine/Sciences*, 21, 290-296.
- J. M. Diaz Carrasco , L. M. Redondo , E. A. Redondo , J. E. Dominguez , A. P. Chacana , M. E. Fernandez Miyakawa. Use of Plant Extracts as an Effective Manner to Control *Clostridium perfringens* Induced Necrotic Enteritis in Poultry. *Biomedical Research International*. Article ID 3278359, 15 p., 2016.
- C. Ducrot, D. Fric, A.-C. Lalmanach, V. Monnet, P. Sanders, C. Schouler. Perspectives d'alternatives thérapeutiques antimicrobiennes aux antibiotiques en élevage. *INRA Productions animales*, 30 : 77-88, 2017.
- C. Ezema. Probiotics in animal production : A review. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*, 5(11), pp. 308-316, 2013.
- FAO/WHO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria; FAO/WHO: Córdoba, Argentina, pp. 1-34, 2001.

- R. Fricke, O. Bastert, V. Gotter, N. Brons, J. Kamp and H.J. Selbitz. Implementation of a vaccine against Shigatoxin 2e in a piglet producing farm with problems of Oedema disease: case study. *Porcine Health Manag.* 1: 6, 2015.
- R. Fuller. Probiotics in man and animals. *Journal of Applied Bacteriology.* 66, 365-378, 1989.
- U. Gadde , T. Rathinam , H. S. Lillehoj. Passive immunization with hyperimmune egg-yolk IgY as prophylaxis and therapy for poultry diseases - A Review. *Animal Health Research Review*, 16 :163-176, 2015.
- U. Gadde, W. H. Kim, S. T. Oh, H. S. Lillehoj. Alternatives to antibiotics for maximizing growth performance and feed efficiency in poultry : a review. *Animal Health Research Reviews.* 18(1); 26-45, 2017.
- M. Girard, N. Praverdand, P. Silacci, G. Bee. L'extrait de châtaignier réduit les diarrhées de post-sevrage et modifie la population bactérienne du jéjunum *Journées de la Recherche Porcine.* 51 : 101-102, 2019.
- M. Gueimonde, B. Sánchez, C. G. de los Reyes-Gavilán, A. Margolles. Antibiotic resistance in probiotic bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 4 : 6 pages, July 2013.
- L. R. Hancox, M. Le Bon, P. J. Richards, D. Guillou. Effect of a single dose of *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* on the occurrence of porcine neonatal diarrhoea. *Animal*, 9 : 1756-1759, 2015.
- E.F. Haney, S.C. Mansour, R.E. Hancock . Antimicrobial Peptides: An introduction. *Methods of Molecular Biology*, 1 548 : 3-22, 2017.
- K. Hoelzer , L. Bielke , D.P. Blake, E. Cox , S.M. Cutting, B. Devriendt , E. Erlacher-Vindel, E. Goossens , K. Karaca, S. Lemiere , M. Metzner, M. Raicek, M. Collell Suriñach, N. M Wong, C. Gay, F. Van Immerseel. Vaccines as Alternatives to Antibiotics for Food Producing Animals. Part 1: Challenges and Needs. *Veterinary Research*, 49 : 64, 2018a.
- K. Hoelzer , L. Bielke , D.P. Blake, E. Cox , S.M. Cutting, B. Devriendt , E. Erlacher-Vindel, E. Goossens , K. Karaca, S. Lemiere , M. Metzner, M. Raicek, M. Collell Suriñach, N. M Wong, C. Gay, F. Van Immerseel. Vaccines as Alternatives to Antibiotics for Food Producing Animals. Part 2 : new approaches and potential solutions. *Veterinary Research*, 49 : 70, 2018b.
- H. Jensen, P. Hamill, R.E.W. Hancock. Peptide antimicrobial agents. *Clinical Microbiological Review*, 19 : 491-511, 2006.
- W. Jin, L. Yan, C. Daiwen, Y. Bing, C. Guang, Z. Ping, M. Xiangbing, Y. Jie, H. Jun. Recombinant plectasin elicits similar improvements in the performance and intestinal mucosa growth and activity in weaned pigs as an antibiotic. *Animal Feed Science and Technology*, 211: 216-226, 2016.
- T.G. Kiros, D. Luise, H. Derakhshani, R. R. Petri, P. Trevisi, R. D'Inca, E. Auclair, A.G. van Kessel. Effect of live yeast *Saccharomyces cerevisiae* supplementation on the performance and cecum microbial profile of suckling piglets. *PLoS One.* 14 : e0219557, 2019.
- R. M. La Ragione, M. J. Woodward. Competitive exclusion by *Bacillus subtilis* spores of *Salmonella enterica* serotype *Enteritidis* and *Clostridium perfringens* in young chickens. *Veterinary Microbiology*, 94 : 245-256, 2003.
- Ar. Laval - La visite d'élevage en production porcine : parties 1, 2, 3, 4, 5. *Le nouveau praticien vétérinaire. Elevage et santé*, 15 : 269-273, 2010 ; 17 : 61-64 ; 19 : 210-213, 2011 ; 21 : 115-120, 2012 ; 52-57, 2013.
- K. Maenner, Vahjen W. O. Simon. Studies on the effects of essential-oil -based feed additives on performance, ileal nutrient digestibility and selected bacterial groups in the gastrointestinal tract of piglets. *Journal of Animal Science*, 89, 2106-2112, 2011.

- D. Marchand, H. Perrin, M. Retureau, R. D’Inca, E. Auclair, A. Laval. Effets d’une souche vivante de *Saccharomyces cerevisiae* sur la diarrhée colibacillaire du post-sevrage et la réduction des traitements antibiotiques. Journées de la Recherche Porcine en France, 45 : 273-274, 2013.
- C. Marcq, J. Vande Ginste, W. Naeyaert. Effet d’acides gras libres à chaînes moyennes sur les performances zootechniques et la santé des porcelets après le sevrage : méta-analyse Journées de la Recherche Porcine, 49 : 215-216, 2017.
- P. Markowiak and K Ślizewska. The role of probiotics, prebiotics and synbiotics in animal nutrition. *Gut Pathogens*, 10:21, 2018.
- M. S. Mayer, A.l D. Rodríguez, O. Tagliatela-Scafati and N. Fusetani. Marine Pharmacology in 2012-2013: Marine compounds with antibacterial, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities affecting the immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. *Marine Drugs*, 11 : 2510-2573, 2013.
- C. Monneret. La teixobactine ou le futur de l’anitbiothérapie ? *L’actualité chimique*, n° 414, 10-12, 2017.
- P.R. Moore, A. Evenson, R.D. Luckey, E. McCoy E, C.A. Elvehjem, E.B. Hart. Use of sulfasuxidine, streptothrici, and streptomycin in nutritional studies with the chick. *Journal of Biological Chemistry* 165 : 437-441, 1946.
- Th. Naas. Traitement des infections à entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) : vers une stratégie d’inhibition. Colloque penta-académique, juin 2016.
- L. O’Sullivan, B. Murphy, P. McLoughlin, P. Duggan, P.G. Lawlor, H. Hughes, G.E. Gardiner. Prebiotics from marine macroalgae for human and animal health applications. *Mar. Drugs*. 8: 2038-2064, 2010.
- C.C Otto et S.E. Haydel. Exchangeable ions are responsible for the In Vitro antibacterial properties of natural clay mixtures. *Plos One*, 8 : Issue 5, e64068, 9 pages, 2013.
- A. Ovesen et L. Kunstmann. PCV2 vaccination of sows with Circovac against PMWS in pigs : effect of antimicrobial use in 3 danish farms. *Proceedings of the 20th IPVS Congress, Durban, P01.107*, 2008.
- A. Owusu-Asiedu, C.M. Nyachoti, R.R Marquardt. 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. *Journal of Animal Science*. 81:1790-1798, 2003.
- H. Özbek, M. Öztürk, A. Öztürk, E. Ceylan, Z. Yener. Determination of lethal doses of volatile and fixed oils of several plants. *Eastern Journal of Medicine* 9 (1): 04-06, 2004.
- A. Perez Bosque, L. Miro, J. Polo, L. Russell, J. Campbell, E. Weaver, J. Crenshaw, M. Moreto. Dietary plasma protein supplements prevent the release of mucosal proinflammatory mediators. *Journal of Nutrition*, 140 : 23-30, 2010.
- A. Philippon. Cannibalisme bactérien : le renouveau ? *Bulletin de l’Académie Vétérinaire de France*, 169 : 74-81, 2016.
- R. Pieterse and S.D. Todorov. Bacteriocins : exploring alternatives to antibiotics in mastitis treatment. *Brazilian Journal of Microbiology*, 41(3):542-562, 2010.
- D. Planchenault et H. Hurth, L’acide benzoïque réduit le risque d’infections urinaires autour de la mise bas, Journées de la Recherche Porcine, 2020.
- M. Postma, W. Vanderhaeghen, S. Sarrazin, D. Maes, J. Dewulf. Reducing antimicrobial usage in pig production without jeopardizing production parameters. *Zoonoses and Public Health*, 64 : issue 1, 12 pp, 2016.

- Règlement (CE) No1831/2003 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux.
- Règlement (CE) No767/2009 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 13 juillet 2009 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des aliments pour animaux.
- Poultry Science, Nov;93(11):2772-8. doi: 10.3382/ps.2014-04207. Epub 2014 Sep 11.
- M.M Ritzi, W. Abdelrahman, M. Mohnl, R.A. Dalloul. Effects of probiotics and application methods on performance and response of broiler chickens to an Eimeria challenge. Poultry Science, 93:2772-8, 2014.
- Seyedehameneh Jahanbakhsh, Kiswendsida P. Kabore, Ph. Fravallo, A. Letellier, J. Fairbrother. Impact of medicated feed along with clay mineral supplementation on Escherichia coli resistance to antimicrobial agents in pigs after weaning in field conditions. Research in Veterinary Science, 102 : 72-79, 2015.
- M. J. Slifierz , R. Friendship, J. S. Weese. Zinc Oxide Therapy Increases Prevalence and Persistence of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Pigs: A Randomized Controlled Trial. Zoonoses Public Health, 62(4):301-308, 2015.
- P. Spring, C. Wenk, K. A. Dawson, K. E. Newman. The Effects of Dietary Mannanoligosaccharides on Cecal Parameters and the Concentrations of Enteric Bacteria in the Ceca of Salmonella-Challenged Broiler Chicks. Poultry Science, 79:205-211, 2000.
- M. Swann, M. 1969. Report of the Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine. (London, UK Her Majesty's Stationary Office).
- D. Swann et L. Romero. A meta-analysis on effect of a multi-enzyme solution on apparent ileal undigested starch, fat and crude proteins in broilers. Poultry Science, 93 :E Suppl, 66-67, 2014.
- D. Taras, W. Vahjen, M. Macha, O. Simon. Performance, diarrhoea incidence, and occurrence of virulence genes during long-term administration of a probiotic strain to sows and piglets. Journal of Animal Science, 84(3): 608-617, 2006.
- J.P. Tillon. Epidémiologie des maladies du porc liées à l'élevage intensif. Journées de la Recherche Porcine en France, pp 361-380, 1980.
- P. Trevisi, M. Colombo, D. Priori, L. Fontanesi, G. Galimberti, G. Calò, V. Motta, R. Latorre, F. Fanelli, M. Mezzullo, U. Pagotto, Y. Gherpelli, R. D'Inca, P. Bosi. Comparison of three patterns of feed supplementation with live Saccharomyces cerevisiae yeast on postweaning diarrhea, health status, and blood metabolic profile of susceptible weaning pigs orally challenged with Escherichia coli F4ac. Journal of animal science, 93 : 2225-2233, 2015.
- S. Wang, X. Zeng, Q. Yang and S. Qiao. Antimicrobial peptides as potential alternatives to antibiotics in food animal industry. International Journal of Molecular Sciences 17(5):603, 2016.
- Yueming Dersjant-Li, A. Awati, C. Kromm and C. Evans. A direct fed microbial containing a combination of three-strain Bacillus sp. can be used as an alternative to feed antibiotic growth promoters in broiler production. Journal of Applied Animal Nutrition, 2 : e11; 1 -6, 2013.
- L. V. Wisener, J. M. Sargeant, A. M. O'Connor, T. L. O'Sullivan, S. A. McEwen, A. Nwosu and T. M. Rossi. Non-antibiotic approaches for disease prevention and control in beef and veal production: a scoping review. Animal Health Research Reviews, 20 : 128-142, 2020.