BILAN D'UNE ANNEE DE VEILLE SCIENTIFIQUE SUR LES ALTERNATIVES AUX ANTIBIOTIQUES EN PRODUCTIONS AVICOLES

Dedet Vincent[1]

[1] *AUZALIDE SANTÉ ANIMALE – La Chouannière – Le Cannée – 35380 PAIMPONT*
vDedet@invivo.edu

RÉSUMÉ
La mise en œuvre de programmes nationaux de réduction des usages antibiotiques en productions animales, en Europe et au-delà, a été suivie de l'apparition de nombreux produits dont l'allégation d'alternative partielle ou complète aux usages des antimicrobiens n'a pas toujours été évaluée scientifiquement. Les publications scientifiques rapportant des essais avec de tels produits, si elles ne sont pas aisément sélectionnées par les moteurs de recherche bibliographiques, sont pourtant nombreuses. Un outil de veille bibliographique sur les alternatives aux antimicrobiens en productions avicoles a été mis en œuvre à la mi-2015. Il réalise le criblage hebdomadaire de plus de 400 sites internet de revues scientifiques en relation avec la biologie, les productions animales et/ou la médecine vétérinaire. Il a permis d'identifier 134 articles publiés sur l'année d'observation écoulée, et de reconnaître 18 catégories de produits alternatifs. Le rythme de ces parutions est soutenu (plus de 2 par semaine en moyenne). Les produits alternatifs les plus représentés sont les probiotiques et les extraits végétaux. Les études publiées ont de une à quatre des finalités suivantes : zootechnique, sanitaire, ciblant la coccidiose/l'entérite nécrotique ou colonisation digestive. Dans tous ces cas, de 20 à 25 % des études publiées rapportent un résultat négatif (pas d'effet statistiquement significatif) vis-à-vis des marqueurs étudiés.

ABSTRACT
Overview of a bibliographic awareness service on scientific publications on alternatives to antibiotics in poultry production over a year
Since the implementation of national programmes aiming at reducing antimicrobial usage in animal production, a large number of products have been presented as partial or complete alternatives to the preventative usage of antibiotics – mostly towards enteric conditions. Some of these also claim an oxidative modulation effect, others an immune modulation effect… Scientific publications reporting on trials using such products have emerged, and reached a substantial number. A bibliographic awareness service has been implemented in July 2015. It is performed through the weekly consultation of over 400 websites of scientific journals in relation with biology, animal production and/or veterinary medicine. It allowed to identify 134 publications over the observation period (1 year) and to distinguish 18 categories of products for which trial results have been published. The frequency of such publications is sustained with more than 2 articles per week, on average. There is a dominance of publications on probiotics and plant extracts. Published studies have 1 to 3 of the following aims: zootechnical effect, sanitary effect, targeting of coccidiosis/necrotic enteritis, or gut colonisation. In all these cases, 20-25% of the published trials report on a negative result (i.e. no statistical difference was observed) towards the selected markers.

INTRODUCTION

Après l'interdiction de l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance en productions animales dans l'Union Européenne en 2006 (UE, 2006), les États membres ont progressivement mis en œuvre des politiques nationales de réduction des usages thérapeutiques (principalement préventifs) des antibiotiques. En France, le plan Eco-Antibio prévoit en particulier des objectifs qualitatifs et quantitatifs de réduction de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire (-25 % entre 2012 et 2017, MAAF, 2012). Parmi les actions envisagées, figure l'identification et l'évaluation des « traitements alternatifs ». La fiche d'action n° 19 de ce plan, prévoit le « recensement et [une] première évaluation de la pertinence des traitements alternatifs disponibles, susceptibles de limiter le recours aux antibiotiques ». Ce travail devrait être concrétisé par un avis de l'Anses (Anses, 2012) qui sera finalisé au premier semestre 2017, et comportera un outil méthodologique d'évaluation des publications relatives à ces alternatives (Dunoyer C., comm. pers.). Un tel outil n'est actuellement pas disponible pour évaluer de la qualité scientifique d'une telle publication.
Indépendamment de cette action, une demande s'est fait jour, chez les opérateurs de productions animales, pour un suivi de cette thématique. Un outil de veille bibliographique hebdomadaire a été mis en place en ce sens.

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Méthode de consultation

La requête d'articles scientifiques portant sur les alternatives aux antibiotiques en productions avicoles sur la période du 1er juillet 2014 au 30 juin 2015 a été réalisée sur Pubmed, sous la forme de recherche avancée. Outre le paramétrage de la date de publication, les mots clés utilisés ont été 'alternative AND antimicrob* AND poultry'. Cette requête a fourni 18 références, dont 5 ne traitant pas d'un effet de substance alternative en élevage avicole (3 portaient sur la préservation des viandes, 1 sur l'élevage porcin et 1 sur une exploration *in vitro*). Ce qui fournit 13 publications d'intérêt sur la période considérée, et paraît faible au regard de la fréquence avec laquelle cette thématique des alternatives aux antibiotiques est évoquée dans la presse professionnelle (non scientifique). Pour obtenir un thésaurus sur cette même thématique et sur l'année suivante (1er juillet 2015 au 30 juin 2016), il a été décidé de consulter, une fois par semaine, un corpus de 412 signets de sites internet de revues scientifiques ou d'organismes (Agences) d'intérêt en productions animales et santé publique vétérinaire. Chaque titre évocateur de résultats se rapportant à une alternative aux antibiotiques en productions avicole a été sélectionné et le résumé de la publication a été analysé (les vaccins ont été délibérément exclus des catégories de produits sélectionnées en tant qu'alternatives). N'ont été retenues que les publications se rapportant à des essais réalisés *in vivo*. Il est également apparu que ces essais portent sur des espèces différentes. Enfin, selon le pays d'origine de l'essai, il est apparu que les protocoles des essais pouvaient avoir différentes finalités (non exclusives) :

- une finalité zootechnique (performances de croissance ou de ponte), pour laquelle la notion d'alternative aux antimicrobiens se rattache plus à la notion de facteur de croissance que de prévention ou de traitement ;
- une finalité immunomodulatrice (y compris vis-à-vis des capacités anti-oxydantes des sujets), pour laquelle les tests utilisés ne sont pas standardisés et varient selon les études ;
- une finalité médicale, pour laquelle une épreuve virulente a été réalisée soit avec un agent pathogène (finalité sanitaire), soit dans un modèle de coccidiose ou d'entérite nécrotique, ou encore un modèle de colonisation intestinale. Ces trois sous-catégories ont été distinguées pour plus de clarté des résultats.

Le caractère positif d'un essai était retenu lorsque le résumé de la publication correspondante faisait état d'une amélioration statistiquement significative pour la finalité considérée dans le lot recevant le(s) produit(s) testé(s).

1.2. Approche descriptive

Une catégorie a été créée pour rassembler des produits appartenant à une même famille de composés/extraits présentés comme des alternatives ; logiquement, chaque catégorie se rapporte donc à deux publications au moins. Les publications relatives à des produits ne se retrouvant que dans une publication sur la période ont été rassemblées dans la catégorie "autres".
Étant donné l'absence actuelle d'outil d'évaluation de la qualité des publications sur les alternatives aux antibiotiques, une approche descriptive a été retenue, en attendant de disposer d'un outil bibliométrique validé (au sens de Narin, 1994). Ont été distingués les articles pour lesquels le protocole visait l'une, l'autre ou plusieurs des finalités ci-dessus, et le résultat obtenu (mise en évidence d'une différence significative dans le résultat de l'essai).

2. RESULTATS ET DISCUSSION

2.1. Nombre d'articles

Sur la période considérée, 134 articles ont été retenus (soit 2,6 articles par semaine), dont plus du tiers (47, soit 35,0 %) étaient publiés intégralement en libre accès (voir la figure 1). Il n'a pas été noté de tendance à une augmentation de la fréquence de ces publications sur la période : la médiane (67 articles) se situant sur la seconde semaine de janvier 2016. Ce résultat confirme que la thématique des "alternatives aux antibiotiques" est particulièrement prolifique en aviculture. À titre de comparaison, la même approche sur la même période a détecté 120 publications évoquant explicitement des alternatives aux antibiotiques en production porcine, avec une tendance à l'augmentation : la médiane était atteinte en semaine 8 de 2016 (Dedet, 2017).

À titre indicatif, la requête 'alternative AND antimicrob* AND poultry' réalisée sur Pubmed pour la période allant du 1er juillet 2015 au 30 juin 2016 fournit 16 références, dont 9 ne traitant pas d'un effet de substance alternative en élevage, soit 7 publications d'intérêt (contre 13 pour l'année précédente). Ce faible nombre (au regard des 134 références identifiées ici sur la même période), confirme qu'une approche scientométrique via les moteurs de recherche dédiés (Pubmed, Scopus) ne détecte qu'une proportion minime des publications sur cette thématique.

Onze des articles sélectionnés sont des revues de synthèse sur cette thématique, tout ou partiellement (par ex. méthodes non antimicrobiennes de prévention de la colonisation par *Campylobacter jejuni*, ou utilisation des phages en productions animales). Certaines de ces synthèses rapportent également des résultats d'essais.

2.2. Espèces visées

Les 134 articles sélectionnés portent majoritairement sur les poulets de chair (84,3 %). Toutefois, l'espèce *Gallus gallus* est également concernée par des publications rapportant des essais sur les poulettes (n=1) ou les pondeuses (n=14). Les canards (n=3), la dinde (n=2) et le lapin (n=1) sont également concernés.

À noter également qu'un faible nombre de publications (6/134) portent sur l'administration *in ovo* de substances dont la finalité est soit d'améliorer la croissance embryonnaire et/ou post-éclosion, soit d'induire une immunomodulation.

2. 3. Catégories de produits

Dix-huit catégories de produits présentés comme des alternatives aux antibiotiques ont été distinguées (dont la catégorie 'autres'). Les probiotiques dans leur ensemble représentent la première famille objet de publications (23 % du total), toutefois, notre choix de créer une catégorie pour les lactobacilles (12 %), une autre pour les autres bactéries (*Bacillus* sp., etc., 8 %) et les levures (3 %) ne font pas apparaître clairement ce point sur la figure 2. Les 'extraits végétaux', qui comprennent les broyats de plantes, oléorésines seuls ou en mélange, propolis, flavonoïdes, viennent ensuite (12 % des publications sélectionnées). Oligosaccharides et acides organiques sont également représentés (7 % chacun). De même, huiles essentielles et phages bénéficient d'un niveau de publication comparable (5 % chacun). La catégorie 'autres' comprend des produits tels que : oligo-éléments, phytases, LED, argiles, zéolites, flore (par transfert cloacal), poudre de moules et d'étoiles de mer, hydrolysats de protéines de saumon…

2. 4. Finalité des essais publiés

Sans réelle surprise, la majorité des essais publiés portent sur une finalité zootechnique, visant à améliorer les performances des oiseaux de l'essai (voir figure 3). Dans la majorité des cas (78,2 %), l'essai a permis de mettre en évidence une différence significative sur au moins l'un des paramètres zootechniques considérés (gain moyen quotidien et/ou indice de consommation, ou nombre d'œufs pondus sur la période considérée). Le fait de présenter une visée purement zootechnique comme une alternative aux usages antibiotiques reflète clairement la localisation des essais, hors de l'UE (les antibiotiques ne sont pas autorisés comme facteurs de croissance dans l'UE). La plupart des essais ayant une autre finalité avaient un volet zootechnique ; il a alors été pris en compte dans la présente sélection. À noter toutefois que dans plus d'une publication sur cinq, le produit testé ne démontre pas d'avantage zootechnique significatif.

La finalité d'immunomodulation est mise en avant dans 27 articles, s'intéressant à une plus grande variété de stades physiologiques : les reproducteurs pour évaluation chez la descendance, l'embryon (injection *in ovo*) pour évaluation post-éclosion ou le poussin pour évaluation sur la phase de production. Il n'y a pas de modèle standard ni de marqueur éprouvé pour ces tests. L'indicateur retenu est soit l'évaluation quantitative de la transcription de cytokines, soit le dosage d'immunoglobulines post-vaccinales, soit le dosage d'IgA sécrétoires dans la muqueuse digestive, ou encore un modèle d'épreuve après injection intrapéritonéale de LPS. En lien avec la grande variété des marqueurs étudiés, il y a une plus forte proportion d'essais pour lesquels des différences significatives sont mesurées (82,0 %).

La finalité médicale, définie comme visant à démontrer que l'alternative allègue d'un effet médical attendu, ne concerne que les publications pour lesquelles les animaux ont été placés en situation d'épreuve virulente, par contact ou inoculation. Douze publications rapportent de tels

essai dans le cadre de la prévention/l'atténuation de la coccidiose et/ou de l'entérite nécrotique, et 12 autres sur d'autres agents pathogènes (salmonelles, *E. coli* pathogènes aviaires), soit une finalité dite "sanitaire". Un seul essai sur les coccidioses est réalisé avec un groupe d'animaux recevant un additif anticoccidien, tandis que la moitié des essais sur les agents pathogènes Gram négatif est réalisé avec un lot témoin positif traité par un antibiotique. Dans tous les cas, un essai sur quatre ne produit pas de résultat significatif en termes de prévention ou amélioration des signes cliniques. Enfin, pour la finalité de colonisation, l'objectif des essais est soit de prévenir/retarder la colonisation des poulets par *C. jejuni*, soit de prévenir l'implantation de salmonelles chez les poussins (c'est dans ce cadre que l'implantation de flore exogène par voie cloacale a été testée). Dans ce contexte, les trois quarts des essais rapportent un succès dans le retard de colonisation par rapport à un lot témoin négatif.
Le résultat (positif ou non) des essais tel que noté dans cette étude peut représenter une surestimation car seuls les résumés ont été pris en compte. D'autres biais méthodologiques ont pu être présents dans ces publications, que la lecture du texte intégral aurait pu détecter. Toutefois, une telle méthodologie, si elle est disponible pour les essais cliniques de médecine humaine (https://gradepro.org/) n'a pas encore été développée pour les essais terrain en productions animales.

CONCLUSION

La thématique des alternatives aux antibiotiques en productions avicoles est prolifique. Dix-sept catégories de produits ont été identifiées (outre ceux représentés par une seule publication). La catégorie la plus représentée est celle des probiotiques, devant les extraits végétaux. Quatre finalités sont observées parmi les essais publiés, parfois dans la même étude : effet zootechnique, sanitaire, de colonisation et de prévention/traitement de la coccidiose/entérite nécrotique. Il est intéressant de relever que dans 20 à 25 % des cas selon les finalités, des résultats négatifs sont rapportés. La prochaine publication d'un outil d'évaluation de la qualité scientifique des publications sur les alternatives aux antimicrobiens permettra d'affiner cette analyse descriptive, et de comparer les produits testés selon la fiabilité du résultat. Ces éléments constituent une base pour une revue systématique des publications sur les alternatives aux antibiotiques en aviculture.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Anses, 2012. Fiche action 19 (axe 2). http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/documents/pdf/fiche_action_19_ANSES_cle4ecefa.pdf

Dedet V. 9th Europ. Symp. Porc. Health Managem., Prague, Czech Republic, 2017. Soumis.

UE, règlement (CE) n° 1831/2003, *JOUE* L. 268 du 18/10/2003, p. 29-44. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:268:0029:0043:FR:PDF

Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt, 2012. Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire. http://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lantibioresistance

Narin F., Patent Bibliometrics, Scientometrics 30, 1, 1994

Figure 1. Évolution hebdomadaire du nombre d'articles scientifiques sur les alternatives aux antibiotiques en productions avicoles publiés du 1/07/2015 au 30/06/2016.

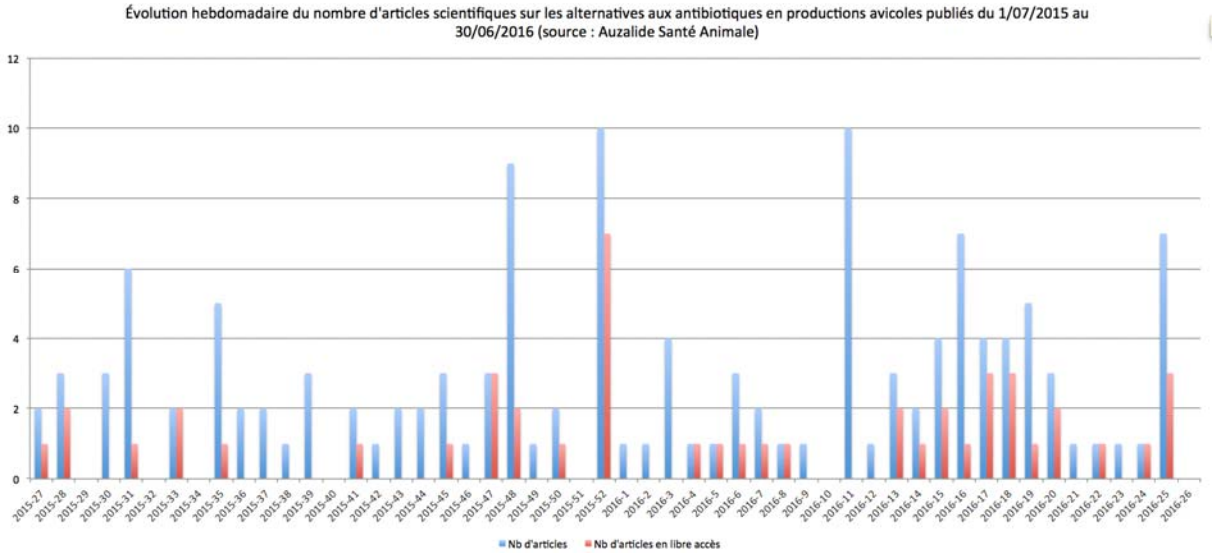

Figure 2. Répartition des articles scientifiques publiés du 1/07/2015 au 30/06/2016, par catégorie de produits présentés comme des alternatives aux antibiotiques en productions avicoles

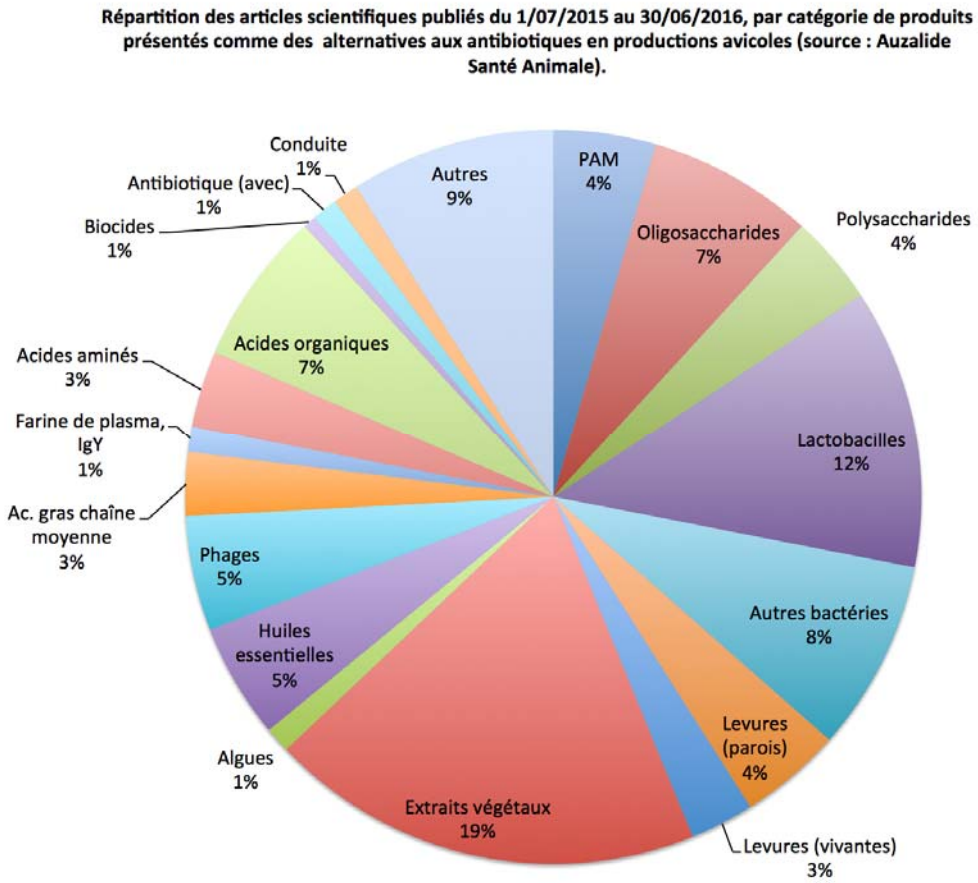
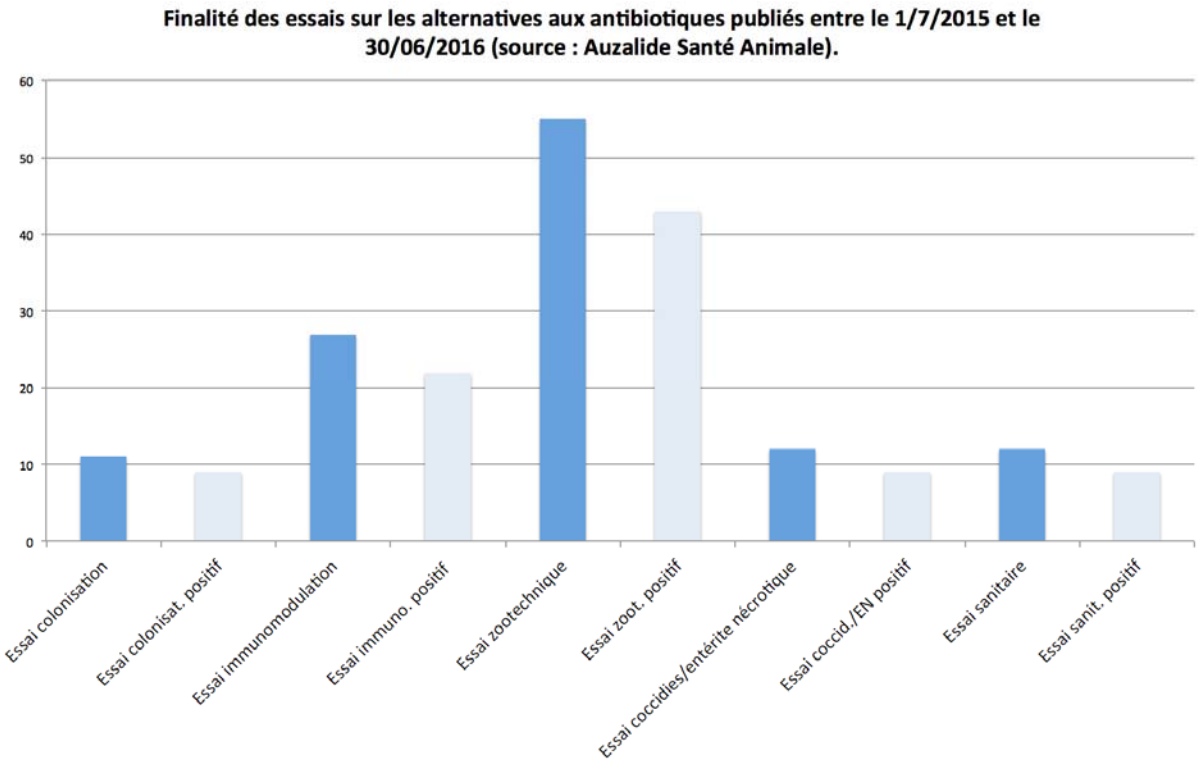
Figure 3. Finalité des essais sur les alternatives aux antibiotiques en productions avicoles publiés du 1/07/2015 au 30/06/2016 (la finalité médicale a été scindée en trois catégories : finalité sanitaire, entérite nécrotique/coccidiose et colonisation).