

## ÉVALUATION DES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES PRÉVENTIFS PRÉCOCES EN ÉLEVAGE AVICOLE.

### ANALYSE PAR SCORE DE PROPENSION \*

Claire Chauvin<sup>1,3</sup>, Carine Belel-Boukong<sup>2</sup>, Alexandre Lafourcade<sup>2</sup>, Syriac Nguépet<sup>2</sup>,  
Paulin Noumsi<sup>2</sup>, Coralie Lupo<sup>1,4</sup> et Sophie Lebouquin<sup>1,3</sup>

#### RÉSUMÉ

Réduire l'utilisation des antibiotiques en élevage suppose, pour obtenir une adhésion volontaire efficace aux mesures et objectifs de réduction (dans le cadre du plan ecoantibio2017 notamment), de disposer d'un argumentaire valide sur l'impact attendu du changement des pratiques ciblées. Or il est peu aisé de conduire des essais cliniques randomisés pour estimer l'impact de ces pratiques et l'anticiper le cas échéant. Une approche par score de propension sur des données observationnelles a donc été appliquée, afin de déterminer si les traitements antibiotiques préventifs précoces en élevage de poulets de chair avaient une incidence positive sur les performances techniques et sanitaires des lots étudiés. L'analyse - explicitée dans le présent article - n'a pas permis d'identifier un intérêt significatif de la pratique étudiée sur la mortalité totale ou à 7 jours, la croissance, le taux de saisie ou le nombre de traitements antibiotiques ultérieurs.

**Mots-clés** : poulets, antibiotiques, prévention, score de propension, pharmaco-épidémiologie.

#### SUMMARY

To achieve a significant reduction of preventive antimicrobial use, a realistic evaluation of the impact of antibiotic withdrawal is required. Clinical trials, well adapted to characterize the impact of any therapeutic option, are not easy to perform. A propensity score approach was therefore adopted to determine whether preventive administration of antibiotics at the early beginning of chicken rearing had any impact on technical performance or health characteristics of the chicken population. The analysis reported in this article failed to identify any significant effect of preventive antibiotic administration on mortality, growth rate, condemnation rate or number of subsequent antimicrobial treatments courses during the rearing period.

**Keywords**: Broilers, Antimicrobials, Prevention, Propensity score, Pharmaco-epidemiology.



\* Texte de la communication orale présentée au cours des Journées scientifiques AEEMA, 31 mai 2013

<sup>1</sup> Anses Laboratoire de Ploufragan/Plouzané, B.P. 53, 22440 Ploufragan, France

<sup>2</sup> ENSAI, Campus de Ker Lan, B.P. 37203, 35172 Bruz, France

<sup>3</sup> Université Européenne de Bretagne, France

<sup>4</sup> Ifremer - SG2M-LGPM, avenue Mus de Loup, 17390 La Tremblade, France

---

## I - INTRODUCTION

---

L'administration préventive des antibiotiques lors des premiers jours d'élevage des poussins est une pratique qui eut pour objectifs de réduire le risque d'infection précoce [Raynaud *et al.*, 1988]. Aujourd'hui, la maîtrise de la qualité des poussins, combinée à la nécessité d'user à bon escient des antibiotiques (encouragée particulièrement par le plan national ecoAntibio2017) rendent cette pratique inappropriée. L'arrêt d'une pratique préventive, parfois en place depuis de nombreuses années, peut être largement et efficacement consenti si la perception du risque encouru est nulle ou si l'adaptation au risque est envisageable, si celui-ci peut être anticipé.

L'évaluation, alors nécessaire, de l'impact zootechnique et sanitaire de la pratique d'administration préventive précoce d'un

antibiotique, requerrait la conduite d'essais cliniques randomisés ; celle de son arrêt pourrait être conduite au travers d'une étude d'intervention. Ces deux types d'études ne sont toutefois pas aisément envisageables compte tenu des moyens requis (taille d'échantillon large et suivi prospectif coûteux) et de leur acceptabilité (mise en œuvre/arrêt d'une pratique pouvant être jugée inappropriée/indispensable). L'exploitation de données observationnelles pré-existantes par le biais de méthodes d'analyses *ad hoc* (telle que les scores de propension) peut toutefois apporter un premier élément de réponse et une première évaluation de l'impact zootechnique et sanitaire de l'utilisation préventive des antibiotiques au démarrage en aviculture.

---

## II - MATÉRIELS ET MÉTHODES

---

### 1. DONNÉES ÉTUDIÉES

#### 1.1. RECUEIL DES OBSERVATIONS

Les données sont issues d'une étude observationnelle précédemment conduite sur des lots tirés au sort de poulets de chair abattus dans le Grand Ouest de la France [Lupo *et al.*, 2008]. Lors de cette étude, l'historique et les caractéristiques des lots avaient été renseignés de manière complète par le biais d'un questionnaire complété avec l'éleveur (sur les caractéristiques de l'exploitation, ses pratiques et le déroulement de l'élevage du lot, de sa mise en place à son abattage) et du recueil, par relevé documentaire et observations, des performances techniques des lots (mortalité, croissance, saisies) et des traitements administrés.

#### 1.2. PRATIQUE THÉRAPEUTIQUE ÉTUDIÉE

Les lots ont été discriminés sur la réalisation ou non d'un traitement antibiotique préventif précoce, soit l'administration d'un traitement antibiotique au cours des 5 premiers jours d'élevage et déclaré par l'éleveur comme étant à visée préventive. Ces traitements ont été identifiés par l'interrogation directe de l'éleveur sur les traitements administrés aux animaux en cours d'élevage et d'après l'inventaire circonstancié des

acquisitions médicamenteuses, réalisé par étude des factures d'achat et de la fiche de lot.

### 2. ANALYSE PAR SCORE DE PROPENSION

La pratique d'administration préventive précoce d'un antibiotique n'ayant pas été affectée de manière aléatoire aux lots étudiés, le lien entre son application et les performances du lot ne peut être estimé directement. Un biais d'indication et de sélection conduirait en effet à des estimations incorrectes de l'impact du traitement (une différence observée entre lots traités et non traités pourrait ne pas être liée au traitement lui-même mais aux raisons de son application).

#### 2.1. PRINCIPE

L'analyse par score de propension vise à contrôler le biais de sélection au sein de l'échantillon d'étude. Cette méthode d'analyse a été proposée en 1983 par Rosenbaum et Rubin [Rosenbaum et Rubin, 1983] afin de pouvoir répondre à des questions d'efficacité thérapeutique en situation d'observation. Elle repose sur l'atteinte d'une situation « quasi-expérimentale » en tenant compte, dans l'estimation de l'effet du traitement, de la probabilité d'avoir été traité. Cette probabilité

(ou propension à avoir bénéficié du traitement) dépend des caractéristiques des individus étudiés et varie de l'un à l'autre (alors qu'en étude expérimentale elle est de 0,5 pour tous les individus).

## 2.2. ESTIMATION DU SCORE

Le score est une fonction de toutes les covariables correspondant aux caractéristiques des individus influençant la probabilité de recevoir le traitement et son issue. Il est usuellement estimé par régression logistique lorsque deux modalités de traitement (la variable dépendante, ici prévention antibiotique précoce présente ou absente) sont étudiées. Les variables explicatives prises en compte sont celles jugées cliniquement pertinentes, liées au choix du traitement, à ses critères d'évaluation. (Le modèle ne vise pas la prédiction parfaite du choix thérapeutique ; dans un tel cas une disjonction complète des populations traitées/non traitées serait d'ailleurs obtenue sans possibilité d'appariement et de comparaison).

Les données bibliographiques relatives aux facteurs explicatifs des pratiques d'antibiothérapie préventives en aviculture étant peu nombreuses [Hughes *et al.*, 2008] il a été décidé de considérer comme variables candidates les variables relatives aux caractéristiques des poussins à la mise en place (homogénéité, cicatrisation de l'ombilic, appréciation globale de la qualité), aux pratiques de démarrage des lots (réalisation d'analyse, utilisation d'un matériel adapté, nombre de passages quotidiens dans le bâtiment, administration de vitamines et réhydratant), aux caractéristiques du lot (type de lot, souche génétique, saison de mise en place) et de l'exploitation (expérience, âge du bâtiment, type de bâtiment, nombre d'intervenants, autres productions, nettoyage et désinfection). Un modèle multivarié a été construit avec pour seuil d'inclusion/rejet des variables, une probabilité inférieure ou égale à 10 %.

## 2.3. QUALITÉ DU SCORE

Le score de propension doit permettre d'équilibrer les covariables entre les populations traitées et non traitées (correction des biais) et il doit permettre de réaliser la comparaison des performances entre ces deux populations. Un recouvrement des distributions des valeurs de score dans les deux populations (traitées/non traitées) est donc recherché et visuellement vérifié. L'équilibre des

covariables est quant à lui testé en vérifiant qu'elles n'ont plus de lien significatif avec la probabilité d'administration du traitement, dès lors qu'il y a ajustement sur le score (ou stratification sur les quintiles du score) et en calculant les différences standardisées sur valeurs des covariables [Guo et Fraser, 2010].

## 2.4. ESTIMATION DE L'IMPACT DU TRAITEMENT

Plusieurs méthodes d'atteinte d'une situation quasi-expérimentale grâce au score de propension ont été proposées, les deux les plus largement conseillées ont été appliquées dans la présente étude afin de déterminer quel est l'impact du traitement préventif précoce sur les performances des lots mesurées au travers : de la mortalité totale, de la mortalité précoce (au cours de la première semaine), de la croissance (mesure du gain moyen quotidien (GMQ)), du taux de saisie à l'abattage et du nombre de traitements antibiotiques administrés en cours d'élevage à des fins curatives.

### 2.4.1. Appariement

Le but de l'appariement est de trouver pour chaque lot traité un lot non traité présentant le même score de propension. La méthode du plus proche voisin a été employée afin d'identifier des paires de lots traités et non traités dans des fenêtres croissantes de valeur de score (de un millionième à un centième). L'analyse de l'impact du traitement est alors conduite dans cet échantillon final en employant tout test de comparaison (paramétrique ou non) adapté aux échantillons appariés (tel que le test de Friedman).

### 2.4.2. Pondération

Le score peut aussi être utilisé pour pondérer les observations (par l'inverse du score pour les lots traités et  $[1/(1-\text{score})]$  pour les lots non traités). L'ensemble de l'échantillon d'étude peut potentiellement être alors considéré et l'estimation de l'effet du traitement est réalisée par les modèles de régression pondérée. L'introduction de covariables d'ajustement dans ces modèles est possible (tels que les facteurs pouvant influencer le paramètre étudié, comme la saison, la souche génétique, etc.) même si ceux-ci ont participé à la construction du score de propension.

L'ensemble des analyses a été conduit à l'aide du logiciel SAS.

### III - RÉSULTATS

Un total de 347 lots de poulets de chair était renseigné de manière complète dans la base de l'étude exploitée. Parmi eux, 64 (18 %) avaient reçu un traitement antibiotique préventif précoce au cours des premiers jours d'élevage des animaux.

#### 1. APPLICATION DU SCORE DE PROPENSION

Le modèle logistique final retenu est présenté tableau 1, il intègre des paramètres liés aux pratiques d'élevage et caractéristiques du lot. L'aire sous la courbe ROC était de 0,67.

Tableau 1

Paramètres du modèle de régression logistique relatif à l'administration d'antibiotiques à titre préventif lors de la phase de démarrage des poulets de chair (France, 347 lots)

Paramètres	Modalités	Coefficient	Erreur-type	P
Intercept		0,17	0,67	0,81
Ombilic cicatrisé à la livraison	Oui	0,16	0,41	0,69
	Non	1,41	0,63	0,03
	Ne sait pas	ref	-	-
Type de lot	Certifié	-1,55	0,68	0,02
	Lourd ou Standard	-0,65	0,43	0,13
	Export	ref	-	-
Administration de réhydratant, minéraux, vitamines... au démarrage	Oui (vs. Non)	-0,77	0,43	0,08
Nombre de passages de l'éleveur au démarrage	+1	-0,31	0,12	0,01

Toutes les covariables se sont avérées équilibrées, c'est-à-dire individuellement non significatives (au seuil de 5 %) dans les modèles de régression logistique du traitement préventif précoce, ajustés sur les strates du score (strates construites suivant les quintiles de valeurs du score). Les distributions des scores (figure 1) obtenus dans les deux populations montrent leur bon chevauchement.

Ainsi l'appariement a permis d'identifier un contrefactuel pour chaque lot traité, et 59 paires ont pu être construites dans la 1<sup>ère</sup> fenêtre de valeur de score considérée. Un échantillon de 128 lots (64 paires) a été obtenu. Les moyennes et proportions des différentes covariables de construction du score ne différaient pas significativement (au seuil de 5 %) dans les deux sous-échantillons (traités et non traités). La correction du biais a donc été jugée satisfaisante à l'issue de cette étape.

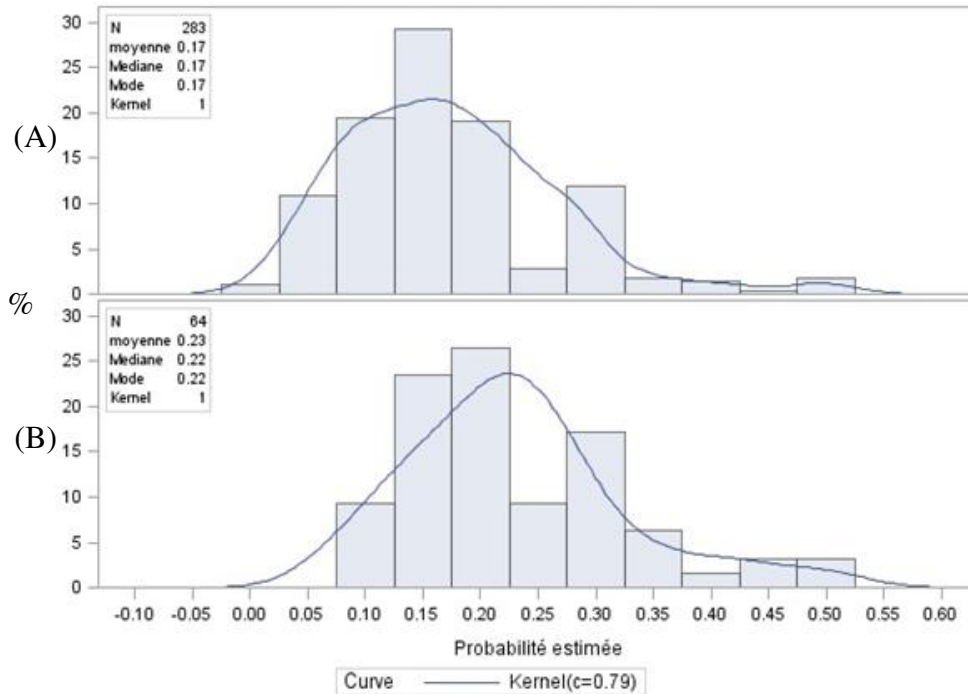
#### 2. ESTIMATION DE L'IMPACT DU TRAITEMENT PRÉVENTIF PRÉCOCE SUR LES PERFORMANCES ZOOTECHNIQUES ET SANITAIRES

Les tests de Friedman n'ont pas permis d'identifier de différence significative (au seuil de 5 %) entre les lots traités et non traités pour le gain moyen quotidien ( $p=0,6$ ), le taux de mortalité totale (2,9 % vs. 3,6 % ;  $p=0,2$ ) et le taux de mortalité précoce (1,00 % vs. 1,16 % ;  $p=0,4$ ).

Des régressions conduites sur l'ensemble des observations pondérées par l'inverse du score de propension, n'ont pas permis d'identifier d'impact du traitement préventif précoce sur le logarithme du taux de saisie (modèle de régression linéaire incluant la variable significative souche génétique du lot ;  $p$  associée au traitement préventif=0,99) ou sur le nombre de traitements antibiotiques mis en œuvre (modèle de régression de Poisson incluant les variables significatives type de lot et saison de mise en place ;  $p$  associée au traitement préventif=0,26).

Figure 1

Distributions des lots de poulets de chair, non traités (A) et traités (B) par antibiotique de manière préventive au démarrage, selon la probabilité estimée de recevoir ce traitement (selon le modèle présenté tableau 1)



#### IV - DISCUSSION

L'analyse par score de propension est l'un des outils permettant l'évaluation d'une action par l'analyse de données observationnelles, mais elle ne prétend pas remplacer un essai randomisé. Elle permet aisément de résoudre le problème de dimensionnalité qui peut être rencontré dans la stratégie alternative d'appariement ou de stratification des individus sur leurs caractéristiques (il est malaisé d'introduire de nombreuses strates et d'avoir des observations dans toutes les combinaisons de ces covariables).

Avec l'extension exponentielle du nombre d'applications de cette approche en pharmaco-épidémiologie, de nombreuses publications étudient désormais les propriétés des différentes approches (appariements, pondération inverse, stratification, ajustement...) ou modalités de construction du score [Guo et Fraser, 2010]. La taille relativement restreinte de l'échantillon de lots traités ici étudié ne constitue ainsi pas un obstacle à l'application de la méthode [Pirracchio

*et al.*, 2012]. Le pourcentage de lots concerné par la pratique étudiée est inférieur à l'estimation réalisée en Grande Bretagne [Hughes *et al.*, 2008] mais peu d'éléments permettent de comparer l'importance du recours à cette pratique en France et en Europe.

Un modèle valide d'estimation du score de propension a pu être construit, incluant des variables explicatives plausibles relatives à l'état des poussins (non cicatrisation constatée de l'ombilic), aux pratiques de l'éleveur (nombre de passages quotidiens et administration d'adjuvants) ou au type de production. Il ne peut toutefois être exclu, compte tenu du manque d'informations relatives aux traitements antibiotiques précoces en aviculture (tant sur leurs raisons de mise en œuvre que sur leur impact), que des covariables majeures aient été omises dans l'estimation du score de propension ne permettant ainsi pas complètement de réduire les biais. Les caractéristiques des reproducteurs dont étaient issus les poussins (âge

notamment) n'étaient ainsi pas disponibles dans le cadre de cette enquête.

La définition du traitement préventif précoce adoptée ici n'établit pas de distinction entre les différentes molécules administrées. La taille de l'échantillon ne permettait pas de considérer cette information, une « efficacité » différente selon la molécule ne peut toutefois être *a priori* exclue [Krebs *et al.*, 2010]. Les paramètres d'évaluation de l'effet possible du traitement préventif précoce ont été sélectionnés au sein des indicateurs recueillis afin de minimiser les données manquantes, mais d'autres descripteurs de performances techniques (tels que l'indice de consommation ou l'index de performance) ou sanitaires (comme l'occurrence d'infections ou de lésions particulières) pourraient éventuellement être analysés. La dimension économique des traitements et des performances [Krebs *et al.*, 2010] n'a pas pu être ici prise en compte. L'incidence des pratiques sur la marge brute ou la marge poussin-aliment constituent toutefois des arguments déterminants pour les

professionnels. Une autre dimension influente en matière de pratiques préventives, mais difficilement mesurable, ne peut être ici considérée : il s'agit de l'appréhension et de la gestion du stress et de la responsabilité inhérente à la survenue de pertes et à la possible manifestation de troubles sanitaires. L'ancienneté des données, si elle correspond à une période dépourvue de modification majeure dans l'épidémiologie des colibacilloses aviaires pouvant interférer ponctuellement avec les pratiques d'élevage - telle qu'il put être ultérieurement observée [LeBouquin *et al.*, 2013] - ne permet cependant pas de tenir compte de l'évolution des différents types génétiques et autres paramètres au cours des dernières années. Il semble toutefois difficile d'envisager la reconduction de l'étude sur des données récentes compte tenu de la probable réduction de l'usage préventif des antibiotiques dans le contexte actuel marqué notamment pas les objectifs de réduction d'usage et les mesures du plan national ecoAntibio2017.

---

## V - CONCLUSION

---

L'analyse conduite sur un large échantillon aléatoire de lots de poulets de chair abattus dans le Grand Ouest de la France en 2005 n'a pas mis en évidence d'impact significatif de la mise en œuvre d'un traitement antibiotique préventif précoce sur une réduction des pertes enregistrées par les lots (liées à la mortalité en élevage ou aux saisies à l'abattoir), une amélioration de leur croissance ou une réduction du nombre d'épisodes pathologiques nécessitant le recours à un traitement antibiotique.

L'approche adoptée (application du score de

propension) n'autorise pas la réfutation formelle de l'hypothèse d'un impact positif d'une telle pratique, mais la conduite d'un essai randomisé ou d'une étude d'intervention pour confirmer ces résultats paraît désormais plus aisée à mettre en œuvre, compte tenu du risque mineur à absent que l'éviction du traitement préventif précoce semble constituer. Toutefois considérant les risques liés à l'antibiorésistance il semble, à la lumière de ces premiers éléments, peu probable qu'un bénéfice de nature à freiner l'arrêt de la pratique puisse être observé.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

Guo S., Fraser M.W. - Propensity score analysis. Statistical Methods and Applications. *In* : Advanced Quantitative Techniques in the Social Sciences Series v.11. Sage publications Inc., 2010, 392 pages.

Hughes L., Hermans P., Morgan K. - Risk factors for the use of prescription antibiotics on UK broiler

farms. *J Antimicrob Chemother.*, 2008, **61**, 947-52.

Krebs S., Belloc C., Mahler X. - Une évaluation économique de l'utilisation de l'enrofloxaciné dans le traitement des colibacilloses aviaires. *Épidémiol. et santé anim.*, 2010, **57**, 45-55.

- Le Bouquin S., Toux J.Y., Michel V., Souillard R. - *Escherichia coli* reported in broiler production to the french epidemiological surveillance network in poultry. *Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine conference*, 20-22 mars 2013, Madrid, Espagne (poster accessible à <http://www.svepm.org.uk/posters/2013/Le%20Bouquin.pdf>).
- Lupo C., Le Bouquin S., Michel V., Colin P., Chauvin C. - Imputation multiple des données manquantes pour le traitement de données d'enquête. *Épidémiol. et santé anim.*, 2008, **53**, 73-83.
- Pirracchio R., Resche-Rigon M., Chevret S. - Evaluation of the propensity score methods for estimating marginal odds ratios in case of small sample size. *BMC Med. Research Methodology*, 2012, **12**, 70.
- Raynaud J.P., Gorse P., Ruckebusch Y. - Interventions thérapeutiques métaphylactiques et prophylactiques en élevage intensif - problèmes et réalités politiques. *Rev. Méd. Vét.*, 1988, **139**, 205-225.
- Rosenbaum P.R., Rubin D.B. - The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 1983, **70**, 41-55.

