



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.³: A 23 K

1/22

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



(12) **FASCICULE DU BREVET** A5

(11)

635 230

(21) Numéro de la demande: 11090/78

(22) Date de dépôt: 26.10.1978

(30) Priorité(s): 27.10.1977 FR 77 32842

(24) Brevet délivré le: 31.03.1983

(45) Fascicule du brevet
publié le: 31.03.1983

(73) Titulaire(s):
Institut National de la Recherche
Agronomique-INRA, Paris (FR)

(72) Inventeur(s):
Lionel Bueno, Aussonne (FR)

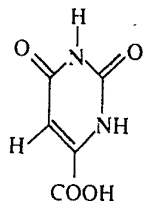
(74) Mandataire:
Bovard AG, Bern 25

(54) **Produit de complémentation alimentaire à base d'urée.**

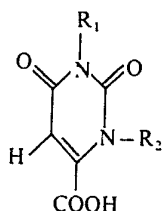
(57) Le produit à base d'urée ou d'un composé dérivé contient un additif constitué par de l'acide orotique ou par au moins un composé dérivé d'acide orotique se présentant sous une forme adaptée pour être mélangé à l'aliment pour animal herbivore. Ledit additif autorise une incorporation sans danger d'urée ou d'un composé dérivé d'urée dans des proportions très supérieures à celles actuellement possibles.

REVENDICATIONS

1. Produit de complément alimentaire à base d'urée ou d'un de ses dérivés, destiné à être mélangé à un aliment pour animal herbivore, caractérisé en ce qu'il comprend, mélangé à l'urée ou à son dérivé, de l'acide orotique



ou un dérivé d'acide orotique répondant à la formule



où chacun des radicaux R_1 et R_2 est constitué par l'un des radicaux suivants: H, méthyl, alkyl, glucosyl et ribosyl.

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend un mélange d'urée ou d'un de ses dérivés et d'acide orotique ou d'un de ses dérivés, dans des proportions pondérales de 5 à 100 mg d'acide orotique ou de son dérivé pour 1 g d'azote non protéique contenu dans l'urée ou dans son dérivé.

3. Produit selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de poudre ou produit granulaire destiné à être mélangé à l'aliment par brassage physique.

4. Aliment complété pour herbivore comprenant un support d'origine végétale, caractérisé en ce qu'il comprend le produit selon la revendication 1.

5. Aliment selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il contient, rapporté à 1 kg d'aliment, entre 5 et 25 g d'azote non protéique provenant de l'urée ou de son dérivé et, rapportée à 1 g d'azote non protéique, une proportion pondérale de 5 à 100 mg d'acide orotique ou de son dérivé.

L'invention concerne un produit de complément alimentaire à base d'urée ou d'un composé dérivé d'urée, destiné aux animaux herbivores, en particulier aux ruminants polygastriques; elle s'étend à un aliment complété fabriqué à partir de ce produit de complément.

Par «composé dérivé d'urée» on entend les composés dérivés d'urée aptes à subir une dégradation bactérienne du type uréolyse avec production d'ammoniaque, ces dérivés pouvant être de façon connue substitués à l'urée pour compléter un aliment; ces dérivés sont les suivants: biuret, triuret, sels d'urée (en particulier phosphates), acide urique et le diurédo-isobutane (DIUB).

On sait que, dans l'alimentation des ruminants, une économie substantielle est réalisée grâce à un remplacement partiel des protéines végétales par de l'urée ou un dérivé d'urée dont le coût est très inférieur à celui de ces protéines végétales. Toutefois, la toxicité provenant de l'urée qui se dégrade très rapidement en ammoniaque dans le rumen interdit une incorporation importante de ce corps, l'aliment devenant dangereux (troubles du métabolisme, anorexie, etc.) à partir d'un pourcentage pondéral de l'ordre de 1,5% d'urée dans l'aliment.

Compte tenu de l'intérêt économique de l'incorporation d'urée, des fabricants ont recherché des remèdes à cette limitation et il existe

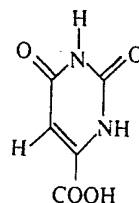
actuellement sur le marché des additifs alimentaires dans lesquels l'urée est enrobée ou fixée au moyen de supports divers qui permettent une incorporation plus massive dans les aliments, allant jusqu'à 2% environ d'urée, sans risque d'intoxication de l'animal. Ces procédés d'enrobage présentent l'inconvénient d'être d'un coût de mise en œuvre élevé et leur efficacité est très relative puisque, en pratique, le pourcentage de 2% ne peut être dépassé. Par exemple, le brevet US N° 2560830 (Turner) décrit un aliment complété réalisé à partir d'urée enrobée et qui contient en outre, dans le cas de cet exemple, diverses substances (culture de micro-organisme, amino-acide essentiel) tendant à accroître l'efficacité de l'enrobage.

Par ailleurs, il a été suggéré dans certaines publications (brevet US N° 2328355, brevet FR N° 1569124, brevet FR N° 1392643, «Journal of dairy science» 40 (1957) J.M. Wing p. 337 à 339) d'utiliser, à titre de complément direct d'alimentation, de l'acide orotique ou des corps de familles proches, ces corps étant mélangés à l'aliment pour être directement assimilés en vue d'accélérer la croissance de l'animal. Toutefois, il ne semble pas que ces techniques aient donné lieu à une exploitation effective car ces corps, jouant le rôle de complément nutritif direct, doivent être incorporés en quantités importantes pour conduire à un enrichissement intéressant de l'aliment et leur coût élevé fournit en pratique un bilan très défavorable sur le plan économique: à pouvoir nutritif égal, l'aliment ainsi complété possède en effet un prix de revient plus élevé qu'un aliment classique purement végétal.

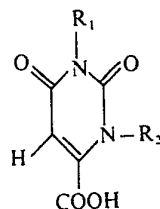
La présente invention se propose de remédier de façon plus efficace à la limitation d'incorporation d'urée évoquée précédemment, en fournissant un produit de complément à base d'urée ou de composé dérivé, d'un prix de revient modéré, et susceptible de contenir l'urée ou son dérivé dans des proportions très supérieures à celles actuellement possibles.

L'objectif de l'invention est donc d'autoriser sans danger une incorporation plus massive d'urée dans un aliment en vue de bénéficier du faible coût de l'azote non protéique provenant de l'urée ou du composé dérivé par rapport à celui de l'azote protéique végétal.

Le produit de complément alimentaire visé par l'invention est un produit à base d'urée ou de composé dérivé, destiné à être mélangé à un aliment pour animal herbivore; selon l'invention ce produit comprend, mélangé à l'urée ou au composé dérivé, un additif constitué par de l'acide orotique:



ou un dérivé d'acide orotique répondant à la formule



où chacun des radicaux R_1 et R_2 est constitué par l'un des radicaux suivants: H, méthyl, alkyl, glucosyl et ribosyl.

L'addition d'acide orotique ou du composé dérivé à l'urée augmente considérablement la vitesse d'assimilation de l'ammoniaque provenant de l'uréolyse de l'urée par la microflore du rumen, de sorte que, comme on le comprendra mieux plus loin, les phénomènes d'accumulation d'ammoniaque dans le rumen qui sont la cause des troubles résultant d'un excès d'urée disparaissent ou sont considérablement réduits. L'acide orotique ou le composé dérivé est un produit cher, mais son efficacité d'action dans sa fonction de facteur d'accroissement de la vitesse d'assimilation de l'ammoniaque est très

grande, de sorte qu'une très faible proportion est suffisante; il est essentiel de noter que, dans l'invention, le complément nutritif de l'aliment est constitué par l'urée (ou son dérivé) qui est très bon marché, l'action de l'acide orotique étant non pas directe, mais liée à la présence de l'urée (en particulier l'acide orotique seul, en très faible proportion, n'aurait aucun effet sensible sur le pouvoir nutritif de l'aliment).

Le produit de complément conforme à l'invention bénéficie ainsi d'un bilan économique très favorable et, en particulier, nettement plus favorable que celui des procédés d'enrobage connus.

L'acide orotique, ou son dérivé, peut se présenter sous la forme de poudre ou de produit granulaire, destiné à être mélangé de façon homogène à l'urée et à l'aliment par saupoudrage et mélange physique; il peut également se présenter sous forme de solution, notamment aqueuse, destinée à être mélangée par imprégnation.

L'acide orotique existe sous deux formes chimiques: anhydre ou monohydraté; les deux formes sont également efficaces et la forme monohydratée sera simplement préférée dans le cas d'une imprégnation au moyen d'une solution, car elle présente une meilleure solubilité dans l'eau.

L'acide orotique ou ses dérivés sont des corps bien connus qui sont disponibles dans le commerce; l'acide orotique peut être fabriqué par divers processus connus (synthèse chimique à partir d'urée et d'un ester de l'acide oxalacétique, fermentation microbienne sur support nutritif à base de pyrimidine).

Les expérimentations ont permis de constater que l'utilisation du produit de complément de l'invention autorise une élévation de plus de 100% du seuil d'urée tolérable et permet d'atteindre des proportions pondérales de l'ordre de 4 à 5% d'urée, et ce quel que soit le mode de distribution de l'aliment.

En outre, un avantage supplémentaire qui a été constaté consiste dans le fait que l'additif constitué par l'acide orotique ou un dérivé favorise le développement bactérien dans le rumen de l'animal, ce qui conditionne une meilleure utilisation de l'ammoniaque et se solde pour l'animal par un apport protéique (d'origine bactérienne) très accentué (jusqu'à 200% d'augmentation selon les doses).

Les essais ont montré qu'il convenait d'utiliser entre 5 et 100 mg d'acide orotique ou de dérivé pour 1 g d'azote non protéique contenu dans l'urée ou dans le composé dérivé, ce qui correspond à 2,5 à 50 mg d'acide orotique par gramme d'urée.

Dans la pratique, une proportion de 20 à 60 mg d'acide orotique pour 1 g d'azote non protéique donne une excellente efficacité de l'additif, tout en préservant un coût modéré de l'aliment complété.

L'acide orotique, ou son dérivé, peut être mélangé, dans un premier temps, avec l'urée ou le dérivé d'urée dans les proportions ci-dessus indiquées pour fournir un produit de complément alimentaire qui sera ultérieurement mélangé à l'aliment pour herbivores, ce produit se présentant sous forme de poudre ou produit granulaire pour permettre un mélange facile par brassage physique avec l'aliment de base comprenant un support d'origine végétale.

L'acide orotique ou son dérivé et l'urée ou son dérivé peuvent également être mélangés directement, indépendamment l'un de l'autre ou simultanément, avec l'aliment, afin de fournir un aliment complété prêt à l'emploi.

Quel que soit le mode de présentation choisi, le mélange est de préférence réalisé de sorte que:

— la proportion pondérale rapportée à 1 kg d'aliment soit entre 5 et 25 g d'azote non protéique provenant de l'urée ou du composé dérivé,

— la proportion pondérale relative d'acide orotique ou de dérivé d'acide orotique par rapport à l'urée ou à son dérivé soit comprise entre 5 et 100 mg d'acide orotique ou de dérivé pour 1 g d'azote non protéique contenu dans l'urée ou dans le composé dérivé.

Les plages ci-dessus définies permettent de fabriquer un aliment complété qui soit à la fois d'un coût modéré, contienne des doses d'urée économiquement intéressantes, et ne présente aucun risque pour l'animal.

L'action et l'efficacité de l'acide orotique ou son dérivé peuvent s'expliquer en analysant le processus de digestion de l'urée chez les ruminants; l'urée est d'abord dégradée en ammoniacque par la flore bactérienne (uréolyse), cette ammoniacque est ensuite assimilée par les bactéries pour leur propre synthèse protéique; la vitesse d'uréolyse est très élevée lorsque cette réaction porte sur de l'urée ou sur un composé dérivé, et la synthèse protéique qui suit est incapable d'assimiler la totalité de l'ammoniacque libérée, laquelle s'accumule dans le rumen et devient toxique en passant dans la circulation sanguine de l'animal.

L'originalité de l'invention réside dans le fait que l'additif ajouté possède la propriété d'augmenter considérablement la vitesse d'assimilation de l'ammoniacque par les bactéries et la vitesse de synthèse protéique de sorte qu'il n'y a plus accumulation d'ammoniacque (ou que celle-ci est considérablement réduite). Comme l'ont démontré les expérimentations de l'inventeur, cette propriété est liée à la combinaison de la fonction carboxylique COOH et du radical uracyl.

Notons en outre que, en cas d'accumulation notable d'ammoniacque en raison de la présence de quantité trop importante d'urée, l'additif, par son acidité, limite la vitesse de passage de l'ammoniacque dans le sang, ce qui tend à diminuer l'effet de toxicité de celle-ci. Cette action secondaire permet d'augmenter encore la proportion d'urée tolérable puisqu'une certaine accumulation d'ammoniacque peut être admise.

Le processus biologique conférant à l'acide orotique ou à ses composés dérivés de telles propriétés peut se schématiser ainsi: il conduit par une chaîne de biotransformations irréversibles à l'uridine triphosphate (UTP) qui est un composé labile se transformant très rapidement par incorporation d'une molécule de NH_3 en cytidine triphosphate; ce dernier composé s'incorpore très rapidement aux acides nucléiques et, donc, stimule les synthèses protéiques et enzymatiques. Ces transformations se produisent à vitesses élevées, ce qui explique l'efficacité de l'acide orotique ou des composés dérivés.

Le dessin schématise ces biotransformations de l'acide orotique par les bactéries.

La description qui suit fournit, d'une part, des essais comparatifs en laboratoire, d'autre part, un exemple d'application diététique du produit selon l'invention.

Essais comparatifs

Ces essais ont été menés sur un lot de 6 brebis adultes (race La-caune, poids de l'ordre de 50 à 60 kg), nourries au foin à volonté, distribué à 8 h chaque matin.

Pendant une première période d'essais E_1 durant 3 semaines, on a introduit directement dans le rumen des animaux, au moyen d'une canule, 20 g d'urée seule, 2 d par semaine à 8 ½ h.

Pendant une seconde période d'essais E_2 durant également 3 semaines (effectués sur les mêmes animaux un mois après la fin des premiers essais), on a introduit dans les mêmes conditions 20 g d'urée auxquels ont été ajoutés 10 g d'acide orotique.

Dans les deux séries d'essais ont été contrôlés l'apparition de symptômes d'intoxication, les concentrations du contenu du rumen en ammoniacque, la consommation alimentaire et le niveau de synthèse protéique bactérienne au cours d'un apport d'amidon (300 g).

1. Symptômes d'intoxication

Dans 31 cas sur les 36 observés (6 animaux avec 6 injections), les essais E_1 ont permis de constater que l'addition d'urée seule est suivie, dans les 10 à 12 minutes après l'injection, de symptômes nerveux (trémor: tremblements plus ou moins prononcés), d'un arrêt brutal des actes alimentaires, aussi bien ingestion que rumination, et d'une hypersalivation. A deux occasions sur les 36 cas, l'intoxication a nécessité, pour sauver l'animal, une thérapeutique d'urgence avec acidification du contenu du rumen par 3 l d'une solution à 5% d'acide acétique.

Dans la série d'essais E_2 , aucun symptôme d'intoxication n'a été observé.

2. Concentration en ammoniacque du contenu digestif

Dans la série d'essais E_1 , la concentration moyenne dans le ru-

men passe d'environ $11,4 \pm 2,1$ mg pour 100 ml avant l'injection à 137 ± 21 mg pour 100 ml 60 min après l'injection de l'urée seule et à 88 ± 8 mg 4 h après l'injection.

Dans la série d'essais E_2 , cette concentration moyenne, comparable avant injection, passe à 97 ± 16 mg pour 100 ml, 60 min après l'injection d'urée et d'acide orotique, et à 52 ± 6 mg, 4 h après l'injection.

On voit que la présence d'acide orotique, d'une part, réduit notablement les concentrations maximales et, d'autre part et surtout, accélère considérablement le retour à des valeurs physiologiques.

3. Consommation alimentaire

La consommation moyenne sur une période préexpérimentale de référence a été de 1090 ± 164 g de matière sèche par 24 h et par animal.

Dans les essais E_1 , cette consommation est réduite de 53% le premier jour suivant l'injection, et de 21% le jour suivant, ce qui reflète l'effet anorexigène prononcé de l'urée à doses importantes.

Dans les essais E_2 , la consommation n'est pas significativement modifiée aussi bien le premier jour que le deuxième.

4. Niveau de synthèse protéique

Une fois pour chaque animal au cours des périodes d'essais, l'administration d'urée seule (E_1) ou d'urée avec acide orotique (E_2) est accompagnée d'une addition de 300 g d'amidon dans le rumen.

Pour les essais E_1 , dans les 4 h qui suivent, la concentration en azote protéique bactérien passe de 44 mg (avant injection) à 55 mg pour 100 ml de contenu digestif.

Dans les essais E_2 , cette concentration passe de 46 mg à 72 mg, ce qui correspond à une augmentation de 136% de l'azote protéique synthétisé à partir d'une même quantité d'urée administrée.

En conclusion de cet exemple comparatif, il faut souligner que les quantités d'urée administrées l'ont été brutalement (injection rapide et non administration orale répartie dans le temps) et à des doses très importantes, pour rendre cette expérimentation comparative parlante et significative; de la même façon, les doses d'acide orotique employées ont été très élevées pour être adaptées aux doses d'urée et, dans la pratique, les doses utilisées mélangées aux aliments seront beaucoup plus faibles.

L'efficacité de l'acide orotique s'est révélée excellente puisque cet additif a permis de supporter les doses massives d'urée sans apparition de trouble et qu'il a déterminé une meilleure utilisation de l'ammoniaque formée avec apport protéique très accru.

Notons par ailleurs que ces essais viennent confirmer une propriété connue de l'acide orotique, à savoir sa non-toxicité même à doses importantes.

Exemple d'application diététique

Cet essai a été pratiqué sur 4 brebis adultes (race Lacaune) se trouvant dans des conditions dites «d'élevage intensif», c'est-à-dire

où les brebis reçoivent comme nourriture principale un aliment concentré; dans le cas présent, cet aliment a été administré seul.

Cet aliment concentré a été obtenu en enrichissant en urée, par imprégnation, un aliment standard «Ufac type vache laitière avec urée» (support d'origine végétale avec de l'urée). L'acide orotique est ajouté à l'aliment au cours de cette imprégnation grâce à une solution contenant à la fois l'urée et l'acide orotique.

L'aliment complété ainsi fabriqué contient mélasse et maïs, issues, urée, arachide, soya, farine de luzerne, vitamines A et D₃ et acide orotique, et possède la composition pondérale suivante:

- matières celluloses: 9,5%
- matières minérales: 9%
- matières protéiques brutes: 23,9% dont 11,6% (N $\times$ 6,25) apportés par 4% d'urée (40 g/kg d'aliment), et 12,3% apportés par les protéines végétales
- matières grasses: 2%
- humidité: 14%
- acide orotique: 0,1%
- extractif non azoté: pourcentage complémentaire.

Cet aliment a été donné aux animaux *ad libitum* pendant une période de 10 d.

La consommation journalière moyenne a été de 1610 ± 200 g de matières sèches par animal. Les animaux ont développé une appétence normale, sans aucun symptôme ni trouble particulier; la concentration moyenne en ammoniacque est restée inférieure à 45 mg pour 100 ml de contenu du rumen, ce qui est parfaitement tolérable pour l'organisme et largement inférieur au seuil de toxicité. Cette concentration reste stable dès le deuxième jour, sans accroissement à long terme, ce qui démontre une bonne utilisation de l'ammoniacque sans accumulation, même aux heures privilégiées d'ingestion.

Un essai comparatif sur le même lot d'animaux après un délai de 15 d a permis de constater que le même aliment sans l'additif alimentaire conforme à l'invention, avec le même pourcentage d'urée (4%), entraîne une anorexie prononcée dès le troisième jour et que le niveau d'ingestion quotidienne ne dépasse pas 1000 g de matières sèches; dès le deuxième jour, la concentration moyenne en ammoniacque du rumen devient supérieure au seuil de toxicité (environ 80 à 90 mg pour 100 ml de contenu de rumen) à certains moments de la journée.

En fait, en régime à base de céréales concentrées, le pourcentage pondéral maximum d'urée tolérable sans l'additif conforme à l'invention est de l'ordre de 1,6 à 2%. L'additif conforme à l'invention permet donc de remplacer environ la moitié de l'azote provenant des protéines végétales par de l'azote provenant de l'urée, si l'on veut conserver le même pourcentage de matières protéiques brutes. Cette substitution, compte tenu de l'addition d'acide orotique, se solde par une baisse considérable du prix de revient de l'aliment.

