# Mechanism of antimicrobial growth promoters used in animal feed.

Denis E. Corpet

▶ **To cite this version:**

Denis E. Corpet. Mechanism of antimicrobial growth promoters used in animal feed.. Revue de Médecine Vétérinaire, 2000, 151 (2), pp.99-104. hal-00411009

**HAL Id: hal-00411009**
**https://hal.science/hal-00411009**

Submitted on 25 Aug 2009

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

*Revue Médecine Vétérinaire*, 2000, **151**, 2, 99-104

# Mechanism of antimicrobial growth promoters used in animal feed.

Denis E. CORPET
*Laboratoire de Sécurité et Hygiène des Aliments, Ecole Nationale Vétérinaire, 23 Chemin des Capelles, F-31076 Toulouse Cedex 3*

**ABSTRACT**

Most feeds for broilers, pigs and veal calves, but 1/3 of feeds for beef cattle, are supplemented with an antimicrobial growth promoter. A European regulation list allows antimicrobial growth promoter, concentrations, animal species, and withdrawal periods (often null). Presently, avilamycin, flavomycin, lasalocid, monensin, and salinomycin are allowed. Avoparcin, bacitracin, carbadox, olaquindox, spiramycin, tylosin, and virginiamycin use was suspended by EU in 1997 and 98. Permitted doses are around 20 ppm (=20 g/t feed). Animals given antimicrobial growth promoter supplemented feeds grow faster and more uniformly than controls (average daily gain improved by 3 to 9%). They have a lower feed intake per weight gain (the feed conversion ratio is reduced by 3 to 12%), and release less nitrogen in the environment. The mechanism of growth promotion by antimicrobial growth promoters is still speculative. However, the growth promotion is likely due to a modification of the gut flora, since antimicrobial growth promoters do not promote the growth of germfree animals. Moreover, a modified antimicrobial growth promoter molecule promotes growth only as long as it retains antimicrobial potency. Most studies show no or little changes in the composition of gut flora during antimicrobial growth promoter supplementation. By contrast, antimicrobial growth promoters strongly suppress the bacterial catabolism of urea and amino-acids, both *in vitro* and *in vivo*. Antimicrobial growth promoters also decrease the fermentation of carbohydrates and the decomposition of bile salts. These changes increase the availability of nutrients and energy to the animal host (sparing effect), and decrease the concentration of toxic molecules like ammonia or amines in the gut, leading to a reduced turnover in the gut epithelium. In cattle, the rumen flora fermentations are oriented toward propionic acid production, instead of acetic acid, favouring the meat deposit, and less methane is produced. Because antimicrobial growth promoters show maximum efficacy in farms with poor hygiene, some authors argue that another beneficial effect of antimicrobial growth promoters lies in an improved control of pathologies (e.g., necrotic enteritis in poultry, swine dysentery in pigs).

**KEY-WORDS : antimicrobial agents - growth promoters - husbandry - microflora.**

Added after publication by the Author, Denis E. Corpet

The present paper was given as a short lecture to the French Academy of Agriculture (oct.20, 1999)
Two series of pertinent articles have been published after the lecture was given:

1- A comprehensive review on growth promoters, written by S. Thomke & K. Elwinger (S2-S4, refs. at manuscript's end)
2- A conference by M.E. Cook (S1, ref. at manuscript's end). He explains that feeding endotoxin suppresses growth in animals. Interleukin-1 and tumor necrosis factor administration to animals induces anorexia and weight loss. According to Cook, this immune response may explain growth depression induced by "normal" gut flora, and conversely, antibiotic induced growth promotion.

# Mécanismes de la promotion de croissance des animaux par les additifs alimentaires antibiotiques.

**RÉSUMÉ**

La plupart des animaux élevés pour produire de la viande reçoivent des aliments supplémentés avec un antibiotique. Les molécules autorisées dans l'Union Européenne sont différentes des antibiotiques utilisées en thérapeutique, et les doses autorisées sont très faibles. L'addition d'antibiotique aux aliments améliore la vitesse de croissance et l'indice de consommation des animaux, de quelques pour-cent. Le mécanisme de ces effets n'est pas connu avec certitude. Cependant, un grand nombre d'arguments étaye l'hypothèse selon laquelle la microflore intestinale serait impliquée dans ces effets. En effet, (1) Les antibiotiques n'améliorent pas la croissance des animaux axéniques; (2) Une molécule antibiotique modifiée ne conserve son activité sur les animaux que quand elle conserve aussi son activité antibiotique. (3) Les antibiotiques à faible dose inhibent fortement le catabolisme de l'urée et des acides aminés par les bactéries. Les antibiotiques augmentent donc la disponibilité des nutriments et de l'énergie pour l'animal (effet d'épargne). Ils diminuent aussi la concentration en molécules toxiques, comme l'ammoniaque dans l'intestin. Ceci diminue en retour le taux de renouvellement de l'épithélium intestinal, épargnant des nutriments. Chez les bovins, certains antibiotiques orientent les fermentations de la flore du rumen vers la production d'acide propionique, lequel favorise l'anabolisme protéique. Par ailleurs, ils inhibent la méthanogenèse, épargnant l'énergie métabolisable. Enfin, comme les antibiotiques sont plus efficaces sur les animaux élevés dans de mauvaises conditions hygiéniques, ils contrôlent peut-être aussi certaines pathologies intestinales.

**MOTS-CLÉS : antibiotique - facteur de croissance - élevage - microflore.**

## Cet article reprend le texte d'une communication présentée à l'Académie d'Agriculture de France, en séance du 20 Octobre 1999.

# 1. Utilisation des additifs antibiotiques en Europe

Les animaux élevés pour la production de viande reçoivent, dans leur grande majorité, des aliments supplémentés avec un antibiotique. Presque tous les animaux en recevaient jusqu'à une date récente (en Europe, hors pays nordiques, 100 % des veaux, 99 % des porcs, 95 % des poulets, 35 % des bovins). Les animaux produits sous label (label rouge par exemple) ou agriculture biologique ne reçoivent pas d'antibiotique dans l'aliment [9, 29], les bovins à l'herbage, les vaches laitières, et les poules pondeuses non plus. Par définition ces additifs antibiotiques sont ajoutés volontairement, en concentration faible (environ 20 ppm, de 5 à 100 g/t), dans l'aliment «normal» des animaux, c'est à dire pendant de longues périodes. Une liste positive décrit, pour l'Union Européenne, les molécules antibiotiques, les doses d'additif, les espèces animales et les temps de retraits autorisés. Les molécules autorisées sont : *avilamycine, flavomycine, lasalocid, monensine, salinomycine*. D'autres molécules ont été interdites en 1997 et en 1998, après utilisation pendant plusieurs dizaines d'années : *avoparcine, bacitracine, carbadox, olaquindox, spiramycine, tylosine, virginiamycine*. Ces additifs sont en majorité actifs contre les bactéries à gram positif, mais les modes d'action sur les bactéries sont variés (Tableau I). Certains pays ont restreint l'utilisation des additifs antibiotiques dans leurs élevages, par des pénalités financières (Danemark, 1998), ou par une loi interdisant tout antibiotique (Suède, depuis 1986). Ces pays exercent une forte pression pour que ces restrictions soient étendues à toute l'Europe [9]. Inversement, aux Etats Unis d'Amérique, tout antibiotique est autorisé, dans la mesure où les taux résiduels dans la viande sont inférieurs aux seuils légaux. Les éleveurs américains utilisent donc des antibiotiques qui sont en Europe réservés à la thérapeutique, comme les tétracyclines ou les pénicillines.

TABLEAU I. — Antibiotiques autorisés, ou récemment bannis, comme additifs à l'alimentation animale, dans l'Union Européenne (d'après Ungemach, [46]).

| Substances | Famille chimique | Mécanisme inhibiteur | Actif sur Gram | Risque sanitaire |
|---|---|---|---|---|
| autorisées | | | | |
| **avilamycine** | oligosaccharide | ionophore | G+ [b] | |
| **flavomycine** | glyco-P-lipid | synthèse paroi | G+ | |
| **lasalocide** | polyéther | ionophore | G+ [b] | |
| **monensine** | polyéther | ionophore | G+ [b] | |
| **salinomycine** | polyéther | ionophore | G+ [b] | |
| bannies | | | | |
| **avoparcine**[a] | glycopeptide | synthèse paroi | G+ | résistance[c] |
| **bacitracine**[a] | polypeptide | synthèse paroi | G+ | |
| **carbadox**[a] | quinoxaline | synthèse ADN | G- | génotoxicité |
| **olaquindox**[a] | quinoxaline | synthèse ADN | G- | génotoxicité |
| **spiramycine**[a] | macrolide | synthèse protéine | G+ | résistance[d] |
| **tylosine**[a] | macrolide | synthèse protéine | G+ | résistance[d] |
| **virgiamycine**[a] | macrolide | synthèse protéine | G+ | résistance[d] |

Notes: a : interdits en 1997 ou 1998 b : anti-gram positifs et coccidiostatique c : sélectionne des entérocoques résistants à la vancomycine d : peut sélectionner des résistances aux macrolides ou streptogrammines

# 2. Effets zootechniques des additifs antibiotiques

L'addition de doses minimes d'antibiotique aux aliments des animaux améliore les performances zootechniques de ceux-ci :

(1) L'apport d'antibiotique augmente la vitesse de croissance des animaux, de quelques pour-cent. Le gain moyen quotidien (GMQ) s'améliore en moyenne de +3 à +7 %,

(2) De plus, les antibiotiques améliorent l'efficacité alimentaire : l'indice de consommation (IC) diminue de quelques pour-cent (-2 à -9 %). Il faut donc moins d'aliment pour produire autant de viande.

(3) Enfin, on observe que l'écart de poids entre des animaux antibio-supplémentés est plus faible que celui qui est observé dans un groupe d'animaux témoins. Les « bandes » sont plus homogènes, ce qui permet de vendre en une seule fois l'ensemble des animaux.

Il faut donc aux éleveurs moins d'aliment pour produire autant de viande, et moins de temps pour élever un groupe d'animaux. Ceci entraîne des avantages économiques relativement faibles, mais globalement équivalents au bénéfice de l'éleveur. De plus, comme les animaux recevant des aliments antibiosupplémentés consomment moins pour produire autant, et utilisent mieux les protéines de la ration, l'utilisation d'additifs antibiotiques permet de réduire la quantité d'azote dans les effluents, notamment de lisier en sortie d'élevage porcin.

# 3. Mécanisme de l'effet des antibiotiques chez les monogastriques

Le mécanisme des effets zootechniques des antibiotiques n'est pas connu avec certitude [8]. La majorité des travaux sur ces mécanismes sont anciens, et viennent de trois équipes: FRANÇOIS & MICHEL, en France; VISEK, aux USA; DIERICK & VERVAEKE, en Belgique [6]. Globalement, beaucoup d'arguments étayent l'hypothèse que la microflore intestinale est impliquée dans ces effets [18, 20]. Les antibiotiques réduiraient certains effets nutritionnels néfastes de la flore pour l'animal [43, 45].

## A) ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'IMPLICATION DE LA MICROFLORE

(1) Une molécule antibiotique modifiée ne conserve son activité de promoteur de croissance que quand elle conserve aussi son activité antibiotique.

(2) Les antibiotiques n'améliorent pas la croissance des animaux axéniques. Ceci a été bien démontré par COATES chez des poulets sans germes [1-3].

(3) Les antibiotiques sont plus efficaces dans de mauvaises conditions d'hygiène. L'équipe anglaise de COATES et FULLER a montré que la croissance des poulets est meilleure dans un bâtiment neuf ou très propre que dans un bâtiment ancien non nettoyé. La croissance des poulets du bâtiment neuf est déprimée par l'administration de fientes venant des poulets élevés dans le bâtiment sale. Cet effet de dépression de croissance serait dû à un facteur microbien transférable, mais non identifié. L'administration d'antibiotiques à faible dose restaure la croissance optimale des poulets du bâtiment sale, ou celle des poulets ayant reçu les fientes [2, 21].

Les études ont été moins poussées dans d'autres espèces, mais on a démontré aussi chez le porcelet que l'antibiotique permet de contrebalancer l'effet néfaste d'un bâtiment sale, ou de l'absence de vide sanitaire (Tableau II).

## B) EFFETS DES ADDITIFS ANTIBIOTIQUES SUR LA MICROFLORE

(1) En général on ne détecte pas de changement dans la composition de la flore des animaux traités [52]. Certaines études ont cependant montré que les animaux antibio-supplémentés hébergeaient moins de lactobacilles dans leur flore, ce que l'on ne sait pas interpréter en terme d'effet pour l'animal [10, 41, 47, 48].

En revanche, que ce soit *in vitro* ou *in vivo*, les antibiotiques à faible dose inhibent fortement le catabolisme de l'urée et des acides aminés par les bactéries.

TABLEAU II. — Condition d'environnement et promotion de la croissance de porcelets (5-10 kg) par la Spiramycine (HAYS V.W. et SPEER V.C., 1960 in ref. 24).

| Environ-nement | Spiramic. /aliment | Gain de poids/jour | | Conversion alimentaire | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ppm | g/j | % | g/g | % |
| bâtiment | 0 | 262 | 100 | 1.9 | 100 |
| propre | 12 | | 118 | | 97 |
| (avec vide | 25 | | 128 | | 88 |
| sanitaire) | 50 | | 133 | | 90 |
| bâtim. sale | 0 | 155 | 100 | 2.9 | 100 |
| (sans vide | 12 | | 127 | | 85 |
| sanitaire) | 25 | | 166 | | 76 |
| | 50 | | 175 | | 73 |

Note: l'administration de 25 ppm de spiramycine aux porcelets élevés dans un environnement sale permet d'améliorer leur croissance de 155 g/j à 155x166 % soit 257 g/j. Cette valeur est similaire à celle qui est observée chez les porcelets non supplémentés, élevés en environnement propre (262 g/j).

(2) Les uréases bactériennes libèrent dans l'intestin de l'ammoniaque [38], toxique pour les cellules de la muqueuse, et pour l'organisme [51]. Le foie détoxifie l'ammoniaque en synthétisant de l'urée. Ce cycle est couteux en énergie. VISEK a pu démontrer *in vitro* et *in vivo* que les antibiotiques à faible dose inhibent fortement les uréases bactériennes, et donc le catabolisme de l'urée (il n'y a pas d'uréase chez les mammifères). VISEK a également montré qu'une vaccination anti-uréase, par injection d'uréase végétale purifiée, améliorait la croissance des animaux autant que l'antibio-supplémentation (Tableau III) [50, 52].

TABLEAU III. — Effet d'une «vaccination» anti-uréase, avec l'uréase purifée du haricot «Jack-bean», sur la croissance de poulets et de rats, sur huit semaines (VISEK, 1962).

| | Gain de poids g/j | Indice de consommation g PV/g aliment |
|---|---|---|
| **Poulets** | | |
| - témoins | 27.2 | 2.28 |
| - vaccinés | 30.3 * | 2.16 |
| **Rats** | | |
| - témoins | 4.97 | 3.72 |
| - vaccinés | 5.27 | 3.51 * |

Note: * $p < 0.05$

(3) Les antibiotiques à faible dose inhibent également le catabolisme des acides aminés par les bactéries. On a pu démontrer, sur des souches pures ou sur des microflores complexes tirées du caecum de porc, que de faibles doses d'antibiotiques inhibaient les désaminases et les décarboxylases bactériennes. FRANÇOIS et MICHEL ont notamment observé que les antibiotiques les plus efficaces pour inhiber le catabolisme de l'arginine par du contenu caecal de porc, étaient également les plus efficaces sur les

performances zootechniques du porc (Tableau IV) [17, 31-35]. Ces résultats ont été depuis reproduits et étendu *in vivo*, dans le jéjunum ou le caecum de porcs anesthésiés, par une équipe belge [12-14, 25].

TABLEAU IV. — Corrélation entre l'inhibition du catabolisme de l'arginine par la flore caecale de porc *in vitro*, et l'effet sur la croissance du porc *in vivo*, par différents antibiotiques (FRANÇOIS et MICHEL, 1958, 1969).

| Antibiotique | Inhibition (% chlortét.) *in vitro* | Promotion de croissance *in vivo* |
|---|---|---|
| Carbadox | 125 | +++ |
| Virginiamyc. | 120 | +++ |
| Spiramycine | 114 | +++ |
| Erythromyc. | 104 | ++ |
| **Chlortétrac.** | **100** | ++ |
| Oxytetracyc. | 99 | ++ |
| Bacitracine | 90 | ++ |
| Néomycine | 63 | + |
| Pénicilline | 55 | + |
| Streptomyc. | 25 | + |
| Chloramphe. | 0 | 0 |

(4) Enfin les antibiotiques à faible doses peuvent aussi inhiber dans l'intestin la fermentation des glucides, notamment la production d'acide lactique à partir du glucose [37]. Ils peuvent modifier le métabolisme des sels biliaires par les entérocoques [4].

## C) CONSÉQUENCES POUR L'ANIMAL DES EFFETS SUR LA FLORE

Les antibiotiques peuvent donc inhiber le catabolisme de l'urée et des acides aminés. Ceci a des conséquences bénéfiques pour l'animal.

(1) Les antibiotiques augmentent la disponibilité des nutriments et de l'énergie pour l'animal [48, 49]. Cet effet d'épargne est particulièrement net pour les acides aminés, et se traduit par une amélioration de la rétention azotée [12, 19, 35, 43].

(2) Les antibiotiques diminuent aussi la concentration en molécules toxiques, comme l'ammoniaque ou les amines, dans l'intestin [19, 34]. En conséquence, la concentration d'ammoniaque diminue également dans le sang [19]. Ceci conduit à une épargne énergétique, car le foie a moins d'ammoniaque à détoxifier sous forme d'urée.

(3) L'abaissement des concentrations intestinales d'ammoniaque et d'amines diminue le taux de renouvellement de l'épithélium intestinal [51]. Cette moindre prolifération épargne les nutriments nécessaires aux synthèses des protéines, acides nucléiques et lipides membranaires des cellules éliminées dans la lumière intestinale [52].

(4) Certains travaux montrent aussi que l'absorption des nutriments est améliorée chez les animaux recevant des antibiotiques [11]. Ceci serait dû à l'augmentation de la surface d'absorption intestinale, la diminution de l'épaisseur de la muqueuse, et la diminution de la vitesse du transit digestif. Les changements d'épaisseur et de surface viendraient de la diminution de la prolifération de la muqueuse. Le ralentissement du transit digestif serait lié à la diminution de la concentration d'acide lactique dans le contenu intestinal [11].

## D) EFFET PRÉVENTIF ET/OU THÉRAPEUTIQUE DES ADDITIFS ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques sont plus efficaces dans les élevages de faible niveau technique, où les animaux subissent une mauvaise hygiène, notamment quand les vides sanitaires entre «bandes» sont négligés. Les antibiotiques agissent donc probablement aussi en réprimant certaines bactéries pathogènes dans l'intestin des animaux. Ces bactéries ne provoquent pas forcément de maladie apparente, mais simplement un ralentissement de la croissance. L'équipe de FULLER a démontré ce type de mécanisme chez le poulet : *Streptococcus faecium* provoque une dépression de croissance transitoire, qui est annulée par des suppléments de pénicilline [22, 23, 26]. La même équipe a mis en évidence l'effet délétère d'un agent filtrable, sans réussir à identifier formellement un virus connu [21].

Les additifs antibiotiques peuvent aussi contrôler de réelles pathologies intestinales, même aux faibles doses utilisées (20-60 ppm). Ainsi, l'entérite nécrosante des volailles due à *Clostridium perfringens* est réprimée par la pénicilline à faible dose [40], et par l'avoparcine, l'avilamycine, et le monensine [16]. *C. perfringens* de type A provoque aussi une diarrhée qui déprime la croissance des porcelets. Un aliment supplémenté par 30 ppm de salinomycine prévient cette diarrhée [28]. Enfin l'utilisation des additifs antibiotiques prévient chez le porc la dysenterie due à *Serpulina hyodysenteriae*, comme l'ont appris à leurs dépens les éleveurs Suédois, au moment de l'interdiction des additifs antibiotiques.

## E) MÉCANISME DE L'EFFET DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LES POLYGASTRIQUES

(1) Chez les bovins, certains antibiotiques orientent les fermentations de la flore du rumen vers la production d'acide propionique, au détriment de l'acide acétique [15]. L'acide propionique favorise l'anabolisme protéique et le dépôt de muscle. L'utilisation des acides gras volatils est d'ailleurs non négligeable chez les monogatriques aussi [42].

(2) Par ailleurs, la méthanogenèse est inhibée par certains antibiotiques, épargnant l'énergie métabolisable [15].

(3) Comme chez les monogastriques, les additifs antibiotiques peuvent chez les polygastriques inhiber certaine activités toxiques de la microflore, et réduire la prolifération cellulaire dans l'intestin [39].

(4) Enfin l'effet coccidiostatique des ionophores réduit la pression parasitaire (monensine, avilamycine, salinomycine).

## F) MÉCANISMES INDÉPENDANTS DE LA MICROFLORE

(1) Certains antibiotiques induisent chez l'animal des modifications hormonales : cet effet semble limité aux quinoxalines, surtout l'olaquindox qui peut diminuer la production d'aldostérone [27]. Chez le rat, la tylosine agit sur l'axe gonado-pituitaire [30]. Ces effets hormonaux pourraient donc éventuellement favoriser la prise de poids des animaux, aux dépens de l'activité motrice ou reproductive. Ils n'expliquent cependant pas l'effet de l'ensemble des additifs antibiotiques.

(2) Les animaux antibio-supplémentés semblent bénéficier d'une immunité intestinale améliorée (au niveau des tissus lymphoïdes associés à l'intestin, le GALT), ce qui vient probablement des changements induits dans la microflore.

(3) Certains antibiotiques augmentent les activités d'enzymes digestives, ce qui favoriserait la digestion des glucides et des protéines [5].

# Conclusion

(1) L'utilisation des additifs antibiotiques est actuellement très controversée. Après la Suède, puis les pays nordiques, il est possible que l'Union Européenne en interdise tout usage. Ce serait clairement un préjudice pour les éleveurs, et pour l'élevage européen.

(2) Le mode d'action des additifs antibiotiques passe certainement par la microflore des animaux. On peut dire, en simplifiant à l'extrême, que ces substances avantagent l'animal au détriment des bactéries qu'il héberge. Il s'agit donc, pour l'animal et pour l'éleveur, d'un bénéfice sans inconvénient.

(3) Le revers de la médaille c'est que seules des substances qui inhibent les bactéries peuvent avoir ce type d'effet sur la croissance. Ces substances ne sont d'ailleurs pas obligatoirement des antibiotiques [36]. Mais elles ont inéluctablement un effet de sélection des variants les plus résistants, et, pour leur majorité, de sélection de gènes de résistances. Pour des raisons de prudence à long terme, il est normal que les médecins veuillent conserver l'efficacité des antibiotiques déjà utilisés en thérapeutique chez l'homme, et souhaitent même préserver pour le futur la possibilité d'utiliser de nouvelles molécules [7]. Pour des raisons de communication et de politique, l'opinion des médecins trouve un large écho dans les populations d'Europe. On assiste donc aujourd'hui, malgré l'absence de preuve du danger, à l'interdiction progressive de ces remarquables additifs antibiotiques [9].

# Références bibliographiques


1.— COATES M.E., FULLER R., HARRISON G.F., LEV M. et SUFFOLK S.F. : A comparaison of the growth of chicks in the Gustafsson germ-free apparatus and in a conventional environment, with and without dietary supplements of penicillin. *Brit. J. Nutr*., 1963, **17**, 141-150

2.— COATES M.E. et FULLER R. : The gnotobiotic animal in the study of gut microbiology. *in:* Microbial Ecology of the gut, edit. by Clarke and Bauchop. 1977. Chap. 8 : 311-346.

3.— COATES M.E., HARRISON G. F. et TURVEY A. : Effects on germfree and conventional quail of substituting isolated soya protein for free amino acids in a purified diet. *Br. Poult. Sci.,* 1977, **18**, 79-84.

4.— COLE C.B. et FULLER R. : Bile acid deconjugation and attachment of chicken gut bacteria : their possible role in growth depression. *Br. Poult. Sci.,* 1984, **25**, 227-231.

5.— COLLINGTON G.K., PARKER D.S. et ARMSTRONG D.G. : The influence of inclusion of either an antibiotic or a probiotic in the diet on the development of digestive enzyme activity in the pig. *Br. J. Nutr.,* 1990, **64**, 1, 59-70.

6.— CORPET D. : Mode d'action des antibiotiques sur la croissance. Cycle approfondi d'alimentation animale, Institut National Agronomique Paris Grignon. *in* «Facteurs de croissance en alimentation animale.» 1981, Paris, F1-F26.

7.— CORPET D.E. : Microbial hazards for humans of antimicrobial growth promoter use in animal production. *Rev. Méd. Vét.*, 1996, **147**, 851-862.

8.— CORPET D.E. : Mechanism of Growth Promotion by Antimicrobial (abstract, p.11) *in* Réunion Européenne de la Société Française de Microbiologie: Antibiotiques et Alimentation Animale. 3 Déc. 1997. Paris, Inst. Pasteur Paris.

9.— CORPET, D.E. : Antibiotiques en élevage et résistances bactériennes: vers une interdiction? *Rev. Med. Vet.*, 1999, **150**, 165-170.

10.— DECUPEYRE J., HENDERICKX H.K. et VERVAEKE I. : Influence of nutritional doses of virginiamycin and spiramycin on the quantitative and topographical composition of the gastro-intestinal flora of artificially reared piglets. *Zbl Bakt Hyg, I Abt Orig.*, 1973, **A 223**, 348-355.

11.— DECUYPERE J.A., DIERICK N.A., VERVAEKE I.J. et HENDERICKX H.K. : Influence of virginiamycin on the digestive physiology in precaecal re-entrant cannulated pigs. *Arch Tierernahr*, 1991, **41**, 4, 373-93.

12.— DIERICK N.A., VERVAEKE I.J., DECUYPERE J.A. et HENDERICKX H.K. : Degradation of amino acids by the intestinal microflora of pigs, influence of nutritional doses of virginiamycin and spiramycin. *in* Proc III World congress Animal Feeding, 1978, Madrid.

13.- DIERICK N.A., VERVAEKE I.J., DECUYPERE J.A. et HENDERICKX H.K. : Influence of the gut flora and of some growth-promoting feed additives on nitrogen metabolism in pigs. I. Studies *in vitro*. *Livest. Prod. Sci.,* 1986, **14**, 161-176.

14.- DIERICK N.A., VERVAEKE I.J., DECUYPERE J.A. et HENDERICKX H.K. : Influence of the gut flora and of some growth-promoting feed additives on nitrogen metabolism in pigs. II. Studies *in vivo*. *Livest. Prod. Sci.* 1986b, **14**, 177-193.

15.— DURAND M. : Orientation du metabolisme du rumen au moyen des additifs. *Ann. Zootech.,* 1982, **31**, 47-76

16.— ELWINGER K., BERNDTSON E., ENGSTR M.B., FOSSUM O. et WALDENSTEDT L. : Effect of antibiotic growth promoters and anticoccidials on growth of *Clostridium perfringens* in the caeca and on performance of broiler chickens. *Acta Vet. Scand.,* 1998, **39**, 4, 433- 41.

17.— FRANCOIS C., MICHEL M. et LEMOIGNE M. : Action de la pénicilline et de l'auréomycine sur les propriétés désaminantes de la flore intestinale du porc. *C.R. Acad. Sci.,* 1955, **240**, 124-126.

18.— FRANCOIS A.C. : Mode of action of antibiotics on growth : effect of antibiotics on intestinal flora. *World Rev. Nutr. Diet*. 1962, **3**, 21-64.

19.— FRANCOIS A.C., MICHEL M.C., BARNES E.M, FREDERICQ.P., KASTLI P., FRAZER, A.C, GOUNELLE H. et SOMOGYI J.C. : Antibiotics in agriculture - C.R du cinquieme symposium du groupe europeen de nutritionnistes a Jouy-en-Josas (25 & 27 avril 1966). Bibliotheca «Nutritio et Dieta», 1968, vol 10.

20.— FRANCOIS A.C. et MICHEL M.C. : Mode d'action des antibiotiques sur la croissance. *Nutr Dieta.,* 1968, **10** : 35-59.

21.— FULLER R., COATES M.E. et HARRISON G.F. : The influence of specific bacteria and a filterable agent of the growth of gnotobiotic chicks. *J. Appl. Bact.,* 1979, **46**, 335-342.

22.— FULLER R., HOUGHTON S.B. et COATES M.E. : The effect of dietary penicillin on the growth of gnotobiotic chickens monoassociated with *Streptococcus faecium. Br. Poult. Sci.,* 1983 **24**, 1, 111-4

23.— FULLER R COLE C. B. et COATES M.E. : The role of *Streptococcus faecium* in antibiotic-relieved growth depression of chickens. *Br. Poult. Sci.* 1984, **25**, 395-403.

24.— HAYS V.W., LANGLOIS B.E., GUSTAFSON R.H., LORIAN V., WALTON J., HARRIS N.V., FAGERBERG, D.J., TAUXE, R. V., FRAPPAOLO, P.J. et NOLAN C. M. : Public health implications of the use of antibiotics in animal agriculture: sympos 77th Annual Meeting Am Soc Anim. Sci, 1985. *J. Anim. Sci.,* 1986, **62**, Suppl 3: 1-93.

25.— HENDERICKX H.K., VERVAEKE I. J, DECUYPERE J.A. et DIERICK N.A. : Effect of growth promoting agents on the intestinal gut flora. *Fortsch der Vet Med.,* 1980, **33**, 56-63.

26.— HOUGHTON SB, FULLER R, COATES ME. : Correlation of growth depression of chicks with the presence of *Streptococcus faecium* in the gut. *J. Appl. Bacteriol.*, 1981, **51**, 1, 113-20

27.— JAGER L.P., D.E. GRAAF G.J., WIDJAJA-GREEFKES H.C., ACCORD-BURLESON C.C., VAN DEN DUNGEN H.M. et BAARS A.J. : Effects of feed additives and veterinary drugs on aldosterone production and release by porcine adrenal cells *in vitro*. *J. Vet. Pharmacol. Ther.,* 1994, **17**, 3, 175-85

28.— KYRIAKIS S.C., SARRIS K., KRITAS S.K., SAOULIDIS K., TSINAS A.C. et TSILOYIANNIS V.K. : The effect of salinomycin on the control of *Clostridium perfringens* type-A infection in growing pigs. *Zentralbl. Veterinarmed.* [B], 1995, **42**, 6, 355-9

29.— MACKINNON J.D. *in* BULLING E. et HELMUTH R. : Proceedings of the symposium «Criteria and Methods for the Microbiological Evaluation of growth promoters in animal feeds» Berlin, 14 & 15 novembre 1984, *Vet Med Hefte,* 1985.

30.— MEISEL M.L., WINTERHOFF H. et JEKAT F.W. : Effects of tylosin on the pituitary-gonadal axis in male rats. *Pharmacol Toxicol.,* 1993, **72**, 4-5, 336-40.

31.— MICHEL M., FRANCOIS A. C. et LEMOIGNE M. : Relation entre l'influence des antibiotiques sur la croissance du porc et l'inhibition des desaminases de la flore intestinale. *C.R. Acad. Sci.,* 1955, **240**, 808-810.

32.— MICHEL M., FRANCOIS A. C et LEMOIGNE M. : Influence de la chlortetracycline sur les decarxoxylases de la flore intestinale du porc. *C.R. Acad. Sci.* 1956., **242**, 1770-1772.

33.— MICHEL M.C. : Activité métabolique de la flore totale isolée de l'intestin de porc. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.* 1961, **1**, 16-28.

34.— MICHEL M.C. : Flore intestinale et metabolisme de l'azote. Influence de quelques substances antibiotiques. *Cah. Med Vet.,* 1969. 38, 6.

35.— MICHEL M.C. : Metabolisme de la flore intestinale du porc : degradation des formes L et D des acides amines. *Ann. Biol. Anim. Biochim. Biophys,.* 1966, **6**, 33-46.

36.— MICHEL M., JOUANDET C., SALMON-LEGAGNEUR E., AUMAITRE A. et FRANCOIS A.C. : Influence de l'Acrylate de sodium sur la croissance du porcelet. *Ann. Zootech.,* 1964, **13**, 341- 350.

37.— NAGARAJA T.G., TAYLOR M.B, HARMON D.L et BOYER J.E. : *In vitro* lactic acid inhibition and alterations in volatile fatty acid production by antimicrobial feed additives. *J. Anim. Sci.,* 1987, **65**, 1064-1076.

38.— OKUMURA J., HEWITT D., SALTER D.N. et COATES M.E. : The role of the gut microflora in the utilization of dietary urea by the chick. *Br J. Nutr.,* 1976, **36**, 265-272.

39.— PARKER D.S. : Manipulation of the functional activity of the gut by dietary and other means (antibiotics/probiotics) in ruminants. *J. Nutr.,* 1990 **120**, **6**, 639-48.

40.— POWELL L.W., COATES M.E., FULLER R., HARRISON G.F. et JAYNE-WILLIAMS D.J. : The role of *Clostridium perfringens* in the growth response of chicks to dietary penicillin. *J. Appl. Bacteriol.,* 1974, **37**, 3, 427-35.

41.— RAIBAUD P. et DICKINSON A.B. : Modifications observées dans la microflore du tube digestif des animaux après antibiosupplémentation à taux faible. *Cah. Med. Vet.,* 1969, **28**, 6, 174-180.

42.— RERAT A. : Digestion and absorption of carbohydrates and nitrogenous matters in the hindgut of the omnivorous nonruminant animal. *J. Anim. Sci.,* 1978, **46**, 1808-1836.

43.— RERAT A. : Influence des antibiotiques sur la rétention azotée chez le rat en croissance. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.,* 1965, **5**, 41-51.

44.— SALTER D.N. et COATES M. E. : The influence of the microflora of the alimentary tract on protein digestion in the chick. *Br. J. Nutr.,* 1971, **26**, 55-69.

45.— SALTER D.N., COATES M.E. et HEWITT D. : The utilization of protein and excretion of uric acid in germ-free and conventional chicks. *Br. J. Nutr*., 1974, **31**, 307-318.

46.— UNGEMACH F.R. : Safety aspects of growth promoters used as feed additives. European Commission, Scientific conference on growth promotion in meat production - Proceedings. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities, 602 pp., 1996, **XVIII**, 333-346.

47.— VERVAEKE I.J., DECUYPERE J.A., HENDERCKX H.K. et DIERICK N.A. : Mode of action of some feed additives. Proc 4 th *Internat Pig Vet Soc Congr*, Ames, 1976, AA4.

48.— VERVAEKE I.J., DECUYPERE J.A., DIERICK N.A. et HENDERICKX H.K. : The influence of growth promoting antibiotics on the energy metabolism of pigs. *Int. Vet. Assoc. Foc. Anim. Production,* 1978, **8**, 23-27.

49.— VERVAEKE I.J., DECUYPERE J.A., DIERICK N.A. et HENDERICKX H. K. : Quantitative *in vitro* evaluation of the energy metabolism influenced by virginiamycin and spiramycin used as growth promoters in pig nutrition. *J. Anim. Sci.,* 1979, **49**, 3, 846-856.

50.— VISEK W.J. : Urease immunity in liver disease : a new approach. *Gastroenterology*, 1964, **46**, 3, 326-329.

51.— VISEK W.J. : Diet and cell growth modulation by ammonia. *Am. J. Clin. Nutr.,* 1978, **31**, S216-S220.

52.— VISEK, W.J. : The mode of growth promotion by antibiotics. *J. Anim. Sci.,* 1978, **46**, 5, 1447-1469.

References added by the Author, after the article publication

S1- Cook ME. Interpaly of management, microbes, genetics, immunity affets animal growth, development. Feedstuffs 2000;Jan. 3:11-12.

S2- Thomke S, Elwinger K. Growth promotants in feeding pigs and poultry. I. Growth and feed efficiency responses to antibiotic growth promotants. Ann Zootech 1998;47:85-97.

S3- Thomke S, Elwinger K. Growth promotants in feeding pigs and poultry. II. Mode of action of antiboitic growth promotants. Ann Zootech 1998;47:153-167.

S4- Thomke S, Elwinger K. Growth promotants in feeding pigs and poultry. III. Alternative to antibiotic growht promotants. Ann Zootech 1998;47:245-271.