



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 30332 B1

(51) Cl. internationale :
**A23K 1/16; A23K 1/18;
A61K 31/197; A61P 43/00**

(43) Date de publication :
01.04.2009

(21) N° Dépôt :
31287

(22) Date de Dépôt :
14.10.2008

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2006/060926 21.03.2006

(71) Demandeur(s) :
TAMINCO, PANTSERSCHIPSTRAAT 207 B-9000 GENT (BE)

(72) Inventeur(s) :
**JANSSENS, Geert ; KALMAR, Isabelle ; ROOSE, Peter ; SEGERS,
Steven ; VANNESTE, Piet**

(74) Mandataire :
CABINET CHARDY

(54) Titre : **TRAITEMENT DE VOLAILLE POUR AMELIORER LE TAUX DE CONVERSION
D'ALIMENTS OU POUR REDUIRE L'INCIDENCE DE L'ASCITE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un traitement non thérapeutique de la volaille dans le but de réduire le taux de conversion des aliments employés pour élever ladite volaille. Le traitement comprend l'administration orale à la volaille d'au moins un dérivé de glycine représenté par la formule (I) suivante, ou un sel dudit dérivé. Dans cette formule, R1 et R2 représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle, alcényle ou hydroxyalkyle comportant entre 1 et 18, de préférence entre 1 et 6 atomes de carbone. R1 et R2 peuvent aussi former ensemble et avec l'atome de N un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons. Le dérivé de glycine est de préférence la N,N-diméthylglycine (DMG). La présente invention concerne également l'utilisation médicale thérapeutique et de seconde intention de ce dérivé de glycine pour réduire le taux d'apparition de l'ascite, ainsi qu'un aliment pour volaille contenant une quantité déterminée de ce dérivé de glycine.

abrege

La présente invention concerne un traitement non thérapeutique de la volaille dans le but de réduire le taux de conversion des aliments employés pour élever ladite volaille. Le traitement comprend l'administration orale à la volaille d'au moins un dérivé de glycine représenté par la formule (I) suivante, ou un sel dudit dérivé. Dans cette formule, R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle, alcényle ou hydroxyalkyle comportant entre 1 et 18, de préférence entre 1 et 6 atomes de carbone. R_1 et R_2 peuvent aussi former ensemble et avec l'atome de N un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons. Le dérivé de glycine est de préférence la N,N-diméthylglycine (DMG). La présente invention concerne également l'utilisation médicale thérapeutique et de seconde intention de ce dérivé de glycine pour réduire le taux d'apparition de l'ascite, ainsi qu'un aliment pour volaille contenant une quantité déterminée de ce dérivé de glycine.

**"TRAITEMENT DE VOLAILLES EN VUE DE REDUIRE LE TAUX DE
CONVERSION ALIMENTAIRE OU DE REDUIRE L'INCIDENCE
D'ASCITES"**

5 La présente invention se rapporte à un procédé pour le traitement non thérapeutique de volailles en vue de réduire le taux de conversion alimentaire des aliments utilisés pour élever les volailles au moyen d'un agent particulier, à l'usage thérapeutique et à l'usage médical secondaire de cet agent pour réduire l'incidence d'ascites, et à
10 un aliment pour volailles contenant une certaine quantité de cet agent.

 Dans l'industrie des batteries d'élevage de volailles, en particulier de poulets, et spécialement de poulets à griller, des améliorations et des perfectionnements ont été apportés essentiellement dans la technique de reproduction pour des lignées phylétiques de
15 poulets à griller et dans la technique d'élevage artificiel visant à augmenter la vitesse de croissance des poulets à griller. Une grande importance est attachée à la vitesse de croissance et au taux de conversion alimentaire dans le procédé d'élevage artificiel de poulets à griller. Une nourriture hautement calorique permet de réaliser un moindre
20 taux de conversion alimentaire, c'est-à-dire qu'une moindre quantité de nourriture est requise pour produire une certaine quantité de volaille, mais a posé certains problèmes. La grande vitesse de croissance des volailles pendant la période d'élevage en batterie peut, par exemple, ne plus être suivie par des fonctions métaboliques corporelles suffisantes
25 telles que la fonction cardiaque, etc., et le déséquilibre entre ces deux évolutions a augmenté le taux de mortalité, abaissant ainsi le rendement d'élevage et la productivité, et causant un important dommage économique à l'industrie des batteries d'élevage.

 Une cause essentielle de la mort de poulets à griller par
30 suite du déséquilibre entre la vitesse de croissance et le développement des fonctions cardio-pulmonaires est le syndrome appelé "ascite". Ce

syndrome est considéré comme l'une des causes les plus importantes de la mort de poulets à griller. Au niveau mondial, le niveau d'occurrence d'ascites dans les poulets de chair du commerce est estimé à 4,7% (Maxwell H. M., Robertson G. W., British Poultry Science 39, 203 - 215 (1998)). L'occurrence primaire de cette affection est un état hypoxémique résultant de plusieurs facteurs. L'hématocrite augmente alors, ce qui conduit à une plus grande viscosité du sang qui, à son tour, va jusqu'à une hypertension pulmonaire et à une possible défaillance du cœur droit. Une conséquence immédiate de cet état est le fait que la pression veineuse augmente, ce qui conduit à une migration de liquide hors des vaisseaux sanguins dans les cavités abdominales. Des poulets croissant dans des conditions stimulant de grandes vitesses de croissance présentent une sensibilité naturelle à l'hypoxémie et aux ascites par suite d'une combinaison de haute demande en oxygène (nécessaire pour la croissance rapide) et des systèmes cardio-respiratoires relativement sous-développés de ces animaux. D'autres facteurs qui contribuent à cet état d'hypoxémie primaire sont un système de ventilation insuffisant, une basse température de l'environnement, un élevage à haute altitude et un type d'aliment riche en énergie (Herenda D. C., Franco D. A. Iowa State University Press, Iowa, pages 4 à 9 (1996)).

Un autre problème réside en ce que, de nos jours, des compositions alimentaires pour volailles sont de plus en plus supplémentées par des graisses d'origine végétale afin de réduire le coût de l'aliment sans compromettre la valeur énergétique totale de l'aliment pour les animaux. Un effet direct de ce niveau accru de graisse végétale dans les aliments est que le stress oxydatif des animaux augmente et conduit à un plus haut taux de mortalité.

En pratique, il est d'une grande importance économique de pouvoir réduire le taux de conversion alimentaire, c'est-à-dire la quantité de nourriture requise pour 1 kg de gain de poids corporel, sans devoir utiliser une nourriture (plus coûteuse) ayant une plus haute valeur énergétique. A cet égard, Fekete (Fekete S., Hegedüs M., Sos E.,

Magyar Allatorvosok Lapja 34 (5), 311 - 314 (1978)) a procédé à des tests afin de vérifier s'il pourrait être possible de réduire le taux de conversion alimentaire, non pas en augmentant la valeur énergétique métabolisable de la nourriture, mais en supplémentant le régime des volailles par de l'acide pangamique (vitamine B₁₅), plus particulièrement en une quantité de 1000 mg par kg d'aliment. Les résultats obtenus par Fekete indiquent toutefois que le taux de conversion alimentaire n'était pas affecté par l'acide pangamique et était d'environ 2,5, tant pour le groupe traité à l'acide pangamique que pour le groupe témoin.

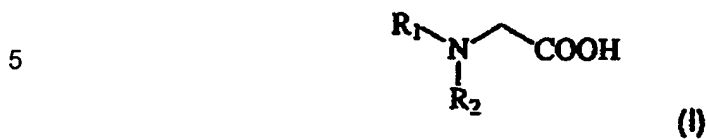
10 Comme décrit ci-avant, un autre important problème dans l'élevage de poulets à griller avec de grandes vitesses de croissance est la très grande incidence d'ascites et la mortalité associée. Dans les exemples décrits dans le document EP-B-0 981 967, la vitesse de croissance des poulets à griller était de plus de 50 g/jour. La haute mortalité due à des ascites pouvait être considérablement réduite par addition de coenzyme Q à la nourriture granulée riche en calories. La coenzyme Q est toutefois une molécule complexe dont la production est très coûteuse.

20 Un objet de la présente invention est dès lors de procurer un autre agent permettant de réduire l'incidence d'ascites dans les volailles, en particulier des volailles élevées avec une grande vitesse de croissance.

25 Un autre objet de la présente invention est de procurer un nouveau traitement des volailles permettant de réduire le taux de conversion alimentaire des aliments utilisés pour élever es volailles, c'est-à-dire qui permette de réduire la quantité de nourriture requise pour produire une certaine quantité de viande de volaille.

30 Dans un premier aspect, la présente invention se rapporte à un procédé de traitement non thérapeutique de volailles dans le but de réduire le taux de conversion de la nourriture utilisée pour élever les volailles, lequel traitement comporte l'administration orale d'un composé de glycine aux volailles, lequel composé de glycine correspond à la

formule I ci-après ou à l'un de ses sels :



où R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un radical
 10 alkyle, alcényle ou hydroxyalkyle comportant de 1 à 18, de préférence de
 1 à 6 atomes de carbone ou dans laquelle R_1 et R_2 forment ensemble
 avec l'atome de N un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 membres.

Dans un deuxième aspect, la présente invention se
 rapporte à un procédé de réduction de l'incidence d'ascites chez les
 15 volailles par administration du même composé de glycine et à l'utilisation
 de ce composé pour la fabrication d'un médicament en vue de réduire
 l'incidence d'ascites chez les volailles.

Dans un troisième aspect, la présente invention se rapporte
 à un aliment pour volailles comprenant au moins 0,001% en poids dudit
 20 composé de glycine.

Dans une forme de réalisation préférée, le composé de
 glycine est de la N,N-diméthylglycine (DMG), de la N,N-diéthylglycine, de
 la N,N-diéthanoglycine, de la N,N-dipropylglycine, de la N,N-
 diisopropylglycine, ou un mélange et / ou un sel de celles-ci, le composé
 25 de glycine étant de préférence de la DMG ou un sel de DMG.

La N,N-diméthylglycine (DMG) a été détectée pour la
 première fois en 1938 en tant que partie de la molécule active qu'est
 l'acide pangamique (acide 6-O-(diméthylaminoacétyl)-D-gluconique, PA)
 (Krebs E. T., Beard N. H., Malin R., Int. Red. Med. 164, 18 (1954)). Le
 30 rapport original de Krebs déclare que le PA est toujours trouvé en
 compagnie des vitamines B connues, ce fait joint aux fonctions
 biologiques assignées a été pris comme raison de compter le PA comme
 vitamine B₁₅, bien qu'aucun état pathologique ne puisse actuellement
 être exclusivement attribué à un déficit de la substance. Des chercheurs
 35 russes ont rapporté que le pangamate de calcium pourrait avoir un effet

positif sur la performance d'athlètes et sur les fonctions cardiovasculaire et hépatique. D'autres études russes ont montré que la formule du pangamate a une certaine influence sur la restauration du système immunitaire de cobayes et de rats soumis à de fortes intensités de rayons X (Nizametidnova, G., Reports of the Kazan Veterinary Institute 112, 100 - 104 (1972)).

Le document US-A-3 907 869 définit le composant de pangamate de calcium comme étant l'ester de la diméthylglycine et du gluconate de calcium et décrit comme avantages du PA la capacité d'améliorer le métabolisme oxydatif dans des cellules et des tissus et d'éliminer le phénomène d'hypoxie, ainsi que de promouvoir le métabolisme des lipides et d'agir comme désintoxiquant.

Comme décrit dans l'article de Roger V. Kendall et John W. Lawson, "Recent findings on N,N-dimethylglycidine (DMF) : A new Nutrient for the New Millenium" (2000), le pangamate de calcium ne serait pas stable dans des processus digestifs normaux et s'hydrolyserait rapidement en DMG une fois donné en administration orale. Dans la description des effets connus de la DMG dans leur article, les auteurs considéraient dès lors la DMG comme le composant actif du pangamate de calcium.

Selon la présente invention, il a maintenant été trouvé que, pour une administration orale de DMG au lieu d'acide pangamique à des volailles, le taux de conversion alimentaire pourrait être réduit (même après élimination de tout effet thérapeutique de la DMG), nonobstant le fait qu'une telle réduction du taux de conversion alimentaire n'était pas obtenu par Fekete lors de l'administration d'acide pangamique à des volailles. Ceci peut peut-être s'expliquer par le fait que, dans le système digestif des volailles, l'acide pangamique pourrait ne pas s'hydrolyser, ou pas suffisamment, en DMG. Selon la présente invention, il a en outre été trouvé que l'administration orale de DMG à des volailles réduit considérablement l'incidence d'ascites et la mortalité associée, en particulier lorsque les oiseaux sont soumis à un plus fort stress

métabolique. Si, dans l'expérience de Fekete, un certain nombre d'oiseaux sont également morts (qui ont aussi été négligés dans la détermination du taux de conversion alimentaire), il n'a pas été rapporté d'effet de l'acide pangamique sur la mortalité. Sur base de l'expérience
5 de Fekete, les effets avantageux de la présente invention sur le taux de conversion alimentaire et sur l'incidence d'ascites sont dès lors tout à fait surprenants.

Comme mentionné plus haut, la présente invention se rapporte à un procédé de traitement non thérapeutique de volailles aux
10 fins de réduire le taux de conversion alimentaire, utilisé pour élever les volailles par administration orale aux volailles d'un agent particulier, à un procédé ou un usage médical secondaire de cet agent pour réduire l'incidence d'ascites chez les volailles et à un aliment pour volailles contenant cet agent.

15 L'invention est applicable à tous les types d'installations avicoles commerciales, mais se rapporte surtout aux installations commerciales d'élevage de poulets à griller (broilers) et de dindes. Dans un élevage commercial de poulets et de dindes, le cheptel est en général soumis à un stress substantiel. Comme on le sait bien, des conditions
20 d'élevage industriel normal comprennent une certaine densité dans l'enceinte, par exemple une densité de l'ordre d'environ 0,05 m² par poulet ou par dinde. En outre, la ventilation dans de tels élevages commerciaux est souvent une opération qui n'est pas contrôlée avec précision et la détermination d'une ventilation appropriée, comprenant un
25 chauffage et un rafraîchissement, est une opération très subjective. En outre, la durée de vie d'un poulet est d'environ 40 à 60 jours et la durée de vie d'une dinde est de 12 à 14 semaines, de sorte que l'ensemble du cycle, de la naissance à la vente, est très stressant pour le cheptel dans les conditions dans lesquelles se fait la croissance. En outre, et ce qui
30 aggrave le problème, les éleveurs repoussent en général les limites des conditions industrielles recommandées, ce qui augmente simplement le stress imposé au cheptel.

Vu ces conditions d'élevage et la grande vitesse de croissance le niveau d'occurrence d'ascites et la mortalité associée sont d'ores et déjà très élevés dans la pratique, et limitent le développement de nouveaux aliments ou procédés de production, ce qui cause encore
5 plus de stress métabolique ou oxydatif. Un plus fort stress oxydatif est par exemple obtenu lorsque les compositions alimentaires contiennent davantage d'acides gras insaturés, par exemple plus de 3% en poids ou plus de 4 ou même plus de 5% en poids de l'aliment, tandis qu'un plus fort stress métabolique est obtenu lorsque les oiseaux sont contraints
10 d'absorber davantage de calories afin d'augmenter la vitesse de croissance. Ces acides gras sont des acides gras libres ou des acides gras liés, par exemple dans des di- ou triglycérides.

Selon la présente invention, il a été trouvé que l'administration de quantités appropriées et efficaces d'un composé de
15 glycine correspondant à la formule (I) ou de l'un de ses sels, par exemple un sel de sodium ou de calcium, et en particulier de DMG ou l'un de ses sels, à des volailles élevées dans des conditions d'élevage commercial permet de réduire l'incidence d'ascites et les taux de mortalité associés dans le cheptel. Il a en outre été trouvé que l'administration d'un tel
20 composé de glycine ou de l'un de ses sels permet de réduire le taux de conversion alimentaire (chez les oiseaux sains, c'est-à-dire sans tenir compte des effets avantageux sur la mortalité) et permet dès lors d'utiliser plus efficacement la nourriture. Enfin, le stress oxydatif lié à la présence d'acides gras insaturés dans la circulation sanguine peut être
25 réduit.

Le composé de glycine administré aux volailles est de préférence de la N,N-diméthylglycine (DMG), de la N,N-diéthylglycine, de la N,N-diéthanolglycine, de la N,N-dipropylglycine, de la N,N-diisopropylglycine ou un sel de ces composés, par exemple un sel de
30 sodium, de potassium ou de calcium. Le composé de glycine peut aussi comprendre des mélanges de ces composés et / ou de leurs sels. Le composé de glycine le plus préféré est la DMG ou l'un de ses sels.

Si le composé de glycine est soluble dans l'eau, comme la DMG, il peut être ajouté à l'eau de boisson des volailles. Le plus préférablement, le composé de glycine est toutefois administré via la nourriture des volailles.

5 Le régime de base auquel est ajouté le composé de glycine peut être tout régime typique pour volailles répondant aux besoins nutritionnels des oiseaux du type poulets à griller, ceci comprenant les rations de départ, de croissance et d'entretien. Un régime conventionnel comprend des sélections parmi diverses sources de protéines,
10 d'hydrates de carbone, de vitamines et de minéraux, et contiendra en général d'environ 12 à 25% en poids de protéines brutes, de 0,5 à 10% en poids de graisses brutes et de 2 à 12% en poids de fibres brutes. La nourriture a de préférence une teneur en protéines brutes d'au moins 18,5% en poids, une teneur en graisses brutes d'au moins 4% en poids,
15 une teneur en amidons d'au moins 30% en poids, et / ou une teneur en fibres brutes de moins de 5% en poids.

Le composant primaire est en général du grain et des sous-produits de grains traités, qui fournissent des hydrates de carbone et certaines protéines. On utilise souvent des repas protéinés à base de
20 graines de soja, d'alfalfa, de gluten de maïs, de graines de coton, de tournesol et d'autres végétaux pour apporter au régime un complément de protéines, tout comme des sous-produits animaux. Des compositions d'aliments pour volailles sont en général supplémentées par des
25 vitamines et des minéraux divers (habituellement sous la forme d'un prémélange auquel on peut aussi ajouter le composé de glycine), et on ajoute de la mélasse et des graisses animales pour améliorer la palabilité et rehausser ou équilibrer des niveaux énergétiques. Ils ont en général une teneur en humidité de moins de 15% en poids et de préférence de moins de 14% en poids. Il est fait, de manière générale, référence au
30 National Research Council, Nutrient Requirements of Poultry. Nutrient Requirements of Domestic Animals. National Academy of Science, Washington D.C. (1994) pour une discussion sur les besoins

nutritionnels et les rations typiques de volailles, pour diverses espèces et phases de vie des volailles, ladite référence étant incorporée ici.

L'aliment selon l'invention a de préférence une valeur énergétique métabolisable d'au moins 11,5 MJ/kg, et plus
5 préférablement d'au moins 12,0 MJ/kg, la valeur énergétique de l'aliment étant de préférence inférieure à 14 MJ/kg et plus préférablement inférieure à 13,5 MJ/kg. Une telle nourriture hautement calorique permet de réaliser de grandes vitesses de croissance.

L'énergie métabolisable, comme désignée ici, est obtenue
10 par soustraction de la quantité d'énergie déchargée dans les fèces et l'urine (calories rejetées) de la quantité totale d'énergie de la nourriture absorbée (calories totales) et l'on peut appliquer une calorimétrie ordinaire à chaque composition d'aliment pour obtenir l'énergie métabolisable réelle de la composition. En général, la valeur énergétique
15 métabolisable de l'aliment pour poulets est obtenue sur la base de tables connues de composants caloriques correspondants, et ces tables connues peuvent être utilisées ici pour obtenir l'énergie métabolisable en question. La valeur énergétique métabolisable peut plus particulièrement être calculée au moyen de la formule suivante :

$$20 \quad \text{AME (MJ/kg)} = 15,5 \text{ CP} + 34,3 \text{ EE} + 16,7 \text{ ST} + 13,0 \text{ Su}$$

dans laquelle :

CP = protéines brutes

EE = extrait à l'éther (= graisses brutes)

St = amidon

25 Su = sucres

(voir Larbier M., Declercq B., (1992) Nutrition et Alimentation des Volailles, INRA, Paris).

Les méthodes d'analyse standard (AOAC International) sont les suivantes :

- 30
- matière sèche : séchage
 - protéines brutes : méthode de Kjeldahl
 - cendres brutes : incinération

- graisses brutes : extraction à l'éther (méthode au Soxhlet)
- fibres brutes : analyse par Fibertec
- amidons et sucres : analyse Luff-Schoorl (polarimétrie)

(voir Official Methods of Analysis of AOAC International, 16^{ème} édition,
5 The Association of Official Analytical Chemists, Arlington, VA).

Dans une forme de réalisation préférée de l'invention, la
plage d'addition préférée du composé de glycine dans l'aliment final est
d'environ 0,001 à 0,5% en poids, de préférence d'environ 0,005 à 0,1%
en poids. Il n'est pas prouvé que l'utilisation de plus grandes quantités
10 pourrait provoquer de quelconques problèmes de toxicité chez les
volailles traitées, mais les considérations de coût peuvent devenir
importantes.

Dans le procédé selon l'invention, le composé de glycine
est de préférence administré aux volailles pendant 7 jours ou plus, de
15 préférence pendant 14 jours ou plus, lorsqu'elles sont âgées de 10 à
35 jours. Les volailles sont de préférence choisies et élevées de manière
que, durant la période pendant laquelle le composé de glycine est
administré, le taux de conversion alimentaire soit inférieur à 2,50, de
préférence inférieur à 2,45 et plus préférablement inférieur à 2,40 kg
20 d'aliment / kg de gain de poids corporel et / ou que, durant cette période,
la vitesse de croissance des volailles soit de plus de 50 g/jour, et de
préférence de plus de 60 g/jour. Le composé de glycine est donc de
préférence administré à des oiseaux sous stress métabolique, de sorte
que les effets de l'administration du composé de glycine sont plus
25 prononcés.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

L'objectif des expériences décrites ci-après est d'évaluer
l'influence de la DMG sur :

- La performance dans des espèces modèles de volailles :
30 mortalité, taux de conversion alimentaire (FRC)
- Incidence d'ascites : lésions brutes à l'autopsie
- Métabolites plasmatiques : triglycérides (TG), acides gras non

estérifiés (NEFA)

METHODOLOGIE ET MATERIAUX

Pour examiner tous les effets associés à la supplémentation de diméthylglycine dans la nourriture de volailles, on a
5 établi un test avec des poulets à griller comme espèce modèle. Dans ce test d'abattage sur 64 poules "broiler", des poulets âgés de 14 jours ont été élevés pendant 26 jours, c'est-à-dire jusqu'à l'âge de 40 jours. Au début du test, les poulets à griller ont été aléatoirement divisés en 16 groupes de 4 spécimens. Les oiseaux ont été nourris avec un type
10 d'aliment, du premier jour à la fin de la période de test. Le type d'aliment était attribué de manière aléatoire aux différentes loges. Les animaux étaient équipés d'une bague rouge autour de la patte aux fins d'identification dans chaque loge. L'aliment témoin était à base de flocons pour poulets du commerce enrichis de 5% d'huile de maïs afin
15 d'augmenter le stress oxydatif dans l'aliment. On a en outre mélangé à l'aliment 1% de célite en tant que marqueur externe pour permettre la détermination de la digestibilité apparente de l'aliment. L'aliment avait la composition suivante : 87,65% de matière sèche, 6,13% de cendres, 18,05% de protéines brutes, 9,13% de graisses brutes, 4,32% de fibres
20 brutes et 50,01% d'autres hydrates de carbone (ceci comprenant 89% d'amidon et 2% de sucre). Il possède une valeur énergétique métabolisable (calculée) d'environ 13,4 MJ/kg.

Dans le deuxième type d'aliment, on a ajouté 167 mg de DMG par kilo de la même composition d'aliment que celle décrite pour
25 l'aliment témoin. Sur toute la période de test, les poulets ont consommé en moyenne environ 25 mg de DMG par oiseau et par jour. L'hébergement des poulets consistait en loges circulaires à toit et sol ouverts, et d'une surface totale de 0,72 m². Le matériau de clôture était un treillis métallique d'une hauteur de 1 m à mailles de 2 x 2 cm et d'une
30 épaisseur de 2 mm. Le fond était recouvert d'une épaisse couche de tourbe avec par-dessus une couche de copeaux de bois. La nourriture et l'eau étaient disponibles à volonté à tout moment. La température

ambiante moyenne était maintenue à 15°C afin d'augmenter l'incidence d'ascites (Shlosberg A., Zadikov I., Bendheim U., Handji V., Berman E., Avian Pathology, 21, 369 - 382 (1992)). Un profil lumineux conventionnel de 23 heures de lumière : 1 heure d'obscurité était appliqué.

5 Chaque oiseau a subi une prise de sang et une pesée 3 fois, à savoir aux jours 1, 15 et 26. L'hématocrite a été immédiatement déterminé par ultracentrifugation d'un sous-échantillon de chaque prélèvement sanguin. Les prélèvements sanguins ont ensuite été soumis à une centrifugation et le plasma sanguin a été maintenu à -20°C. On a
10 déterminé sur ce plasma les concentrations des métabolites plasmatiques : triglycérides et acides gras libres (NEFA : non-esterified fatty acids, acides gras non estérifiés).

La croissance journalière pendant les deux périodes (entre le premier et le quinzième jour et entre le seizième et le vingt-sixième
15 jour) a été calculée pour chaque animal survivant. L'absorption de nourriture a aussi été mesurée pour chaque loge pendant les deux périodes. Le taux de conversion alimentaire commercial a été calculé pour chacune des loges et pour les deux périodes (FCR I et FCR II) et pour la période totale de croissance. Ce taux de conversion alimentaire
20 commercial a été calculé par division de la consommation totale de nourriture par le gain pondéral des oiseaux demeurés en vie pendant toute l'expérience, ceci comprenant aussi la consommation de nourriture des animaux qui sont morts. Pour déterminer uniquement l'effet non
thérapeutique de la DMG sur le taux de conversion alimentaire, on a
25 aussi calculé le taux de conversation alimentaire réel des oiseaux vivants, plus particulièrement sur la base du gain pondéral et de la nourriture consommée par ces oiseaux vivants (sur la base du gain pondéral des oiseaux morts, la quantité de nourriture consommée par ces oiseaux a été soustraite de la consommation totale de nourriture).

30 Au début de la deuxième période, on a récolté un échantillon de 100 g de fumier. Les coefficients pour la métabolisabilité apparente de macronutriments et la rétention apparente d'azote ont été

calculés sur la base de la méthode du marqueur externe, avec la célite insoluble dans l'acide en tant que marqueur externe.

$$\text{Métabolisabilité apparente} = 1 - (\text{NF} / \text{NV} \times \text{IV} / \text{IF})$$

avec :

- 5 NF : pourcentage de nutriment examiné dans l'échantillon de fèces
- NV : pourcentage de nutriment examiné dans l'échantillon d'aliment
- IV : pourcentage de l'indicateur dans l'échantillon d'aliment
- IF : pourcentage de l'indicateur dans l'échantillon de fèces

Pour déterminer les paramètres ci-dessus, on a analysé les
10 échantillons de fèces et d'aliment au niveau de la matière sèche, des cendres brutes, des protéines brutes, des graisses brutes et des fibres brutes (AOAC, 1980). Les hydrates de carbone ont été calculés sur la base de la différence entre la teneur en matière sèche et le reste de macronutriments, déterminé par analyse de Weende. La teneur en
15 cendres insolubles (célite) a été déterminée selon la procédure d'Atkinson et coll. (1984).

Enfin, on a aussi pratiqué une autopsie de tous les poulets. On a d'abord déterminé le poids de la carcasse par dissection de la tête, des pattes, éviscération et déduction du poids moyen du plumage. On a
20 ensuite déterminé le poids de la poitrine, du croupion et des muscles des cuisses. On a aussi mesuré le cœur, le foie et la graisse abdominale. Des lésions macroscopiques associées à des ascites ont été observées visuellement et décrites comme indiqué par Scheele et coll. (2003) (Scheele, C. W., Van Der Klis J. D., Kwakernaak C., Buys N., Decuypere
25 E., British Poultry Science, 44 (3), 484 - 489 (2003)), à savoir : accumulation de liquide dans l'abdomen, hydropéricarde et dilatation du cœur droit. Cette dernière était quantifiée par l'indice cardiaque d'ascites (AHI), qui est le rapport du poids à sec du ventricule droit au poids à sec des deux ventricules après lyophilisation.

30

RESULTATS

Les ascites étaient la principale cause de mort pendant la période de test de 26 jours. La mortalité et l'occurrence d'ascites étaient

substantiellement moindres dans le groupe supplémenté par de la DMG (Tableaux 1 et 2). Outre une accumulation massive de liquide dans l'abdomen, tous ces animaux présentaient une nette dilatation du ventricule droit. Au début de la deuxième phase de l'expérience, les

5 poulets nourris avec supplémentation de DMG présentaient une plus grande métabolisabilité apparente de la matière sèche. Les coefficients métaboliques calculés pour la matière sèche et les protéines montrent que la capacité de métaboliser la matière sèche et les protéines semble être améliorée dans le groupe supplémenté par de la DMG (tableau 3). A

10 partir de la deuxième période, le groupe supplémenté par de la DMG présentait aussi un taux de conversion alimentaire significativement amélioré et une plus grande vitesse de croissance. La vitesse totale de croissance n'était toutefois pratiquement pas affectée, de sorte que l'amélioration du taux de conversion alimentaire doit s'expliquer par une

15 moindre consommation de nourriture.

Tableau 1 : Influence d'une supplémentation orale de DMG sur les indicateurs de performance de production de poulets à griller

	DMG	Témoin
Mortalité (%)	6,25	9,38
Ascites (%)	6,25	15,63
Métabolisabilité apparente de matière sèche	65,05	59,59
Vitesse de croissance (g/j)		
Phase I (jours 1 à 15)	70	73
Phase II (jours 15 à 26)	87	80
Total (jours 1 à 26)	77	76
Conversion alimentaire commerciale		
FCR I (jours 1 à 15)	2,23	2,23
FCR II (jours 15 à 26)	2,17	2,33
FCR total (jours 1 à 26)	2,19	2,26
Conversion alimentaire réelle		
FCR I (jours 1 à 15)	2,07	2,05

FCR II (jours 15 à 26)	2,13	2,33
FCR total (jours 1 à 26)	2,09	2,16

Tableau 2 : Indice cardiaque d'ascites pour les cœurs d'animaux examinés en autopsie

	DMG	Témoin	Influence de la DMG (%)
AHI, tous les animaux	0,242	0,294	-17,5
AHI, animaux survivants	0,241	0,299	-19,2

Tableau 3 : Coefficients métaboliques pour la matière sèche et les protéines

	DMG	Témoin
Capacité métabolique, matière sèche (%)	91,5	89,4
Capacité métabolique, protéines (%)	73	69,3

5 Tableau 4 : Influence d'une supplémentation orale de DMG sur les paramètres sanguins des poulets à griller

	DMG	Témoin
Hématocrite (% vol.)		
au début	28,3	27,2
après 15 jours	31,6	30,6
après 25 jours	31,3	30,3
Taux de triglycérides (mg/dl)		
au début	73	90
après 15 jours	101	95
après 25 jours	51	38
Valeur NEFA (mg/dl)		
au début	0,29	0,25
après 15 jours	0,49	0,48
après 25 jours	0,60	1,49

10 Dans l'expérience ci-avant, l'occurrence réelle du syndrome d'ascites chez les poulets à griller, de 4,7% (Maxwell H. M., Robertson G. W., British Poultry Science 39, 203 - 215 (1998)) était significativement augmentée dans l'organisation du test. Les inventeurs ont pu montrer clairement qu'il existait une différence significative dans l'occurrence

d'ascites, respectivement dans le groupe d'animaux supplémenté par de la DMG et le groupe d'animaux témoin. Dès lors, on peut en conclure que la DMG a un effet protecteur sur la pathogénèse des ascites. Cet effet a aussi été confirmé par l'augmentation de l'hématocrite dans le

5 groupe d'animaux supplémenté par de la DMG. La preuve directe de l'effet positif de la DMG sur la condition d'ascite a été trouvée pendant les tests d'autopsie sur le cœur des poulets. Pour tous les animaux, on a calculé l'index cardiaque d'ascite (AHI) comme le rapport du poids à sec du ventricule cardiaque droit au poids à sec des deux ventricules

10 cardiaques. Ce paramètre donne une indication claire de l'occurrence de l'hypertrophie du cœur droit (symptôme du syndrome d'ascite). On a trouvé des valeurs AHI significativement supérieures pour le groupe de poulets non supplémenté par de la DMG.

Non seulement le syndrome d'ascite était positivement

15 influencé par la DMG, mais on a en outre trouvé que la supplémentation par de la DMG conduisait à une réduction du taux de conversion alimentaire, en particulier pendant la deuxième période de croissance. Le taux de conversion alimentaire commercial, qui comprenait l'effet thérapeutique de la DMG sur les ascites et qui est très important d'un

20 point de vue pratique, était nettement amélioré. Toutefois, le taux de conversion alimentaire réel, calculé uniquement sur la base du gain pondéral et de la nourriture consommée par les oiseaux demeurés en vie, était également nettement amélioré. (Le même taux de conversion alimentaire réel peut aussi être calculé sur la base du gain pondéral total

25 de tous les animaux, y compris les oiseaux qui mouraient durant l'essai). Ceci prouve que la DMG a aussi un effet non thérapeutique sur le taux de conversion alimentaire. Cet effet non thérapeutique était en outre couplé à une augmentation de la métabolisabilité de la matière sèche et des protéines pour les poulets alimentés avec le régime supplémenté par

30 de la DMG.

Dans l'ensemble des échantillons de sang des animaux, on a détecté d'importantes différences dans la concentration en triglycérides

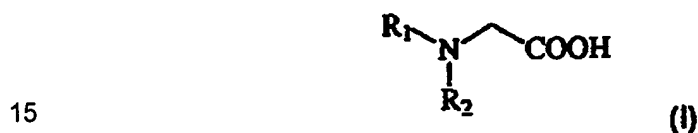
et des différences significatives dans la concentration des acides gras libres (NEFA). La réduction des acides gras libres dans le groupe supplémenté avec de la DMG peut être expliquée, soit par une plus grande extraction de ces produits du sang, soit par le fait que moins de NEFA étaient mobilisés sur les réserves de graisse des animaux. Etant donné que la DMG provoque aussi une augmentation de la métabolisabilité apparente de l'aliment, il est très probable que les valeurs réduites des NEFA étaient dues au fait que moins de NEFA étaient mobilisés à partir des réserves de graisses des poulets. Cette conclusion peut être en outre appuyée par les hautes teneurs en triglycérides détectées dans les échantillons de sang du groupe supplémenté par de la DMG. Ceci mène à la conclusion que la DMG peut être importante en tant que support du métabolisme énergétique et de la réduction du stress métabolique.

En résumé, on a trouvé que la supplémentation par 0,001 à 0,5% en poids (sur la base de l'aliment) du composé de glycine, plus particulièrement de la DMG ou de ses sels, a un effet bénéfique sur une affection du cheptel appelée ascite. La supplémentation par la DMG conduit à une augmentation de l'hématocrite, de sorte que l'organisme de l'oiseau peut plus facilement s'arranger d'un apport limité d'oxygène aux tissus. En outre, la DMG joue aussi un rôle dans la réduction de la teneur en acides gras libres dans la circulation sanguine, ce qui, par suite de la présence de liaisons insaturées dans la structure moléculaire, peut conduire à un stress oxydatif provoquant la mort de l'animal. Cette propriété est importante dans la technologie moderne de formulation d'aliments, qui utilise de plus en plus de graisses végétales pour supplémenter l'alimentation. En outre, la DMG a une nette influence sur la conversion alimentaire tant commerciale que réelle, un paramètre économique important dans l'élevage du cheptel en général. Cette conversion alimentaire est directement liée à l'effet qu'exerce une supplémentation de DMG sur la métabolisabilité apparente de la matière sèche et des protéines. En général, on a trouvé que la DMG a une

influence positive sur l'occurrence d'ascites dans le cheptel et sur le métabolisme énergétique des oiseaux.

REVENDEICATIONS

- 5 1. Procédé de traitement non thérapeutique de volailles dans le but de réduire le taux de conversion alimentaire de l'aliment utilisé pour élever les volailles, lequel traitement comprend l'administration orale d'au moins un composé de glycine, ledit composé de glycine correspondant à la formule (I) ci-dessous ou à l'un de ses sels



 où R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle, alcényle ou hydroxyalkyle comportant de 1 à 18, de préférence de 1 à 6 atomes de carbone ou dans laquelle R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de N un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 membres.

2. Procédé suivant la revendication 1, dans lequel le composé de glycine est choisi dans le groupe formé par la N,N-diméthylglycine (DMG), la N,N-diéthylglycine, la N,N-diéthanolglycine, la N,N-dipropylglycine, la N,N-diisopropylglycine, ou un mélange et / ou un sel de celles-ci, le composé de glycine étant de préférence de la DMG ou un sel de DMG.

3. Procédé suivant la revendication 1 ou 2, dans lequel le composé de glycine est administré via l'eau de boisson des volailles.

4. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le composé de glycine est administré via ledit aliment.

5. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel la volaille comprend des poulets à griller.

- 35 6. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le composé de glycine est administré pendant une

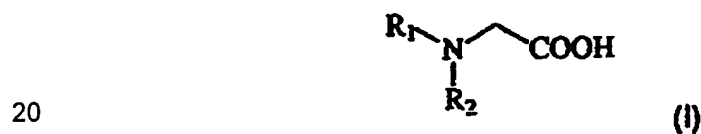
période à des volailles choisies et élevées de manière que, sur ladite période, le taux de conversion alimentaire réel soit inférieur à 2,50, de préférence inférieur à 2,45 et plus préférablement inférieur à 2,40 kg d'aliment / kg de gain pondéral corporel et / ou de manière que, sur ladite

5 période, la vitesse de croissance des volailles soit supérieure à 50 g/jour, et de préférence supérieure à 60 g / jour.

7. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel le composé de glycine est administré en une quantité de 0,001 à 0,5% en poids dudit aliment, de préférence en une quantité

10 de 0,005 à 0,1% en poids dudit aliment.

8. Aliment pour volailles contenant au moins 0,001% en poids, de préférence au moins 0,005% en poids d'un composé de glycine, ledit composé de glycine correspondant à la formule (I) ci-dessous ou à l'un de ses sels



où R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle, alcényle ou hydroxyalkyle comportant de 1 à 18, de

25 préférence de 1 à 6 atomes de carbone ou dans laquelle R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome de N un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 membres.

9. Aliment suivant la revendication 8, dans lequel le composé de glycine est choisi dans le groupe formé par la N,N-

30 diméthylglycine (DMG), la N,N-diéthylglycine, la N,N-diéthanolglycine, la N,N-dipropylglycine, la N,N-diisopropylglycine, ou un mélange et / ou un sel de celles-ci, le composé de glycine étant de préférence de la DMG ou un sel de DMG.

10. Aliment suivant la revendication 8 ou 9, contenant

35 ledit composé de glycine en une quantité de 0,001 à 0,5% en poids, de préférence en une quantité de 0,005 à 0,1% en poids.

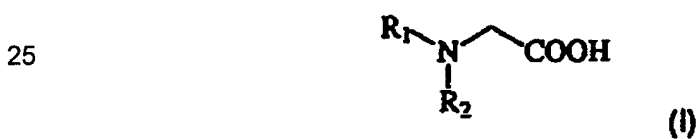
11. Aliment suivant l'une quelconque des revendications 8 à 10, possédant une valeur énergétique métabolisable d'au moins 11,5 MJ/kg, et de préférence d'au moins 12,0 MJ/kg, la valeur énergétique de l'aliment étant de préférence inférieure à 14 MJ/kg, plus
5 préférablement inférieure à 13,5 MJ/kg.

12. Aliment suivant l'une quelconque des revendications 8 à 11, possédant une teneur en protéines brutes d'au moins 18,5% en poids, une teneur en graisses brutes d'au moins 4% en poids, une teneur en amidon d'au moins 30% en poids et / ou une teneur en fibres brutes
10 de moins de 5% en poids.

13. Aliment suivant l'une quelconque des revendications 8 à 12, possédant une teneur en acides gras insaturés d'au moins 3% en poids, de préférence d'au moins 4% en poids et plus préférablement d'au moins 5% en poids.

14. Aliment suivant l'une quelconque des revendications 8 à 13, possédant une teneur en humidité de moins de 15% en poids, de préférence de moins de 14% en poids.

15. Utilisation d'un composé de glycine et / ou de l'un de ses sels pour la fabrication d'un médicament destiné à réduire l'incidence
20 d'ascites chez les volailles, le composé de glycine correspondant à la formule (I) ci-dessous ou à l'un de ses sels



30 où R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle, alcényle ou hydroxyalkyle comportant de 1 à 18, de préférence de 1 à 6 atomes de carbone ou dans laquelle R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de N un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 membres.

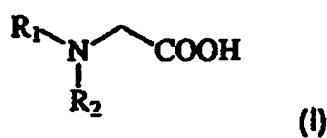
35 16. Utilisation suivant la revendication 15, où le composé de glycine est choisi dans le groupe formé par la N,N-diméthylglycine

(DMG), la N,N-diéthylglycine, la N,N-diéthanolglycine, la N,N-dipropylglycine, la N,N-diisopropylglycine, ou un mélange et / ou un sel de celles-ci, le composé de glycine étant de préférence de la DMG ou un sel de DMG.

5 17. Utilisation suivant la revendication 15 ou 16, où le composé de glycine est ajouté à l'alimentation des volailles, l'aliment résultant contenant ledit composé de glycine en une quantité de 0,001 à 0,5% en poids, de préférence en une quantité de 0,005 à 0,1% en poids.

10 18. Utilisation suivant l'une quelconque des revendications 15 à 17, où le composé de glycine est administré pendant une période à des volailles choisies et élevées de manière que, sur ladite période, le taux de conversion alimentaire réel soit inférieur à 2,50, de préférence inférieur à 2,45 et plus préférablement inférieur à 2,40 kg d'aliment / kg de gain pondéral corporel et / ou de manière que, sur ladite
15 période, la vitesse de croissance des volailles soit supérieure à 50 g/jour, et de préférence supérieure à 60 g / jour.

19. Procédé pour réduire l'incidence d'ascite chez les volailles, comprenant l'administration orale d'un composé de glycine aux volailles, ledit composé de glycine correspondant à la formule (I) ci-
20 dessous ou à l'un de ses sels



où R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre un
30 radical alkyle, alcényle ou hydroxyalkyle comportant de 1 à 18, de préférence de 1 à 6 atomes de carbone ou dans laquelle R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de N un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 membres.

20. Procédé suivant la revendication 19, où le composé
35 de glycine est choisi dans le groupe formé par la N,N-diméthylglycine (DMG), la N,N-diéthylglycine, la N,N-diéthanolglycine, la N,N-

dipropylglycine, la N,N-diisopropylglycine, ou un mélange et / ou un sel de celles-ci, le composé de glycine étant de préférence de la DMG ou un sel de DMG.

21. Procédé suivant la revendication 19 ou 20, dans lequel le composé de glycine est administré via l'eau de boisson des volailles.

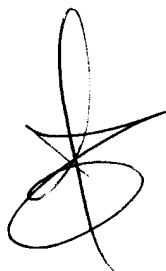
22. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 19 à 21, dans lequel le composé de glycine est administré via ledit aliment.

23. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 19 à 22, dans lequel les volailles comprennent des poulets à griller.

24. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 19 à 23, dans lequel le composé de glycine est administré en une quantité de 0,001 à 0,5% en poids dudit aliment, de préférence en une quantité de 0,005 à 0,1% en poids dudit aliment.

25. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 19 à 24, dans lequel le composé de glycine est administré pendant une période à des volailles choisies et élevées de manière que, sur ladite période, le taux de conversion alimentaire réel soit inférieur à 2,50, de préférence inférieur à 2,45 et plus préférablement inférieur à 2,40 kg d'aliment / kg de gain pondéral corporel et / ou de manière que, sur ladite période, la vitesse de croissance des volailles soit supérieure à 50 g/jour, et de préférence supérieure à 60 g / jour.

25



VINGT TROISIÈME ET DERNIER FEUILLET
RABAT, LE ...