

Université de Montréal

**Comparaison de méthodes de quantification afin de proposer un  
système de surveillance de l'utilisation des agents antimicrobiens dans  
les fermes bovines laitières du Québec**

par **Hélène Lardé**

Département de pathologie et microbiologie

Faculté de médecine vétérinaire

Thèse présentée à la Faculté de médecine vétérinaire  
en vue de l'obtention du grade de *Philosophiae Doctor* (Ph.D.)  
en sciences vétérinaires, option épidémiologie

Août 2021

© Hélène Lardé, 2021

Université de Montréal

Département de pathologie et microbiologie, Faculté de médecine vétérinaire

---

*Cette thèse intitulée*

**Comparaison de méthodes de quantification afin de proposer un système de surveillance de l'utilisation des agents antimicrobiens dans les fermes bovines laitières du Québec**

*Présentée par*

**Hélène Lardé**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**Martine Boulianne**

Présidente-rapporteuse

**Simon Dufour**

Directeur de recherche

**David Francoz**

Codirecteur

**Marie Archambault**

Codirectrice

**Cécile Aenishaenslin**

Membre du jury

**Raphaël Guatteo**

Examineur externe

## Résumé

La quantification de l'utilisation des antimicrobiens (**UAM**) est un élément clé des programmes de surveillance de la résistance aux antimicrobiens. Cette thèse a pour objectif général d'évaluer plusieurs méthodes de quantification de l'UAM dans les fermes laitières québécoises. Plus précisément, elle vise à définir un indicateur adapté au contexte canadien pour rapporter l'UAM chez les bovins, à déterminer le taux d'UAM annuel moyen dans les fermes laitières québécoises et à comparer différentes méthodes de quantification afin d'identifier une méthode potentielle de surveillance de l'UAM dans les fermes laitières québécoises.

Une étude observationnelle de cohorte a été menée à partir du recrutement de 101 producteurs laitiers du Québec. Un inventaire des antimicrobiens utilisés a été réalisé pendant un an pour chaque ferme à partir de la collecte (1) des emballages de médicaments utilisés pour traiter les bovins et (2) des factures de meunerie détaillant les quantités d'aliments médicamenteux livrées. Le taux d'UAM a été estimé en nombre de doses définies par 100 vache-années. Les doses définies n'existaient pas pour les bovins au Canada et ont été développées : dose journalière (**DDDbovCA**) et dose pour un traitement complet (**DCDbovCA**). Étant donnée l'utilisation de formulations à action prolongée en production laitière (comme les intra-mammaires au tarissement), l'unité DCDbovCA a été privilégiée pour les analyses. Un taux moyen de 537 DCDbovCA/100 vache-années a été observé, soit 537 traitements antibiotiques administrés annuellement dans un troupeau standard de 100 vaches laitières. La voie d'administration intra-mammaire était la plus utilisée. Les antimicrobiens d'importance critique les plus prioritaires en médecine humaine représentaient 17,5% de l'utilisation totale. Une faible proportion de fermes utilisait des antimicrobiens médicalement importants dans l'alimentation des animaux. L'incidence des maladies n'expliquait que partiellement la variance de l'utilisation totale. D'autres facteurs restent à déterminer pour expliquer les pratiques d'UAM dans les fermes laitières québécoises.

Les données issues de plusieurs méthodes de quantification ont été comparées aux données de l'étude observationnelle. Pour les médicaments vétérinaires d'une part, le taux d'UAM estimé à partir des factures vétérinaires décrivait de façon presque parfaite le taux d'UAM réel (coefficient de corrélation de concordance, CCC = 0,83) alors que les méthodes utilisant les données du

programme gouvernemental « Amélioration de la santé animale au Québec » ou des registres de traitements complétés à la ferme performaient moins bien. Pour les aliments médicamenteux d'autre part, le taux d'UAM estimé à partir des prescriptions vétérinaires pour aliments médicamenteux ou à partir des informations obtenues lors d'une entrevue individuelle avec le producteur corrélait bien le taux d'UAM réel (CCC = 0,66 et 0,73 respectivement).

Le projet a permis de quantifier l'UAM annuelle dans les fermes laitières québécoises (par catégorie d'antimicrobiens et voie d'administration) en utilisant un nouvel indicateur de mesure (DCDbovCA). De plus, ce projet démontre la validité des données issues des factures et prescriptions vétérinaires pour quantifier l'UAM dans les troupeaux laitiers québécois. Le logiciel de facturation utilisé par la majorité des médecins vétérinaires praticiens du Québec pourrait servir au développement d'un système provincial de surveillance et de *benchmarking* de l'UAM.

**Mots-clés** : bovins laitiers, antibiotique, dose définie, méthode de quantification, utilisation des antimicrobiens, antibiosurveillance, analyse comparative, prescription vétérinaire, aliments médicamenteux, antibiogouvernance.

## Abstract

Quantification of antimicrobial usage (**AMU**) is a key component of surveillance programs on antimicrobial resistance. The general objective of this thesis was to assess different quantification methods of the AMU in Québec dairy farms. More specifically, the project was designed to define a metric adapted to the Canadian context for AMU reports in cattle, to determine the mean annual AMU rate in Québec dairy herds, and to compare several quantification methods in order to identify a potential method suitable for AMU surveillance in Québec dairy farms.

An observational cohort study was conducted from the recruitment of 101 Québec dairy producers. Antimicrobials used to treat dairy cattle were quantified over one year using a garbage can audit involving the collect of (1) veterinary drugs into a receptacle and (2) medicated feed delivered on the farm from feed mills invoices. The AMU rate was estimated in number of defined doses per 100 cow-years. Defined doses were not available in Canada for cattle and were assigned as part of the project: daily doses (**DDD<sub>bovCA</sub>**) and course doses (**DCD<sub>bovCA</sub>**). Due to usage of long-acting products in dairy cattle (such as intramammary formulations for dry cows), the DCD<sub>bovCA</sub> unit was preferred for analyses. Overall, an estimated mean of 537 DCD<sub>bovCA</sub>/100 cow-years was observed, meaning that an average of 537 antimicrobial treatments were administered annually in a standard 100-cow herd. The intramammary route during lactation was the most frequently observed. Highest priority critically important antimicrobials accounted for 17.5% of the total usage. A low proportion of farms used medically important antimicrobials in animal feed. Incidence of diseases explained only partially the variance in total AMU rate. Other factors have to be determined to explain the AMU in Québec dairy farms.

Data from several quantification methods were compared to the observational study data. First, for veterinary drugs, the AMU rate estimated from veterinary sales described almost perfectly the actual AMU rate (concordance correlation coefficient, CCC = 0.83), whereas other methods using data from the governmental program "*Amélioration de la santé animale au Québec*" or from treatment records completed on the farm were not as reliable. Second, for medicated feed, the AMU rate estimated from veterinary prescriptions for medicated feed or from information

obtained by individual interviews with producers were well correlated with the actual AMU rate (CCC = 0.66 and 0.73, respectively).

Quantification of AMU was successfully performed by antimicrobial category and by route of administration in Québec dairy farms over one year using a newly defined unit of measure (DCDbovCA). This project demonstrates the validity of the data extracted from veterinary invoices and prescriptions to quantify the AMU in Québec dairy herds. The billing software used by most of Québec veterinary practitioners could be used to develop a monitoring and benchmarking system of the AMU at the provincial level.

**Keywords:** dairy cattle, antibiotic, defined dose, quantification method, antimicrobial usage, monitoring system, benchmarking, veterinary prescription, medicated feed, antimicrobial stewardship.

# Table des matières

Résumé .....	2
Abstract .....	4
Table des matières .....	6
Liste des tableaux .....	15
Liste des figures .....	18
Liste des sigles et abréviations .....	20
Remerciements .....	24
Avant-propos .....	26
<b>Chapitre 1 – Revue de littérature .....</b>	<b>28</b>
1. Définitions importantes en rapport avec l'utilisation des antimicrobiens .....	28
1.1. Antibiotiques et antimicrobiens .....	28
1.2. Antibactériens, antifongiques et antiprotozoaires .....	29
1.3. Dosage, dose et posologie .....	31
1.4. Usages possibles des antimicrobiens .....	32
1.5. Quantification, surveillance et gouvernance relative aux antimicrobiens .....	33
2. Importance de la quantification et de la surveillance de l'utilisation des antimicrobiens	35
2.1. Résistance aux antimicrobiens et problématique liée à l'utilisation des antimicrobiens en production animale .....	36
2.2. Objectifs généraux de la quantification (mesure) de l'utilisation des antimicrobiens en production animale .....	38

2.3.	Plans d'action développés par les organisations internationales et au Canada pour optimiser l'utilisation des antimicrobiens et contrer la résistance aux antimicrobiens.....	40
2.3.1.	Plans d'action de l'Alliance tripartite regroupant l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO).....	40
2.3.2.	Plans d'action au Canada.....	42
2.4.	Données actuelles sur la quantification et la surveillance de l'utilisation des antimicrobiens en production bovine laitière.....	43
3.	Méthodes pour quantifier l'utilisation des antimicrobiens .....	45
3.1.	Distinction entre utilisation réelle et utilisation anticipée (projetée).....	45
3.2.	Origine des données pour la quantification de l'utilisation des antimicrobiens.....	47
3.2.1.	Collecte de données à l'échelle d'un pays ou d'une région .....	47
3.2.2.	Collecte des données à l'échelle individuelle (de l'animal ou de la ferme) .....	48
3.2.2.1.	Récupération des emballages vides de médicaments ayant servi à traiter un animal sur la ferme (garbage can audit) .....	48
3.2.2.2.	Données issues des médecins vétérinaires (ordonnances ou factures) .....	49
3.2.2.3.	Dossiers de santé complétés à la ferme.....	50
3.2.2.4.	Données obtenues à partir de questionnaires ou d'entrevues avec des producteurs.....	50
3.2.2.5.	Performance des différentes méthodes de quantification de l'utilisation des antimicrobiens à l'échelle individuelle.....	50
3.3.	Indices de mesure pour quantifier l'utilisation des antimicrobiens.....	51
3.3.1.	Numérateur : quantité d'antimicrobiens .....	52
3.3.1.1.	Unités de masse .....	52
3.3.1.2.	Doses .....	53



3.3.1.3. Autres unités décrites.....	56
3.3.2. Dénominateur : population et période à risque .....	56
3.3.3. Taux d'utilisation des antimicrobiens.....	57
3.3.4. Avantages, inconvénients et limites des différents indicateurs .....	58
4. Les différentes catégorisations des antimicrobiens.....	58
4.1. Catégorisation selon les classes (familles) d'antimicrobiens.....	59
4.2. Catégorisation selon les voies d'administration.....	60
4.3. Catégorisation des antimicrobiens au niveau international.....	61
4.3.1. Catégorisation selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) .....	61
4.3.2. Catégorisation selon l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) .....	63
4.3.3. Catégorisation selon le « Anatomical Therapeutic Chemical classification system for veterinary medicinal products » (ATCvet).....	65
4.4. Catégorisation des antimicrobiens au Canada .....	69
4.5. Relativité de l'importance des antimicrobiens selon la catégorisation utilisée (OMS, OIE ou Santé Canada).....	70
5. Utilisation des antimicrobiens chez les bovins laitiers : contexte canadien et québécois	72
5.1. Aspects réglementaires de l'utilisation des antimicrobiens pour les bovins laitiers au Canada et au Québec .....	73
5.2. Quantification et surveillance de l'utilisation des antimicrobiens et de l'antibiorésistance au Canada et au Québec : situation actuelle.....	75
5.2.1. Rapports annuels à l'échelle du Canada.....	75
5.2.2. Rapports annuels à l'échelle du Québec .....	78
5.2.3. Données limitées sur la quantification de l'utilisation des antimicrobiens dans les fermes laitières canadiennes .....	79

5.3. Méthodes de quantification de l'utilisation des antimicrobiens dans les fermes laitières potentiellement disponibles au Canada et au Québec .....	80
<b>Chapitre 2 – Objectifs et Hypothèses.....</b>	<b>83</b>
<b>Chapitre 3 – Assignment of Canadian Defined Daily Doses and Canadian Defined Course Doses for Quantification of Antimicrobial Usage in Cattle.....</b>	<b>89</b>
Abstract .....	90
Introduction.....	90
Materials and Methods .....	92
Database Search and Classification of Products by Route of Administration .....	92
General Rules Applied to Each Product for Extraction of Dosages and Doses From the Product Monograph.....	93
Rules Specific to Products Used Systemically (Injectable or Oral Products) .....	94
Rules Specific to Products Used Non-systemically (Intramammary, Intrauterine, and Topical or Ophthalmic Products) .....	96
Assignment of Defined Daily and Course Doses .....	97
Other Information Reported by AM and Route of Administration .....	97
Results .....	98
Injectable Route .....	99
Oral route .....	100
Intramammary, Intrauterine, and Topical Routes .....	101
Discussion .....	102
References.....	109

<b>Chapitre 4 – An Observational Cohort Study on Antimicrobial Usage on Dairy Farms in Quebec, Canada .....</b>	<b>115</b>
Abstract .....	115
Introduction.....	116
Materials and Methods .....	120
Recruitment of Participants .....	120
Data Collection .....	121
Farm Visits and Collection of Antimicrobials. ....	121
Demographics, Production, and Disease Data.....	123
Statistical Analyses .....	125
Sample Size Calculation.....	125
Investigating for a Potential Selection Bias.....	125
Estimating AMU Rates in Quebec’s Dairy Farms Population.....	126
Estimating Effect of Covariables on AMU Rate.....	126
Results .....	127
Recruitment of Participants .....	127
Description of the Recruited Dairy Farms.....	129
Garbage Can Audit .....	130
Description of AMU Rate.....	131
Effect of Covariables on AMU Rate.....	138
Discussion .....	139
Total Antimicrobial Use Rate.....	139
Use Rate of HPCIA .....	140
Effect of Herd Factors on AMU Rate .....	141

Limits of the study.....	142
Drivers for Changing AMU.....	143
Conclusions.....	144
References.....	145
<b>Chapitre 5 – Comparison of Quantification Methods to Estimate Farm-Level Usage of Antimicrobials Other than in Medicated Feed in Dairy Farms from Québec, Canada .....</b>	<b>151</b>
Abstract .....	152
Introduction.....	152
Materials and Methods .....	154
Recruitment of Participants .....	155
Quantification of Antimicrobial Use (AMU) .....	155
Garbage Can Audit (Reference Method, REF).....	155
Veterinary Invoices (VET Method) .....	155
Governmental Database from the Amélioration de la Santé Animale au Québec (ASAQ) Program (GOV Method) .....	156
Farm Treatment Records (FARM Method) .....	156
Statistical Analyses for Quantification of AMU.....	157
Results .....	159
Descriptive Data for the Different Methods of Quantification.....	159
Quantification of the AMU by the Four Methods.....	160
Comparisons between Methods of Quantification.....	163
Discussion .....	166
Conclusions.....	170

Appendix A .....	172
Appendix B .....	174
References.....	175
<b>Chapitre 6 – Comparison of Quantification Methods to Estimate Farm-Level Usage of Antimicrobials in Medicated Feed in Dairy Farms from Québec, Canada .....</b>	<b>181</b>
Abstract .....	182
Introduction.....	182
Materials and Methods .....	184
Recruitment of Participants .....	184
Quantification of AMU in Medicated Feed Using Invoices Issued by Feed Mills.....	185
Quantification of AMU in Medicated Feed Using Veterinary Prescriptions .....	186
Quantification of AMU in Medicated Feed Using Information from the Producer .....	188
Statistical Analyses .....	189
Results .....	191
Descriptive Data for the Reference Method REF .....	191
Descriptive Data for the Alternative Method VET .....	192
Descriptive Data for the Alternative Method FARM.....	193
Comparisons between Methods of Quantification.....	194
Discussion .....	198
Conclusions.....	203
Appendix A .....	205
References.....	208

<b>Chapitre 7 – Discussion générale .....</b>	<b>213</b>
7.1. Principaux résultats .....	213
7.1.1. Développement des doses définies canadiennes pour les bovins .....	213
7.1.2. Portrait de l'utilisation des antimicrobiens dans les fermes laitières du Québec .....	216
7.1.3. Comparaison de différentes méthodes de quantification de l'utilisation des antimicrobiens.....	221
7.2. Limites de l'étude .....	223
7.2.1. Limites des méthodes de quantification.....	223
7.2.2. Standardisation des indicateurs de mesure.....	226
7.3. Perspectives futures.....	234
7.3.1. Indicateurs et doses définies.....	234
7.3.2. Évaluation des pratiques d'utilisation des antimicrobiens dans les fermes laitières du Québec .....	235
7.3.3. Association entre AMU et AMR .....	238
7.3.4. Impact d'un nouveau règlement restreignant l'utilisation des antimicrobiens de catégorie I au Canada sur les pratiques d'utilisation des antimicrobien et la résistance aux antimicrobiens.....	240
 <b>Chapitre 8 – Conclusion.....</b>	 <b>242</b>
 Références bibliographiques.....	 245
 Annexe 1 – Certificat d'approbation éthique émis par le Comité d'éthique de la recherche en santé de l'Université de Montréal (N° 16-163-CERES-D).....	 262
Annexe 2 – Matériel supplémentaire présenté dans les articles.....	263

Article “Assignment of Canadian Defined Daily Doses and Canadian Defined Course Doses for Quantification of Antimicrobial Usage in Cattle” (Chapitre 3) .....	263
Article “An Observational Cohort Study on Antimicrobial Usage on Dairy Farms in Quebec, Canada” (Chapitre 4).....	265
Article “Comparison of Quantification Methods to Estimate Farm-Level Usage of Antimicrobials Other than in Medicated Feed in Dairy Farms from Québec, Canada” (Chapitre 5).....	266
Article “Comparison of Quantification Methods to Estimate Farm-Level Usage of Antimicrobials in Medicated Feed in Dairy Farms from Québec, Canada” (Chapitre 6) .....	266
Annexe 3 – Questionnaires développés pour le projet .....	267
Questionnaire à l’attention des éleveurs de bovins laitiers du Québec.....	267
Questionnaire à l’attention des médecins vétérinaires pratiquant dans le domaine des bovins laitiers au Québec.....	287
Annexe 4 – Rapport de <i>benchmarking</i> réalisé dans le cadre du projet pour les 101 producteurs laitiers recrutés.....	312
Annexe 5 – Présentations orales, affiches et activités de transfert de connaissances réalisées dans le cadre du projet .....	314
Présentations orales et affiches .....	314
Activités de transfert de connaissances.....	316

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> – Assignment of DDDbovCA and DCDBovCA values for antimicrobial agents used systemically through the injectable route for cattle in Canada.....	100
<b>Tableau 2.</b> – Assignment of DDDbovCA and DCDBovCA values for antimicrobial agents used systemically through the oral route for cattle in Canada. ....	103
<b>Tableau 3.</b> – Assignment of DDDbovCA and DCDBovCA values for antimicrobial agents used non-systemically through the intramammary, intrauterine, and topical routes for cattle in Canada. ....	104
<b>Tableau 4.</b> – Categorization of the antimicrobial agents identified in veterinary products labeled in Canada for cattle according to Health Canada and the World Health Organization (WHO). ....	118
<b>Tableau 5.</b> – Total antimicrobial usage rate by route of administration, by antimicrobial class, and according to the categorizations of Health Canada and World Health Organization (WHO), estimated using a binomial regression model from garbage can audits on 101 dairy farms in Quebec, Canada. ....	135
<b>Tableau 6.</b> – Usage rate of highest priority critically important antimicrobials by route of administration and antimicrobial agent, estimated using a binomial regression model from garbage can audits on 101 dairy farms in Quebec, Canada.....	137
<b>Tableau 7.</b> – Percentage of dairy producers using antimicrobial agents in products other than medicated feed, and estimates of the usage rate in Canadian Defined Course Doses for cattle /100 cow-years (95% confidence interval) by route of administration, by category according to the World Health Organization or to Health Canada, and in general, estimated using negative binomial regression models applied to four quantification methods in 101 or 97 dairy farms from Québec, Canada: garbage can audit (REF method), all veterinary invoices (VET method), veterinary invoices eligible for the Québec governmental program (GOV method), and farm treatment records (FARM method). ....	162



**Tableau 8.** – Concordance correlation coefficients with their 95% confidence interval, and mean differences with their 95% CI, calculated from 101 or 97 dairy farms from Québec, Canada, to report agreement between a garbage can audit (REF method) and veterinary invoices (VET method), a governmental database (GOV method), and farm treatment records (FARM method), for quantification of usage rate of antimicrobial agents from products other than medicated feed (in DCDbovCA/100 cow-years) by route of administration, by category according to the World Health Organization or to Health Canada, and in general.....165

**Tableau 9.** – Estimates of the total usage rate of antimicrobial agents (from products other than medicated feed) in dairy farms from Québec, Canada, according to veterinary invoices (VET method), the governmental database (GOV method), or farm treatment records (FARM method) when a given total usage rate of 0, 50, 100, 400, or 800 DCDbovCA/100 cow-years is reported using a garbage can audit (REF method).....166

**Tableau 10.** – Source and type of data and characteristics of data extraction for each of four methods used in 101 Québec dairy farms for quantification of antimicrobial usage: garbage can audit (REF method), all veterinary invoices (VET method), veterinary invoices eligible for the Québec governmental program (GOV method), and farm treatment records (FARM method). ....  
.....173

**Tableau 11.** – Antimicrobial agents identified and quantified in Canadian Defined Course Doses for cattle in the study, with their route(s) of administration and their category of importance in human medicine according to the World Health Organization or to Health Canada.  
.....175

**Tableau 12.** – Proportion of farms (with 95% confidence interval, 95% CI) using antimicrobials in feed, and estimates of usage rate in kilograms per 100 cow-years (with 95% CI) by antimicrobial, by category (medically important antimicrobials, MIA, or non-MIA) and totally, estimated using negative binomial regression models applied to three quantification methods in 101 dairy farms from Québec, Canada: invoices from feed mills (REF method), veterinary prescriptions (VET method), and in-person interviews of dairy producers (FARM method). .....195

**Tableau 13.** – Concordance correlation coefficients and their 95% confidence interval, and mean differences and their 95% limits of agreement, to report agreement for quantification of

usage rate of antimicrobials in feed (in kilograms/100 cow-years) between quantification using feed mill invoices (reference method REF) and quantification using veterinary prescriptions (VET method) or in-person interviews of dairy producers (FARM method) by antimicrobial, category (medically important antimicrobials, MIA, or non-MIA), and totally from a sample of 101 dairy farms from Québec, Canada. ....198

**Tableau 14.** – Estimates of usage rate in DCDBovCA per 100 cow-years (with 95% confidence interval) by antimicrobial, category (medically important antimicrobials, MIA, or non-MIA), and totally, estimated using negative binomial regression models applied to three quantification methods in 101 dairy farms from Québec, Canada: invoices from feed mills (REF method), veterinary prescriptions (VET method), and in-person interviews of dairy producers (FARM method). ....206

**Tableau 15.** – Concordance correlation coefficients and their 95% confidence interval, and mean differences and their 95% limits of agreement, to report agreement for quantification of usage rate of antimicrobials in feed (in DCDBovCA /100 cow-years) between quantification using feed mills invoices (reference method REF) and quantification using veterinary prescriptions (VET method) or in-person interviews of dairy producers (FARM method), by antimicrobial, category (medically important antimicrobials, MIA, or non-MIA), and totally, from a sample of 101 dairy farms from Québec, Canada. ....207

**Tableau 16.** – Exactitude et précision attendues pour les différentes méthodes de quantification utilisées lors du projet. ....224

**Tableau 17.** – Comparaison des taux moyens d'utilisation des antimicrobiens en fonction de différents indicateurs (DCDBovCA, grammes et DDDbovCA par 100 vache-années) par voie d'administration, par classe et par catégorie d'importance selon Santé Canada et l'Organisation mondiale de la Santé, estimés par des modèles de régression binomiale négative à partir des données de « *garbage can audit* » de 101 fermes laitières du Québec. ....229

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> – Agents antimicrobiens identifiés au Canada avec au moins une homologation pour les bovins et répartis selon la catégorisation de l’Organisation mondiale de la Santé (OMS). .....	63
<b>Figure 2.</b> – Agents antimicrobiens identifiés au Canada avec au moins une homologation pour les bovins et répartis selon la catégorisation de l’Organisation mondiale de la santé animale (OIE). .....	65
<b>Figure 3.</b> – Agents antimicrobiens identifiés au Canada avec au moins une homologation pour les bovins et répartis selon la catégorisation de Santé Canada.....	70
<b>Figure 4.</b> – Classes d’antimicrobiens identifiées au Canada avec au moins une homologation pour les bovins et répartis selon les catégorisations de l’Organisation mondiale de la Santé (OMS), de l’Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et de Santé Canada. ....	72
<b>Figure 5.</b> – Flow chart illustrating workflow for proposing DDDbovCA and DCDBovCA values for antimicrobial agents used for cattle in Canada. ....	93
<b>Figure 6.</b> – Flowchart depicting the recruitment of participants for a study on antimicrobial usage on 101 dairy farms in Quebec, Canada.....	128
<b>Figure 7.</b> – Box plots illustrating the incidence rate of common diseases (number of cases/100 animal at risk-years) by group age for the 101 participating dairy farms in Quebec, Canada. ....	130
<b>Figure 8.</b> – Distribution of 101 dairy farms in Quebec, Canada, according to their total rate of antimicrobial usage. ....	133
<b>Figure 9.</b> – Description of antimicrobial usage from garbage can audits on 101 dairy farms in Quebec, Canada. ....	134
<b>Figure 10.</b> – Distribution of the total antimicrobial usage rate (from products other than medicated feed) in Canadian Defined Course Doses for cattle (DCDBovCA)/100 cow-years, quantified using four different methods from 101 Québec dairy farms. ....	161
<b>Figure 11.</b> – Concordance plots (concordance correlation coefficient plots) and Bland–Altman plots showing agreement in quantification of the total usage rate of antimicrobial agents in products other than medicated feed (in DCDBovCA/100 cow-years) between a garbage can audit	

(REF method) and alternative methods using veterinary invoices (VET method), a governmental database (GOV method), and farm treatment records (FARM method). .....164

**Figure 12.** – Distribution of total usage rates of antimicrobials in feed (in kg/100 cow-years and in DCDBovCA/100 cow-years) calculated for 101 dairy farms from Québec, Canada, using three quantification methods: invoices from feed mills (REF method), veterinary prescriptions (VET method), and in-person interviews of dairy producers (FARM method). .....194

**Figure 13.** – Concordance Correlation Coefficient plots showing strength of association for quantification of total usage rate of antimicrobials (in kilograms /100 cow-years) between the reference method REF and methods VET or FARM. Bland–Altman plots showing agreement in quantification of total usage rate of antimicrobials (in kilograms /100 cow-years) between the reference method REF and methods VET or FARM. ....196

**Figure 14.** – Nuage de point représentant les taux d’utilisation moyens en DCDBovCA/100 vache-années (axe des abscisses) et en grammes/100 vache-années (axe des ordonnées) pour les voies d’administration, les catégories selon l’Organisation mondiale de la Santé et Santé Canada, et les classes d’antimicrobiens. ....231

# Liste des sigles et abréviations

## SIGLES

**AMVPQ** : Association des médecins vétérinaires praticiens du Québec

**ASPC / PHAC** : Agence de la Santé Publique du Canada / *Public Health Agency of Canada*

**ATCvet** : *Anatomical Therapeutic Chemical classification system for veterinary medicinal products*

**CDC** : Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (États-Unis) / *Centers for Disease Control and Prevention (United States)*

**CDMV** : Centre de Distribution des Médicaments Vétérinaires

**CIA** : Antimicrobiens d'importance critique en médecine humaine (OMS) / *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine (WHO)*

**CMI / MIC** : Concentration minimale inhibitrice / *Minimum inhibitory concentration*

**DCDbovCA** : Doses définies de traitement canadiennes pour la quantification de l'utilisation des antimicrobiens pour les bovins / *Canadian defined course doses for quantification of antimicrobial usage in cattle*

**DDDbovCA** : Doses définies journalières canadiennes pour la quantification des antimicrobiens pour les bovins / *Canadian defined daily doses for quantification of antimicrobial usage in cattle*

**DCDvet** : Doses définies de traitement vétérinaires (EMA) / *Defined course doses for animals (EMA)*

**DDDvet** : Doses définies journalières vétérinaires (EMA) / *Defined daily doses for animals (EMA)*

**DDDvetCA** : Doses définies journalières vétérinaires canadiennes (PICRA) / *Canadian defined daily doses for animals (CIPARS)*

**DIN** : Identification numérique de drogue (Santé Canada) / *Drug Identification Number* (Health Canada)

**EMA** : Agence Européenne des Médicaments / *European Medicines Agency*

**ESVAC** : *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (project)*

**FAO** : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture / *Food and Agriculture Organization of the United Nations*

**FMV** : Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal

**GCA** : *Garbage Can Audit* (méthode de quantification de l'utilisation des antimicrobiens à l'aide d'une poubelle de récupération)

**HPCIA** : Antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine les plus prioritaires (OMS) / *Highest Priority Critically Important Antimicrobials for Human Medicine (WHO)*

**INSPQ** : Institut National de Santé Publique du Québec

**MAPAQ** : Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec

**OIE** : Organisation mondiale de la santé animale / *World Organisation for Animal Health*

**OMS / WHO** : Organisation mondiale de la Santé / *World Health Organization*

**PCU** : *Population Correction Unit* (European Medicines Agency)

**PICRA / CIPARS** : Programme Intégré Canadien de Surveillance de la Résistance aux Antimicrobiens / *Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance*

**RAM / AMR** : Résistance aux antimicrobiens / *Antimicrobial resistance*

**SCSRA / CARSS** : Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens / *Canadian Antimicrobial Resistance Surveillance System*

**UAM / AMU** : Utilisation des antimicrobiens / *Antimicrobial usage*

**UNEP** : Programme des Nations Unies pour l'environnement / *UN Environment Programme*

## ABRÉVIATIONS

**g, mg, kg** : gramme(s), milligramme(s), kilogramme(s)

**IM** : par voie intramusculaire

**IV** : par voie intraveineuse

**mL, L** : millilitre(s), litre(s)

**PO** : par voie orale (*per os*)

**q24h, q48h** : répété après 24 heures, répété après 48 heures

**SID, BID, TID, QID** : une fois par jour, deux fois par jour, trois fois par jour, quatre fois par jour

*Je dédie fièrement cette thèse à ma famille et à mes amis du Québec, de la France et d'ailleurs !*

*À mes parents Annie et Patrick,*

*À mes sœurs Corinne, Catherine et Marianne, à mon frère Jean,*

*À Zélia,*

*À Marie-Ève,*

*« Ce qui compte ne peut pas toujours être compté,  
et ce qui peut être compté ne compte pas forcément. »*

*(Albert Einstein)*



## Remerciements

Je remercie chaleureusement mon directeur de recherche, Dr Simon Dufour, pour m'avoir guidée et encouragée à chaque étape de ce projet. Merci pour la haute qualité de ton enseignement, ta disponibilité et les discussions passionnantes et passionnées autour d'un capuccino et d'une viennoiserie (pré-covid !). Je remercie mon co-directeur, Dr David Francoz, qui m'a embarquée dans le bateau de l'AMU-AMR un beau jour de 2015. Merci pour ta confiance, ton soutien à travers les défis des dernières années, et tes conseils toujours avisés. Je remercie ma co-directrice, Dre Marie Archambault, pour ses encouragements et son grain de sel de microbiologiste (si important !) dans mon projet. Mention spéciale à mes proches collaborateurs : Dr Jean-Philippe Roy pour avoir enrichi les réflexions sur le projet de son expérience, Dr Jonathan Massé pour la merveilleuse collaboration dans la collecte des données et pour les fous rires sur les routes du Québec ou avec la bande dessinées *Aventures extrANTIBIOrdinaires*, Dre Marie-Ève Paradis pour le partenariat important avec l'Association des médecins vétérinaires praticiens du Québec. Je remercie également l'ensemble des personnes impliquées dans ce projet depuis ses débuts !

Je remercie les Drs André Ravel et Jean-Philippe Roy, membres de mon comité conseil, et les Drs Martine Boulianne, Cécile Aenishaenslin et Raphaël Guatteo, qui me font l'honneur d'être membres de mon jury de thèse.

Je remercie chaleureusement les producteurs de lait du Québec, et en particulier les 101 producteurs qui ont accepté de participer au projet. J'ai rencontré 101 personnalités des plus attachantes et surprenantes, et découvert 101 places au Québec (à travers les 4 saisons) qui resteront marquées dans ma mémoire ! Je remercie les vétérinaires, confrères et consœurs, qui ont accepté de partager leurs données de prescription et ont répondu en grand nombre aux questionnaires ! Je remercie également les gérants des meuneries impliquées dans le projet pour leur diligence à participer à cette étude.

Je remercie également les organismes qui m'ont octroyé une bourse d'étude dans le cadre de ce projet : le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, CRSNG (Bourse

d'études supérieures du Canada Alexander-Graham-Bell-doctorat BESC D, No CGSD2 – 518906 – 2018), le Fonds de recherche du Québec Nature et technologies, FRQNT (Bourse de doctorat en recherche B2X, No 260280, octroi refusé), le programme CRSNG FONCER en qualité du lait / CREATE in milk quality (Bourse d'étude pour les étudiants au doctorat et concours échanges interdisciplinaires au national et à l'international), le regroupement FRQNT Op+lait pour un lait de qualité optimale (complément de bourse pour un étudiant aux cycles supérieurs et bourse de congrès à l'international), les Études supérieures et postdoctorales de l'Université de Montréal (bourse d'excellence d'admission au doctorat, bourse d'excellence de 2<sup>e</sup> année de doctorat, bourse de fin d'études doctorales, bourse de rédaction au doctorat, bourse d'excellence « J.A. DeSève »). Merci pour votre soutien et votre générosité !

Ces travaux ont été réalisés grâce à une aide financière du Programme Innov'Action agroalimentaire, un programme issu de l'accord Cultivons l'avenir 2 conclu entre le ministre de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec, et Agriculture et Agroalimentaire Canada (projet No IA115330, Évaluation des pratiques d'utilisation des agents antimicrobiens par les médecins vétérinaires et les producteurs de bovins laitiers du Québec, équipe constituée de David Francoz, Simon Dufour, Jean-Philippe Roy, Marie Archambault, Soulyvane Nguon, Marie-Ève Paradis et Vincent Wellemans).

## Avant-propos

En 2015, je travaillais comme clinicienne à l'Hôpital des animaux de la ferme du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de la Faculté de médecine vétérinaire (**FMV**) de l'Université de Montréal. Je me souviens de plusieurs patients (veaux et vaches) présentés pour des infections incurables ou difficiles à traiter : septicémies à *Escherichia coli*, pneumonies à *Mannheimia haemolytica*, mammites à *Klebsiella pneumoniae*, entérites à *Salmonella* spp pour n'en citer que quelques-unes. Le point commun entre ces infections ? Souvent plusieurs traitements antibiotiques reçus avant la prise d'un échantillon pour culture bactériologique et antibiogramme, et l'identification de bactéries présentant régulièrement un profil de résistance à plusieurs antibiotiques. Diagnostic final ? Infection à une bactérie multi-résistante.

À cette époque, l'Organisation mondiale de la Santé (**OMS**) publiait son plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens (**RAM**) [1]. Je découvrais l'état d'urgence absolu de changer nos pratiques d'utilisation des antibiotiques et l'importance du concept « Une seule santé » pour préserver non seulement la santé humaine, mais aussi celle des animaux et des écosystèmes. En 2014, une figure publiée dans « *The Review on Antimicrobial Resistance, Chaired by Jim O'Neill* » [2] illustre que d'ici 2050, le nombre de décès humains causés par la RAM dépasserait le nombre de décès du cancer... Les prévisions faisaient froid dans le dos.

C'est aussi en 2015 qu'une équipe de chercheurs composée de David Francoz (FMV), Simon Dufour (FMV), Jean-Philippe Roy (FMV), Marie Archambault (FMV), Soulyvane Nguon (Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec, **MAPAQ**), Marie-Ève Paradis (Association des médecins vétérinaires praticiens du Québec, **AMVPQ**) et Vincent Wellemans (FMV) recevait une subvention pour la réalisation du projet « Évaluation des pratiques d'utilisation des agents antimicrobiens par les médecins vétérinaires et les producteurs de bovins laitiers du Québec » à travers le programme Innov'Action Agroalimentaire 2013-2018, mis en œuvre dans le cadre de l'Entente Canada-Québec Cultivons l'avenir 2. C'est ainsi que cette thèse en épidémiologie a commencé : en rejoignant une équipe qui cherchait à faire sa part dans la lutte contre l'antibiorésistance !

L'évaluation de l'utilisation des antimicrobiens (**UAM**) dans les fermes laitières québécoises implique différents aspects et pose plusieurs questions :

- Quelles quantités sont utilisées ? Quels types d'antimicrobiens sont utilisés (classe, voie d'administration, catégorie basée sur l'importance en médecine humaine) ?
- Dans quelles situations les producteurs de lait ou les médecins vétérinaires choisissent d'utiliser un antimicrobien ? Un agent pathogène est-il toujours identifié pour justifier une utilisation ? Quels critères sont utilisés pour le choix de l'antimicrobien ? Quels facteurs influencent l'UAM ?
- Certaines pratiques pourraient-elles être améliorées ? Peut-on réduire l'UAM, et en particulier l'utilisation des antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine ?
- Pour suivre l'évolution de l'UAM dans le temps, est-il possible d'identifier et de valider un système de surveillance qui quantifierait en temps réel l'UAM à différents niveaux (ferme, vétérinaire, région, province) et permettrait donc la production de rapports de *benchmarking* ?

Dans cette thèse, l'emphase est mise sur la quantification de l'UAM, la description des antimicrobiens utilisés et la proposition d'un système de surveillance de l'UAM dans les fermes laitières québécoises. Des projets sont en cours pour décrire (quantitativement et qualitativement) les pratiques d'utilisation des antimicrobiens par les producteurs de lait et les médecins vétérinaires praticiens du Québec (une partie de ces résultats sera discutée).

## Références

1. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. World Health Organization 2015, ISBN 978 92 4 150976 3.
2. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. UK Government and Wellcome Trust 2014.

# Chapitre 1 – Revue de littérature

Les objectifs de ce chapitre sont de :

- (Paragraphe 1) Rappeler quelques définitions importantes (portant parfois à confusion) en rapport avec l'utilisation des antimicrobiens (**UAM**),
- (Paragraphe 2) Expliquer la nécessité et l'importance de quantifier et surveiller l'UAM,
- (Paragraphe 3) Présenter et analyser de façon critique les différentes méthodes de quantification de l'UAM décrites dans la littérature,
- (Paragraphe 4) Présenter différentes catégorisations des antimicrobiens pour les antimicrobiens disponibles au Canada pour le traitement des bovins,
- (Paragraphe 5) Résumer les systèmes de surveillance de l'UAM et de la résistance aux antimicrobiens (**RAM**) existant actuellement au Canada (et en particulier au Québec), et décrire le contexte de l'UAM chez les bovins laitiers au Québec et au Canada.

## 1. Définitions importantes en rapport avec l'utilisation des antimicrobiens

Ce premier paragraphe explicite la différence entre antibiotique et antimicrobien, puis entre antibactérien, antifongique et antiprotozoaire. Les définitions de dose, dosage et posologie seront précisées. Les différents usages des antimicrobiens en médecine vétérinaire (en particulier en pratique des bovins laitiers) seront rappelés, ainsi que les définitions de surveillance et de gouvernance relative à l'UAM.

### 1.1. Antibiotiques et antimicrobiens

Antibiotique et antimicrobien sont souvent utilisés comme des synonymes. Cependant, ils n'ont pas tout à fait la même définition. Selon la cinquième édition de « *Antimicrobial Therapy in*

*Veterinary Medicine* », un **antibiotique** est une substance de faible poids moléculaire produite par un microorganisme et qui, à faible concentration, tue ou inhibe la croissance d'autres microorganismes [1]. La définition pour un **antimicrobien** est plus large et inclut toute substance (naturelle, semi-synthétique ou synthétique) qui tue ou inhibe la croissance de microorganismes en causant peu à pas de dommages à l'hôte.

L'Organisation mondiale de la santé animale (**OIE**) fournit également une définition pour « agent antimicrobien » dans le glossaire du Code sanitaire pour les animaux terrestres [2]. Un agent antimicrobien désigne une substance naturelle, semi-synthétique ou synthétique qui, aux concentrations pouvant être atteintes *in vivo*, exerce une activité antimicrobienne (c'est-à-dire qui détruit les micro-organismes ou en inhibe la croissance). Les anthelminthiques et les substances classées dans la catégorie des désinfectants ou des antiseptiques sont exclus du champ d'application de la présente définition.

La plupart des antibiotiques (comme la pénicilline) sont maintenant fabriqués par biosynthèse. D'après les définitions, il convient donc d'employer le terme « antimicrobien » (ou agent antimicrobien) et non « antibiotique » pour parler des substances utilisées en médecine vétérinaire pour le traitement des infections causées par des microorganismes.

À titre d'information, on trouve parfois des variations pour ces définitions : le gouvernement canadien [3] et d'autres auteurs [4] définissent les **antimicrobiens** comme des substances naturelles ou synthétiques capables de tuer des microorganismes ou d'empêcher leur croissance. Les **antibiotiques** sont un type d'antimicrobiens utilisés pour traiter les infections causées par des bactéries. Ces dernières définitions ne seront pas utilisées comme références pour cette thèse.

## **1.2. Antibactériens, antifongiques et antiprotozoaires**

Les microorganismes (ou microbes au sens large) visés par les antimicrobiens peuvent être des bactéries, des micromycètes, ou encore des protozoaires (organismes unicellulaires eucaryotes). Au sein des antimicrobiens, on peut donc différencier des agents **antibactériens**, **antifongiques** ou **antiprotozoaires**, correspondant à des substances pouvant traiter respectivement des

infections bactériennes, des mycoses ou des protozooses. Les **virus** ne sont pas des microorganismes, et les agents antiviraux ne sont donc pas considérés comme des antimicrobiens.

En utilisant l'outil de recherche de Santé Canada disponible en ligne « *Drug Product Database online query* », il est possible de faire l'inventaire méthodique des produits vétérinaires commercialisés au Canada [5], à partir de mots-clés (ingrédients actifs contenus dans le produit par exemple).

Les **agents antibactériens** présents au Canada dans des produits vétérinaires homologués pour les bovins sont l'objet de cette thèse et sont décrits au paragraphe 4 de la revue de littérature (les différentes catégorisations des antimicrobiens).

Des exemples d'**antifongiques** présents au Canada dans des produits vétérinaires sont : le nitrate de **miconazole** (Surolan<sup>®</sup>, Otizole<sup>®</sup>, Micoderm<sup>®</sup>, Dermcare Malaseb<sup>®</sup>), l'**itraconazole** (Itrafungol<sup>®</sup>) et la **terbinafine** (Osurnia<sup>®</sup>, Claro<sup>®</sup>). Ces produits sont homologués pour les chiens et/ou les chats uniquement. Aucun antifongique n'est actuellement homologué pour les animaux de consommation au Canada.

Des exemples d'**antiprotozoaires** présents au Canada dans des produits vétérinaires et homologués pour les bovins sont : l'**amprolium** (AmproMed<sup>®</sup>, Amprol<sup>®</sup>), l'**halofuginone** (Halocur<sup>®</sup>, Halagon<sup>®</sup>), le **toltrazuril** (Baycox<sup>®</sup>), le **décoquinate** (Deccox<sup>®</sup>) et des **ionophores** (monensin, lasalocide, salinomycine). L'**amprolium** et le **décoquinate** sont utilisés pour aider à prévenir ou traiter des coccidioses causées par *Eimeria bovis* et *Eimeria zuernii* chez les veaux. Le **toltrazuril** est utilisé pour la prévention des signes cliniques de coccidiose et la réduction de l'excrétion de coccidies chez les veaux dans des élevages présentant des antécédents confirmés de coccidiose causée par *Eimeria bovis* ou *Eimeria zuernii*. L'**halofuginone** est indiquée pour aider à réduire les signes cliniques de cryptosporidiose causée par *Cryptosporidium parvum* chez les veaux nouveau-nés. Parmi les ionophores, le **lasalocide** et le **monensin** ont des indications comme antiprotozoaires et sont indiqués pour aider à prévenir la coccidiose causée par *Eimeria bovis* ou *Eimeria zuernii* chez les bovins. La **salinomycine** est un ionophore homologué pour les bovins au Canada mais sans indication contre la coccidiose. Il est à noter que certains

sulfonamides (notamment la sulfaméthazine) vendus en solution pour administration orale sont homologués pour la prévention de la coccidiose chez les veaux. Cependant, les sulfonamides sont catégorisés dans les antibactériens et non dans les antiprotozoaires.

### 1.3. Dosage, dose et posologie

Dose et dosage sont parfois utilisés comme des synonymes. La **dose** correspond à la quantité totale administrée à un moment précis à un patient. Le **dosage** correspond à la quantité administrée par kilogramme de poids vif [6]. La **posologie** indique la quantité administrée, mais aussi la fréquence, la voie d'administration, et la durée du traitement.

Prenons l'exemple d'un bovin de 150 kg qui recevrait deux injections par voie intramusculaire, à 48 heures d'intervalle, de 10 mL de Nuflor® (300 mg de florfénicol par mL) :

- La **dose** pour chaque administration est de 10 mL de Nuflor® (ou 3 grammes de florfénicol).
- Le **dosage** pour chaque administration est de 3 mL de Nuflor® par 45 kg de poids vif (ou 20 mg de florfénicol par kg de poids vif).
- La **posologie** est de deux injections (durée du traitement) par voie intramusculaire (voie d'administration) q48h (fréquence) à 20 mg/kg par injection (quantité administrée par injection).

Le terme français « posologie » se traduit en anglais par « *dosage* » ou « *dosage regimen* » ce qui prête un peu de confusion. En anglais, « *dose* » est la quantité administrée par jour ou par traitement, et elle peut être indiquée en unités par administration ou en mg par kg. Par exemple, les DDDvet (*defined daily doses for animals*) et DCDvet (*defined course doses for animals*) sont établies en mg/kg pour les produits injectables et oraux [7].



## 1.4. Usages possibles des antimicrobiens

Les antimicrobiens sont utilisés à la fois en médecine humaine, en médecine vétérinaire et, dans une moindre mesure, en agriculture (pour contrôler certaines maladies bactériennes sur les cultures, les plantes ou les fruits) [8]. L'utilisation en agriculture représenterait moins de 1% de l'utilisation totale des antimicrobiens mais les inquiétudes sont réelles (résidus présents sur les produits consommés à l'échelle de la planète, tels le riz et les fruits). Les réglementations varient d'un pays à l'autre. Selon une publication de 2020 du Programme Intégré Canadien de Surveillance de la Résistance aux Antimicrobiens (**PICRA**), 78% des antimicrobiens distribués ou vendus en 2018 étaient destinés aux animaux d'élevage, 21% aux humains, 1% aux animaux de compagnie et moins de 1% aux cultures [9]. Les estimés sont basés sur les ventes brutes de principes actifs (kg vendus par secteur d'activité).

En médecine vétérinaire, les antimicrobiens sont utilisés dans différents contextes [10] :

- Usage **thérapeutique** (ou **curatif**) pour traiter une maladie causée par un (ou plusieurs) microorganisme(s), dont le diagnostic est basé sur les signes cliniques de l'animal ou des examens complémentaires permettant de mettre en évidence les agents pathogènes en cause.
- Usage **prophylactique** (ou **préventif**) pour prévenir une maladie qui n'est pas présente mais qui pourrait survenir chez un animal ou un groupe d'animaux.
- Usage **métaphylactique** (contrôle d'une maladie infectieuse) pour prévenir une maladie chez un animal (ou un groupe d'animaux) qui est (ou a été) en contact avec au moins un animal confirmé malade. L'animal traité dans le cadre d'une métaphylaxie ne présente pas de signes cliniques de la maladie (mais il peut être infecté de manière subclinique ou en phase d'incubation de la maladie). La métaphylaxie a pour but de limiter la diffusion de la maladie aux individus non cliniques d'un groupe après la détection d'animaux malades au sein de ce groupe.
- Usage comme **promoteur de croissance** ou pour améliorer l'efficacité alimentaire des animaux destinés à la consommation (en général à des doses sous-thérapeutiques).

## 1.5. Quantification, surveillance et gouvernance relative aux antimicrobiens

La **quantification** de l'UAM et de la RAM réfère au fait de mesurer dans une population donnée, de façon ponctuelle ou en continu, le niveau d'UAM et le niveau de RAM parmi les microorganismes identifiés dans cette population (en déterminant la proportion de bactéries résistantes ou en détectant des gènes de résistance, par exemple). La quantification n'a pas nécessairement pour objectif de corrélérer une utilisation en particulier avec un niveau de résistance. En revanche, lorsque la quantification de l'UAM est faite de façon concomitante avec la quantification de la RAM à partir d'une même population, alors il est possible d'analyser les deux éléments de façon temporelle et spatiale afin de mettre en évidence d'éventuelles associations. Ces études sont les plus difficiles à mener mais sont les plus intéressantes pour déterminer les pratiques à risque ou les utilisations non judicieuses menant à un risque accru de développement d'antibiorésistance.

La **surveillance** ne se limite pas à la mesure en continu d'un indicateur (la collecte de données sur l'UAM et la RAM est un élément essentiel à une surveillance efficace, mais pas le seul). La définition de « surveillance épidémiologique » communément utilisée est celle établie par les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (**CDC**) aux États-Unis en 1986 [11] : *“Public Health Surveillance is defined as the ongoing, systemic collection, analysis, and interpretation of health-related data essential to planning, implementation, and evaluation of public health practice, closely integrated with the timely dissemination of these data to those responsible for prevention and control”*. La surveillance a donc plusieurs volets : (1) recueillir, analyser et interpréter des données de façon standardisée, continue ou régulière, (2) évaluer les données dans un contexte épidémiologique (données démographiques, caractéristiques d'une région ou d'un pays) et mettre en place des seuils d'alerte, (3) informer les décideurs et parties prenantes afin que des actions soient entreprises pour protéger la population (santé publique). Selon Dre Lynora Saxinger (présidente du comité sur la résistance aux antimicrobiens et leur gestion en 2014, Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada), « la surveillance, c'est s'informer avant d'agir » [12]. La surveillance de l'UAM et de la RAM implique l'analyse de résultats de quantification en rapport avec des données démographiques (densité de population,

nombre d'hospitalisations, âge moyen de la population, ...), des données environnementales et des données d'incidence de maladies infectieuses. Les résultats obtenus peuvent mettre en lumière des pratiques à risque ou des populations où le seuil d'UAM ou de RAM est élevé. Des décisions orientées peuvent ensuite être prises pour diminuer certaines utilisations non judicieuses des antimicrobiens et limiter le risque de développement de la RAM.

En 2006, Neil Fishman publiait un article [13] intitulé « **Antimicrobial Stewardship** » (dont la traduction française est **antibiogouvernance** ou gouvernance relative aux antimicrobiens). D'après cet article, l'utilisation d'antibiotiques serait inappropriée dans 50% des cas aux États-Unis (en médecine humaine). Cette utilisation non judicieuse entraînerait une pression de sélection de bactéries résistances qui pourrait donc être évitée. En 2012, plusieurs organisations médicales américaines (projet mené par Neil Fishman à nouveau) publient un énoncé de politique sur l'antibiogouvernance. D'après cet énoncé [14], l'antibiogouvernance est définie comme une **série d'interventions coordonnées visant à améliorer et à mesurer l'utilisation appropriée (judicieuse) des agents antimicrobiens en favorisant la sélection d'un traitement antimicrobien optimal (choix de l'antimicrobien, dosage, durée du traitement, voie d'administration)**. L'objectif de l'antibiogouvernance est d'atteindre les meilleurs résultats cliniques liés à l'utilisation d'antimicrobiens tout en minimisant la toxicité et autres effets adverses et en limitant la pression de sélection sur les populations bactériennes (pression de sélection qui conduit à l'émergence de souches résistantes). L'antibiogouvernance permet aussi de réduire les coûts excessifs liés à une utilisation sous-optimale des antimicrobiens. À noter que cette définition est également reprise par le Comité d'experts sur la résistances aux antibiotiques (Institut National de Santé Publique du Québec, **INSPQ**) qui publiait en 2017 la Proposition d'un plan de surveillance intégrée de la résistance aux antibiotiques [15].

Le mot « **gouvernance** » en français porte un peu à confusion puisque qu'il évoque la notion de pouvoir et de cadre décisionnel (impliquant des réglementations, des programmes de surveillance de l'UAM, ou encore des études comparatives entre utilisateurs). Cependant, l'antibiogouvernance ne se limite pas à cela. Dans la cinquième édition de « *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine* » [16], l'antibiogouvernance définit **l'ensemble des approches requises pour préserver l'efficacité des antimicrobiens et minimiser l'émergence de la résistance**. À titre

d'exemple, une utilisation prudente (ou judicieuse) repose sur 5 principes clés, les « 5 R » : **Responsabilité, Réduction, Raffinement** (utiliser le bon agent, au bon moment, à une posologie adéquate), **Remplacement** (utiliser une alternative au traitement antimicrobien si possible) et **Révision** (améliorer les pratiques d'utilisation au meilleur des connaissances) [17]. Chaque utilisateur est concerné (le prescripteur notamment, mais aussi le patient ou le client recevant la prescription). Selon Neil Fishman [13], la mise en place d'un programme d'antibiogouvernance permet d'améliorer les taux de guérison grâce à la sélection des patients à traiter puis de l'antibiotique approprié le cas échéant, et pourrait ainsi diminuer les échecs de traitement et réduire les coûts de traitement. Un tel programme d'antibiogouvernance s'applique aussi bien à la médecine humaine qu'à la médecine vétérinaire, et inclut notamment :

- la formation continue des médecins et médecins vétérinaires sur l'usage judicieux des antimicrobiens,
- un cadre réglementaire pour les médecins et médecins vétérinaires quant à la prescription des antimicrobiens,
- la sensibilisation des patients (médecine humaine) ou des clients (médecine vétérinaire) aux bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques (campagnes d'information telles que « Les antibiotiques, c'est pas automatique » menées par les pouvoirs publics et la Caisse nationale d'assurance maladie en France au début des années 2000s, ou plus récemment « Les antibiotiques sont précieux, utilisons-les mieux » dès 2018),
- le financement de projets de recherche pour une meilleure utilisation des antimicrobiens (par exemple, sur l'utilisation d'alternatives aux antimicrobiens).

## **2. Importance de la quantification et de la surveillance de l'utilisation des antimicrobiens**

Dans ce deuxième paragraphe, la problématique de l'UAM en rapport avec le développement de RAM sera décrite, puis les objectifs de la mesure de l'UAM en production animale seront énoncés. Les plans d'action développés par les organisations internationales et au Canada pour optimiser

l'UAM et contrer la RAM seront détaillés ainsi que les données actuelles sur la quantification et la surveillance de l'UAM en production bovine laitière.

## **2.1. Résistance aux antimicrobiens et problématique liée à l'utilisation des antimicrobiens en production animale**

La **résistance aux antimicrobiens** (RAM) se produit lorsque des microorganismes (des bactéries, par exemple) développent la capacité de résister aux antimicrobiens qui dans le passé étaient efficaces pour les tuer (définition de l'Organisation mondiale de la santé, [18]). La RAM peut apparaître spontanément dans le temps (mutation de gènes impliqués dans les processus physiologiques ou dans la structure cellulaire de la bactérie) mais elle est accélérée dans des conditions de stress pour la bactérie telle que la présence d'un antimicrobien [19]. L'apparition de RAM peut donc être limitée par une utilisation judicieuse des antimicrobiens [20] : décision raisonnée de la nécessité (ou non) d'utiliser un antimicrobien pour traiter la condition, choix de l'antimicrobien le cas échéant, et durée de l'antimicrobiothérapie. La plupart des antimicrobiens utilisés en médecine humaine sont également utilisés pour traiter les animaux. Les bactéries résistantes issues des humains ou des animaux se retrouvent dans l'environnement (eaux usées domestiques, déjections animales, etc.). Les voies de dissémination de la RAM sont nombreuses, par exemple par contact direct entre un individu porteur de bactéries résistantes et un autre individu (humain ou animal), par la consommation de produits d'origine animale (viande, lait, miel, œufs) ou issus de l'agriculture (céréales, légumes, fruits) contaminés par des bactéries résistantes [19]. Les bactéries résistantes qui sont intégrées dans un nouvel organisme ne causent pas toujours une infection. En revanche, elles peuvent résider dans l'intestin et disséminer leurs gènes de résistance à d'autres bactéries intestinales commensales. On parle de **pression de sélection** pour décrire l'influence exercée par certains facteurs sur la sélection naturelle d'un groupe de microorganismes sur un autre (définition du *Journal of Antimicrobial Agents*). Dans le cas de la RAM, l'UAM entraîne une pression de sélection en tuant les bactéries susceptibles (sensibles), permettant aux bactéries résistantes de survivre et de se multiplier. Le problème survient lorsqu'une infection se développe (par exemple, si la personne est immunodéprimée ou

si la bactérie résistante est hautement pathogène). Les antimicrobiens habituellement efficaces pour traiter cette infection ne permettent plus de tuer les bactéries résistantes. Un autre problème est la non-disponibilité de nouveaux antimicrobiens (aucune découverte récente de nouvelles classes d'antimicrobiens). Cela met en lumière l'importance de préserver les antimicrobiens disponibles (peu à pas d'alternatives de traitement contre certaines infections sévères). Pour cela, il est important d'éliminer les usages inappropriés et de limiter la dissémination de bactéries résistantes.

En 2014, **Jim O'Neill** présidait un comité d'expert mandaté par le gouvernement britannique et publiait une figure devenue populaire « *Deaths attributable to AMR every year compared to other major causes of death* » [21]. Cette figure illustre le nombre annuel de décès (humains) du tétanos (60 000), des accidents de la route (1,2 millions), de la rougeole (130 000), des diarrhées (1,4 millions), du diabète (1,5 millions), du choléra (120 000), du cancer (8,2 millions) et de la RAM (700 000). L'estimation des experts prévoit que le nombre de décès liés à la RAM sera de 10 millions en 2050 (dépassant ainsi la mortalité liée aux cancers). Au Canada, environ 26% des infections bactériennes sont actuellement résistantes aux antimicrobiens de première ligne et les infections bactériennes résistantes ont été responsables du décès de plus de 14 000 personnes en 2018 [22]. Dans un rapport récent au secrétaire général des Nations Unies, un groupe d'expert (*Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance*) reprend ces chiffres et indique l'état d'urgence absolu d'engager une démarche durable fondée sur la stratégie « Un monde, une santé » pour endiguer la RAM [23].

L'UAM chez les animaux de production peut conduire à la sélection de bactéries résistantes [19,24–26]. Certaines études montrent que l'utilisation **en prévention ou en métaphylaxie** entraîne une augmentation de la RAM sans gain pour la santé des individus traités [27]. De la même façon, l'usage des antimicrobiens comme **promoteurs de croissance** fait l'objet de nombreuses critiques [28] et des restrictions sont mises en place par de nombreux gouvernements.

La transmission de ces bactéries résistantes aux humains par le biais des aliments ou d'autres voies de dissémination est encore faiblement mise en évidence [29–35]. Cependant, pour réduire

ce risque (principe de précaution), l'OMS a publié en 2017 des **recommandations** concernant les différentes utilisations des antimicrobiens chez les animaux de rente [36] :

- Usage général (recommandation 1) : Réduction globale de toutes les classes d'antimicrobiens importants sur le plan médical
- Utilisation comme **promoteurs de croissance** (recommandation 2) : restriction complète de toutes les classes d'antimicrobiens importants sur le plan médical
- Utilisation à titre **préventif** (recommandation 3) : restriction complète de toutes les classes d'antimicrobiens importants sur le plan médical
- Utilisation en **métaphylaxie** (recommandation 4.a) : restriction complète des antimicrobiens d'importance critique en médecine humaine
- Utilisation à titre **curatif** (recommandation 4.b) : restriction complète des antimicrobiens d'importance critique les plus prioritaires en médecine humaine.

## **2.2. Objectifs généraux de la quantification (mesure) de l'utilisation des antimicrobiens en production animale**

Pour lutter contre la RAM, il faut avant tout comprendre comment les antimicrobiens sont utilisés, en médecine humaine, en médecine vétérinaire et en agriculture. La quantification de l'UAM est une étape importante pour déterminer si un type d'utilisation (quantité et nature des antimicrobiens utilisés) est associé à un risque accru d'antibiorésistance.

Selon Collineau et collaborateurs [37], la collecte de données permettant de quantifier l'UAM permet de répondre à quatre objectifs principaux :

- **Objectif 1. Suivre les tendances d'utilisation dans le temps.** La quantification et la surveillance de l'UAM permet de suivre l'évolution de l'utilisation (les changements) et de déterminer les pratiques à améliorer pour réduire l'apparition d'antibiorésistance. Ce suivi permet aussi de constater l'impact de nouvelles stratégies ou politiques (telles que des cibles de réduction à atteindre ou la mise en place de restrictions sur certaines utilisations). Des rapports sont produits par pays ou par ensemble de pays, habituellement

une fois par année, et les quantités d'antimicrobiens sont comparées d'années en années. Voici des exemples de régions qui produisent des rapports annuels à partir des données de vente d'antimicrobiens pour la médecine vétérinaire :

- En Europe, l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency, EMA*), via le projet **ESVAC** (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*), publie annuellement un rapport des ventes d'antimicrobiens utilisés en médecine vétérinaire et des tendances temporelles d'utilisation au fil des années par pays et par classe d'antimicrobiens. Le nombre de pays inclus dans le rapport augmente d'années en années (31 pays dans le onzième rapport de 2019-2020) [38].
  - Aux États-Unis, le *Center for Veterinary Medicine* de l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (*United States Food and Drug Administration*) publie également annuellement son rapport sur les antimicrobiens vendus ou distribués pour une utilisation chez les animaux de production (*Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals*) [39].
  - Depuis quelques années, l'**OIE** fournit un rapport annuel sur les agents antimicrobiens destinés à être utilisés chez les animaux. Dans le 5<sup>e</sup> rapport (2021), on apprend que 156 états membres de l'OIE (sur 182) fournissent des données sur l'UAM, que 70% des pays n'utilisent pas d'antimicrobiens comme promoteurs de croissance et que l'utilisation globale pour les animaux en 2017, ajustée par la biomasse animale, était de 108 mg/kg [40].
- **Objectif 2. Comparer l'utilisation entre différentes populations.** La comparaison peut se faire entre deux espèces animales, ou entre la médecine humaine et la médecine vétérinaire, ou encore entre deux pays ou deux régions.
  - **Objectif 3. Identifier les « pires » utilisateurs au sein d'une population.** Le fait de pointer les « mauvais élèves » (les individus ou groupes qui utilisent trop ou de façon non judicieuse les antimicrobiens par rapport à la moyenne ou la médiane de la population)



permet de promouvoir une meilleure utilisation auprès de ces groupes (notion de *benchmarking* ou étalonnage).

- **Objectif 4. Étudier les associations entre l’UAM et la RAM.** De plus en plus d’études établissent une association entre l’utilisation d’antimicrobiens (quantités, classes d’antimicrobiens) et le développement de résistance. Un exemple intéressant au Canada est celui de l’industrie de la volaille, qui a cessé l’usage préventif de ceftiofur dans les couvoirs en 2014 (décision prise en raison de la prévalence élevée d’*Escherichia coli* (*E. coli*) résistantes aux céphalosporines dans les poulets de chair et du risque pour la santé publique liée à la consommation de ces poulets). Dans les mois et années qui ont suivi, la résistance aux céphalosporines a considérablement diminuée dans les bactéries présentes dans le poulet de chair (à la ferme, à l’abattoir et à l’épicerie) et aussi chez les humains. Il est à noter dans cet exemple que le ceftiofur a parfois été remplacé par d’autres antimicrobiens (comme la lincomycine-spectinomycine) et que de nouveaux profils de résistance ont été détectés chez les *E. coli* (multi-résistance aux aminoglycosides, aux inhibiteurs de folate, aux phénicols et aux tétracycline notamment) [41].

### **2.3. Plans d’action développés par les organisations internationales et au Canada pour optimiser l’utilisation des antimicrobiens et contrer la résistance aux antimicrobiens**

2.3.1. Plans d’action de l’Alliance tripartite regroupant l’Organisation mondiale de la santé (OMS), l’Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l’Organisation des Nations unies pour l’alimentation et l’agriculture (FAO)

L’OMS, l’OIE et l’Organisation des Nations unies pour l’alimentation et l’agriculture (**FAO**) se sont regroupées il y a une dizaine d’années sous le nom d’**Alliance tripartite** afin de concerter leurs actions dans une approche « Une Seule Santé » [42]. Les trois organisations collaborent au sein de cette alliance sur des projets qui concernent (de façon entrecroisée) la santé humaine, la santé animale et l’environnement. En 2011, trois domaines d’importance prioritaire ont été identifiés :

la résistance aux antimicrobiens, la rage et l'influenza zoonotique [43]. La RAM a donc été établie comme une menace mondiale nécessitant une action concertée rapide et prioritaire. Depuis mars 2022, un quatrième acteur s'est joint à l'Alliance pour former une Alliance quadripartite : le Programme des Nations unies pour l'environnement (**UNEP**). La RAM reste une priorité au sein de cette nouvelle alliance centrée sur l'approche « Une seule santé ».

L'**OMS** a proposé en 2015 un « Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens » [44]. Ce plan a été adopté par tous les pays au sein de l'OMS mais aussi par l'OIE et la FAO. Il a ensuite été approuvé par les Chefs d'État lors de l'Assemblée générale des Nations Unies en septembre 2016 [45]. Un des cinq objectifs prévoit la surveillance de l'UAM et de la RAM (Objectif 4 « Optimiser l'usage des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale »). Dans le plan, il est indiqué que les données sur l'AMU sont disponibles dans de nombreux pays à revenu élevé ou intermédiaire (mais pas forcément intégrées dans un système de surveillance), mais que les données concernant les pays à faible revenu sont souvent manquantes.

L'**OIE** a publié en 2016 « *La stratégie de l'OIE sur la résistance aux agents antimicrobiens et leur utilisation prudente* » [46] qui définit trois objectifs :

- Objectif 1. Améliorer la sensibilisation et la compréhension des risques de la résistance aux antimicrobiens.
- Objectifs 2. Renforcer les connaissances au sujet de la résistance aux antimicrobiens par la surveillance et la recherche.
- Objectif 3. Encourager la bonne gouvernance et le renforcement des capacités.

La collecte et l'analyse de données sur l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux de rente, et l'élaboration et la mise en œuvre de systèmes de surveillance et de suivi visant à détecter et signaler l'usage d'agents antimicrobiens, font partie de l'objectif 2 de la stratégie de l'OIE. La stratégie vise également à créer et maintenir une **base de données mondiale** sur l'usage des agents antimicrobiens chez l'animal, reliée au Système Mondial d'Information Zoosanitaire de l'OIE (OIE-WAHIS, en anglais *OIE-World Animal Health Information System*).

La **FAO** a publié en 2016 le « *Plan d'action de la FAO contre la résistance aux antimicrobiens, 2016-2020* » [47] et en 2021 le « *Plan d'action de la FAO contre la résistance aux antimicrobiens (2021-2025)* » [48]. En 2016, quatre domaines prioritaires (objectifs) ont été définis :

- Domaine prioritaire 1. Mieux sensibiliser au problème de la résistance aux antimicrobiens et aux menaces connexes.
- Domaine prioritaire 2. Renforcer les capacités en matière de surveillance et de suivi de la résistance aux antimicrobiens et de l'utilisation d'agents antimicrobiens dans le secteur de l'alimentation et de l'agriculture.
- Domaine prioritaire 3. Renforcer la gouvernance relative à l'utilisation d'agents antimicrobiens et à la résistance aux antimicrobiens dans le secteur de l'alimentation et de l'agriculture.
- Domaine prioritaire 4. Promouvoir de bonnes pratiques au sein des systèmes alimentaires et agricoles ainsi qu'une utilisation prudente des agents antimicrobiens.

Au sein du domaine prioritaire 2, la collecte d'information sur l'utilisation des antimicrobiens en agriculture, ainsi que la mise en place de systèmes de surveillance/suivi (en collaboration avec l'OIE) sont identifiées comme des actions prioritaires.

### 2.3.2. Plans d'action au Canada

Au Canada, un **cadre d'action fédéral** sur la résistance et le recours aux antimicrobiens au Canada a été publié en 2014 [49,50]. Dans ce document, on apprend le rôle des différentes institutions gouvernementales dans la lutte contre l'antibiorésistance : l'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada, l'Agence canadienne d'inspection des aliments, les Instituts de recherche en santé du Canada, et Agriculture et Agroalimentaire Canada. La surveillance de l'UAM et de la RAM est énoncée comme faisant partie des mesures prioritaires à entreprendre.

En 2017, le gouvernement du Canada publie un **cadre d'action pancanadien** pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens et optimiser leur utilisation [3]. Ce document a été conçu pour soutenir la mise en œuvre du plan d'action mondial sur la RAM de l'OMS et comporte quatre

éléments : **la surveillance, la prévention et le contrôle des infections, l'intendance, et la recherche et l'innovation.** La présente thèse de doctorat s'inscrit dans l'élément 1 de surveillance : « Des systèmes de surveillance solides et intégrés sont nécessaires pour dresser un tableau de la RAM et de l'UAM au Canada. Les systèmes de surveillance jouent un rôle essentiel dans la détection, le suivi et la surveillance des organismes émergents et réémergents, des infections pharmacorésistantes et de l'UAM chez les humains et les animaux. ».

L'**Association canadienne des médecins vétérinaires** a également publié un cadre de travail pancanadien concernant la surveillance vétérinaire de l'UAM [51]. Le document a pour objectif de fournir un modèle de normes professionnelles aux fins d'utilisation par les organismes provinciaux et territoriaux de réglementation de la médecine vétérinaire du Canada (les Ordres) lors de l'élaboration de leurs propres règlements, lignes directrices ou règlements administratifs relativement aux responsabilités professionnelles des médecins vétérinaires lors de la surveillance de l'UAM dans toutes les circonstances. Les normes professionnelles suggérées ont pour but de servir de modèle afin de donner lieu à la création de règlements uniformes à l'échelle du pays. Dans ce document, la surveillance vétérinaire est définie comme l'un des principaux éléments de l'antibiogouvernance et représente l'ensemble des mécanismes en vertu desquels les médecins vétérinaires, en se basant sur leur formation, leur expérience et leurs responsabilités, fournissent des conseils ou des directives afin d'assurer une utilisation et une distribution appropriées des antimicrobiens.

#### **2.4. Données actuelles sur la quantification et la surveillance de l'utilisation des antimicrobiens en production bovine laitière**

Au début du projet de recherche, plusieurs pays servaient de modèles de surveillance de l'UAM pour les animaux de production et en particulier dans les fermes bovines laitières. À titre d'exemples, on peut citer :

- **DANMAP** au Danemark depuis 1995 (programme intégré danois de surveillance et de recherche sur la résistance aux antimicrobiens). Annuellement, l'UAM est quantifiée pour

les secteurs humains et vétérinaires. Pour les animaux, les quantités sont rapportées en **DADD** (*Defined Animal Daily Doses*). On apprend dans le rapport de 2020 [52] que l'UAM a diminuée de 3,9 à 3,4 DADD/1000 animal-jours pour les bovins de plus d'un an, mais a augmentée de 5,5 à 8,7 DADD/1000 animal-jours pour les bovins de moins d'un an (dans la dernière décennie). En 2019, l'industrie bovine a volontairement banni l'utilisation des céphalosporines de 3<sup>e</sup> et de 4<sup>e</sup> générations et aucun usage n'a été répertorié en 2020. L'utilisation des fluoroquinolones est proche de zéro dans la dernière décennie. À noter que la surveillance de la RAM fait également partie du DANMAP.

- **UK-VARSS** au Royaume-Unis (*UK Veterinary Antibiotic Resistance and Sales Surveillance*) depuis 2013 (premier rapport annuel en 2014). Les données sur les antimicrobiens prescrits ou vendus sont fournies au *Veterinary Medicines Directorate* par production animale sur une base volontaire. Dans le rapport de 2019 [53], on apprend que 22,5 mg/kg d'antimicrobiens sont utilisés pour les bovins laitiers (stable entre 2017 et 2019). L'utilisation des antimicrobiens d'importance critique les plus prioritaires selon l'OMS a diminué (fluoroquinolones et céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations).
- **MARAN** aux Pays-Bas (*Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Usage in Animals in the Netherlands*) depuis 2002. Depuis 2012, les données issues du secteur humain (NethMap) ont été combinées avec les données issues du secteur vétérinaire (MARAN). Un rapport annuel NethMap/MARAN est publié. Aux Pays-Bas, les ventes d'antimicrobiens pour les animaux ont chuté de 70% entre 2009 et 2019.

En septembre 2019, un système de surveillance de l'UAM et de la RAM dans les fermes laitières canadiennes a débuté (*Canadian Dairy Network for Antimicrobial Stewardship and Resistance, CaDNetASR*) [54]. Ce programme comporte différents éléments : (1) un système de quantification de l'UAM au niveau de la ferme, (2) des questionnaires axés sur les facteurs de risque (administrés annuellement), et (3) des méthodes de détection de la RAM chez 3 bactéries entériques sentinelles (prélèvement d'échantillons fécaux dans les fermes). Au sein du CaDNetASR, 144 fermes laitières ont été recrutées au Canada. À partir de 2022, ces fermes seront utilisées comme fermes sentinelles dans le Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (**PICRA**).

Une publication récente (2020) propose un aperçu de l'ensemble des systèmes de surveillance de l'UAM existant actuellement au niveau de l'utilisateur (la ferme ou le vétérinaire) ou du fournisseur (le vétérinaire ou la meunerie) [55]. En mars 2020, 38 systèmes de surveillance de l'UAM (dont 13 rapportant l'UAM pour les bovins laitiers) étaient comptabilisés (au sein de 16 pays). Les systèmes ont été comparés dans cet article, indiquant des différences dans le type de données recueillies, les analyses réalisées et les résultats fournis dans les rapports, ainsi que la nécessité d'harmonisation des méthodes.

De plus, les systèmes de surveillance de l'UAM à la ferme sont répertoriés sur le site de l'**AACTING** (*Network on quantification of veterinary Antimicrobial usage at herd level and Analysis, CommunicaTion and benchmarkING to improve responsible usage*) [56] (dernière mise à jour en juin 2021). Pour chaque système identifié, les espèces animales concernées sont indiquées ainsi qu'une description générale de la surveillance réalisée, l'information sur le type de données recueillies, les analyses, le type de rapport et les objectifs en lien avec l'antibiogouvernance.

### **3. Méthodes pour quantifier l'utilisation des antimicrobiens**

Dans ce paragraphe, les méthodes existantes pour quantifier l'UAM seront décrites. Dans un premier temps, la distinction entre **utilisation réelle** et **utilisation anticipée** sera expliquée. Les différentes **méthodes de collecte de données de quantification** seront détaillées. Enfin, les **indices de mesure** décrits pour quantifier l'UAM seront passés en revue.

#### **3.1. Distinction entre utilisation réelle et utilisation anticipée (projetée)**

Pour rapporter une utilisation (quantité réelle d'antimicrobiens utilisés), il faut avoir accès à l'information sur les traitements qui ont été administrés aux animaux pendant une période donnée. Cela implique pour le chercheur de collecter des données une fois que les antimicrobiens ont été consommés (dans la chronologie), par exemple à partir des dossiers de santé dans lesquels les traitements sont inscrits après avoir été administrés aux animaux.

Pour décrire l'UAM, on peut également émettre l'hypothèse que ce qui est prescrit ou vendu pour le traitement d'un animal va effectivement être utilisé (dans un futur plus ou moins proche) pour cet animal. Étant donné que les antimicrobiens n'ont pas encore été administrés aux animaux au moment de la prescription ou de la vente, il est erroné de parler d'utilisation *sensus stricto*. Cependant, on peut estimer l'utilisation à partir de ces données [55].

Dans les pays où un antimicrobien est prescrit, vendu et administré de façon concomitante et où la dose exacte pour compléter le traitement est laissée au producteur, on peut penser que la quantité calculée à partir de la prescription du vétérinaire est égale à la quantité facturée au client et à la quantité administrée à l'animal. Le problème apparaît lorsque l'acte de prescription est dissocié de la vente (dans ce cas, un produit prescrit ne sera pas forcément acheté) ou lorsque la quantité vendue est supérieure à la dose suffisante pour compléter le traitement. Une étude menée au Royaume-Uni a montré qu'entre 9 et 35 médicaments vétérinaires étaient stockés sur les fermes britanniques [57]. Au Québec, le constat serait probablement sensiblement le même : un producteur achète généralement un paquet complet (ou une fiole complète) qui est stocké sur la ferme et utilisé pour le traitement de plusieurs animaux (à des périodes différentes). Il est donc possible qu'un produit prescrit et vendu ne soit finalement jamais utilisé pour traiter un animal et qu'il expire dans la ferme. Dans ce cas, quantifier l'UAM à partir des prescriptions ou des factures vétérinaires surestimerait l'utilisation réelle.

L'écart est encore plus grand à l'échelle d'un pays : une meunerie, une compagnie pharmaceutique ou encore un distributeur de médicaments peut acheter de grandes quantités d'antimicrobiens (intrants) ou de produits contenant des antimicrobiens, et les stocker dans des entrepôts jusqu'à leur vente au détail pour une clinique vétérinaire, une ferme ou un particulier. Mais il est difficile de chiffrer la proportion de ces intrants qui ne sera finalement jamais utilisée réellement.

### 3.2. Origine des données pour la quantification de l'utilisation des antimicrobiens

Les données peuvent être recueillies à l'échelle d'un pays ou d'une région ou à l'échelle individuelle (d'une ferme, d'un vétérinaire, d'un animal).

#### 3.2.1. Collecte de données à l'échelle d'un pays ou d'une région

Au sein d'un pays, les données de **ventes** peuvent être collectées pour quantifier l'UAM. Ces données sont détenues par les fabricants de médicaments, de préparations magistrales ou de prémélanges (compagnies pharmaceutiques, meuneries, pharmaciens) et par les grossistes et détaillants autorisés à vendre des produits contenant des antimicrobiens. Chaque pays possède ses caractéristiques. Certaines restrictions de vente peuvent s'appliquer, comme l'obligation de vendre à des vétérinaires pour un grossiste ou l'obligation d'obtenir une prescription vétérinaire pour une meunerie désirant vendre un aliment médicamenteux à une ferme.

Au Canada, seuls les produits vétérinaires ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché par Santé Canada peuvent être vendus (à l'exception des médicaments importés dans le cadre du programme de distribution de médicaments d'urgences, **DMU**). Ces produits sont répertoriés dans une base de données sur les produits pharmaceutiques qui peut être consultée en ligne [5]. Des exemples d'entreprises qui vendent des produits vétérinaires contenant des antimicrobiens homologués pour les bovins au Canada sont : Bimeda (<https://www.bimedamtc.com/>), Bio Agri Mix (<https://www.bioagrimix.com/>), Boehringer Ingelheim (<https://www.boehringer-ingelheim.ca/fr>), Ceva Animal Health (<https://www.ceva-canada.ca/en>), Dominion Veterinary Laboratories (<http://www.domvet.com/>), Elanco (<https://www.elanco.ca/>), Merck Animal Health (<https://www.merck-animal-health.ca/>), Norbrook Laboratories (<https://www.norbrook.com/>), Vétoquinol (<https://www.vetoquinol.ca/fr>), Zoetis (<https://www2.zoetis.ca/fr/>). Ces entreprises peuvent vendre des produits directement à des vétérinaires ou à des producteurs possédant une prescription vétérinaire.



En connaissant la biomasse animale du pays (par espèce animale) et l'espèce animale pour laquelle chaque antimicrobien est homologué, on peut en théorie déterminer la proportion d'antimicrobiens destinés à être utilisés pour chaque espèce animale (protocole mis en place par le projet ESVAC pour rapporter annuellement les ventes par pays et par espèce animale).

Au Québec, le Centre de distribution de médicaments vétérinaires (**CDMV**) a le quasi-monopole des ventes de médicaments aux médecins vétérinaires de grands animaux de la province, dans le cadre de l'entente relative au programme d'Amélioration de la Santé Animale au Québec (entente **ASAQ**, en vigueur depuis 1971). En combinant les données de ventes du CDMV (pour les vétérinaires des grands animaux) et des meuneries de la province (aliments médicamenteux), on pourrait estimer la quantité d'antimicrobiens vendus au Québec pour les grands animaux. En utilisant la biomasse animale au Québec (par secteur de production animale) et l'homologation de chaque médicament vétérinaire (ou aliment), on pourrait obtenir un estimé des quantités vendues par production animale. Concernant les produits homologués pour différentes espèces animales, une proportion des ventes du produit doit alors être attribuée à chaque espèce visée (ce qui ajoute de l'incertitude dans l'estimé). Par exemple, Nuflor® (solution injectable de florfénicol) est homologué pour les bovins laitiers, les bovins de boucherie et les porcins. Pour estimer l'UAM, il faudrait avoir une idée la plus précise possible de la proportion des ventes de Nuflor® pour les bovins laitiers, les bovins de boucherie, les porcins et possiblement d'autres espèces qui l'utiliseraient fréquemment hors-homologation.

### 3.2.2. Collecte des données à l'échelle individuelle (de l'animal ou de la ferme)

Plusieurs méthodes ont été décrites pour recueillir les données sur l'UAM à l'échelle d'une ferme laitière. Ces méthodes ont été évaluées et validées dans différents contextes. Elles sont énoncées dans cette section.

#### 3.2.2.1. *Récupération des emballages vides de médicaments ayant servi à traiter un animal sur la ferme (garbage can audit)*

En anglais, cette méthode prend le nom de « *Garbage Can Audit* » (**GCA**). L'idée est de placer une poubelle de récupération (fournie par l'équipe de recherche) dans la ferme et de demander à

toute personne réalisant des traitements aux animaux de jeter les contenants vides dans la poubelle, une fois le traitement réalisé. Les contenants vides peuvent être des fioles (formulations injectables), des tubes (formulations intra-mammaires ou intra-utérines), des pots (formulations orales en comprimés), des sachets (poudres hydrosolubles). L'endroit où la poubelle est déposée est important pour limiter les données manquantes : souvent, la poubelle est placée proche de la pharmacie ou dans la laiterie, là où les traitements aux animaux sont préparés ou administrés. Pour les fermes présentant plusieurs bâtiments d'élevage, une poubelle est placée par bâtiment. Les produits expirés sont également collectés dans la poubelle pour comptabiliser la portion utilisée. L'équipe de recherche récupère les sacs remplis de contenants vides à intervalles réguliers pour une période définie (généralement au moins une année complète, pour refléter l'utilisation de chaque saison). Un inventaire méticuleux de l'ensemble des produits contenant des antimicrobiens est réalisé manuellement, puis les quantités d'antimicrobiens (en grammes) sont calculées en utilisant la concentration de chaque antimicrobien dans les produits identifiés. La méthode GCA a été utilisée par plusieurs groupes de recherches pour quantifier l'UAM dans les fermes laitières, par exemple au Canada [58], en Belgique [59], en Suède [60] ou encore au Pérou [61].

#### 3.2.2.2. *Données issues des médecins vétérinaires (ordonnances ou factures)*

Dans les pays où tout médicament vétérinaire est vendu sous prescription, il est possible d'estimer l'UAM à partir des données provenant directement des prescriptions vétérinaires. Cet estimé pourrait surestimer l'UAM car tout médicament prescrit ne sera pas forcément acheté et administré à un animal. En Autriche, les prescriptions sont utilisées pour évaluer la consommation d'antimicrobiens [62,63] car seul le vétérinaire (ou un producteur autorisé) peut administrer le traitement (au moment de sa prescription). En Suisse, une étude a utilisé avec succès les factures vétérinaires afin de rapporter l'UAM et les facteurs de risque associés avec l'incidence de traitement et la mortalité chez les veaux de boucherie élevés dans un contexte d'amélioration du bien-être animal [64].

### 3.2.2.3. *Dossiers de santé complétés à la ferme*

Dans les pays où des registres de santé sont obligatoires et tenus à jour, il est possible de quantifier l'UAM à partir des données de traitements effectués aux animaux. Dans les fermes laitières canadiennes, ces dossiers de santé sont appelés « Registre de traitement des bovins » et ils sont complétés par le producteur laitier à la ferme chaque fois qu'un bovin reçoit un traitement, dans le cadre du programme ProAction (anciennement Lait Canadien de Qualité) [65].

### 3.2.2.4. *Données obtenues à partir de questionnaires ou d'entrevues avec des producteurs*

Certaines études ont utilisé les réponses de producteurs [66–68] à des enquêtes afin de quantifier l'UAM [69]. Dans ce cas, le producteur doit se remémorer les antibiotiques utilisés dans le dernier mois ou dans les 6 derniers mois. Les quantités estimées sont peu précises, cependant les questionnaires sont intéressants pour décrire les pratiques d'utilisation par les producteurs (quel antibiotique utilisé, dans quelle situation, quels facteurs ont influencé le choix de l'antibiotique, etc.).

### 3.2.2.5. *Performance des différentes méthodes de quantification de l'utilisation des antimicrobiens à l'échelle individuelle*

Redding et collaborateurs [61] ont comparé les résultats d'un GCA (poubelle de récupération des médicaments placée pendant 6 mois dans 20 fermes) avec les résultats d'une entrevue individuelle des 20 fermiers par l'équipe de recherche (questions sur les antimicrobiens utilisés dans les 6 derniers mois, réponses fournies de mémoire par les fermiers). Les conclusions de cette étude étaient que le GCA performe mieux pour mesurer les bouteilles et mL d'antibiotiques utilisés. Cependant, les entrevues étaient meilleures pour quantifier les produits intramammaires.

Des auteurs en Suède ont comparé trois méthodes de collecte de données d'UAM : un GCA, les données issues du « Swedish Board of Agriculture », et les données issues du « Växa milk

recording system » [60]. Les poubelles de récupération du GCA performaient mieux que les deux bases de données. Par contre, les formulations intra-utérines étaient sous-rapportées dans le GCA (ainsi qu'une tendance similaire pour les tubes intra-mammaires pour vaches en lactation).

En Suisse, trois méthodes de collecte ont également été comparées : un GCA, les données d'un logiciel utilisé par les vétérinaires, et les données issues des registres de traitements. Le logiciel vétérinaire a rapporté la plus grande quantité, les registres de traitement la plus basse quantité. Pour les intra-mammaires, le GCA performait aussi bien que le logiciel vétérinaire (mêmes quantités identifiées). Par contre, pour les formulations pour administration systémique, le logiciel vétérinaire était plus fiable que le GCA ou les registres de traitements [70]. Cette publication de 2021 est très importante car le devis d'étude est similaire à ce qui a été fait dans notre projet de recherche. Les résultats de cette étude suisse n'étaient cependant pas disponibles au moment de la conception de notre projet.

### **3.3. Indices de mesure pour quantifier l'utilisation des antimicrobiens**

Les indices (en anglais *indicators*) pour rapporter un taux d'utilisation comprennent un numérateur (quantité d'antimicrobiens) et un dénominateur (population et période à risque) [71]. Le numérateur est généralement un poids d'ingrédients actifs (antimicrobiens), un nombre de doses ou encore un compte (nombre d'emballages de médicaments, nombre de fioles ou de seringues). Il existe plusieurs façons de calculer le nombre de doses. Le dénominateur prend en compte la population à risque (nombre d'animaux susceptibles de recevoir un traitement antimicrobien ou biomasse animale à risque) et la période à risque (on peut décider de rapporter une utilisation par jour, par année, ou par cycle de production pour les espèces qui ont des cycles courts comme l'espèce porcine ou la volaille).

### 3.3.1. Numérateur : quantité d'antimicrobiens

#### 3.3.1.1. Unités de masse

Il est possible de quantifier les antimicrobiens en utilisant une **unité de masse** telle que le **gramme** (ou sa conversion sur l'échelle métrique en kilogramme ou milligramme) ou la **livre** (encore utilisée dans certains pays). Tout produit contenant au moins un antimicrobien possède une étiquette qui indique les ingrédients actifs et leur concentration dans la formulation. En utilisant le volume total (ou le poids total) du produit, il est possible de déduire la masse exacte d'antimicrobiens contenus dans le produit. Voici quelques exemples :

- Pour les solutions, les gels, ou encore les suspensions (formulations liquides), la concentration de l'antimicrobien est généralement indiquée en milligrammes par millilitre de produit. Pour obtenir la masse d'antimicrobiens (mg) dans le produit, le volume total (mL) du produit est multiplié par la concentration (mg/mL). Exemple : une fiole de 50 mL de Draxxin® (100 mg de tulathromycine par mL) contient 5000 mg (ou 5 g) de tulathromycine.
- Pour les poudres, les produits vendus en portions individuelles (bolus, comprimés, capsules, seringues), ou encore les crèmes, la concentration de l'antimicrobien est généralement indiquée en milligrammes par gramme de produit. Pour obtenir la masse d'antimicrobiens (mg) dans le produit, le poids total (g) du produit est multiplié par la concentration (mg/g). Exemple : un sachet de 400 g de poudre d'Onycin® 250 (25 g de tétracycline par 100 g) contient 100 g de tétracycline.

Pour les produits en vrac (aliments médicamenteux), la concentration est connue également, et une étiquette est produite par la meunerie à chaque nouveau mélange (indiquant précisément le taux d'incorporation de l'antimicrobien dans le prémélange). En connaissant la quantité de prémélange préparée, il est facile de calculer la masse exacte (en grammes ou en kilogrammes) d'antimicrobiens incorporés.

### 3.3.1.2. Doses

En médecine humaine, la **Dose Définie Journalière** (en anglais, **Defined Daily Dose**, DDD) est une unité qui a été développée au début des années 1990s pour quantifier la consommation de médicaments [72]. La DDD est la dose journalière moyenne pour un médicament utilisé dans son indication principale chez un adulte de 70 kg (*The DDD is the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults.*) [72]. L'OMS préconise l'utilisation de cette unité pour les rapports sur la quantification de l'UAM en médecine humaine.

En médecine vétérinaire, la DDD a été adaptée pour les différentes espèces animales. Kari Grave et collaborateurs [73] utilisent dès 1999 une unité qu'ils nomment **DDD<sub>cow</sub>** (Defined daily dose cow) pour décrire l'UAM pour le traitement de la mammite en Norvège et en Suède (dans cet article, une vache de 500 kg est utilisée comme poids standard pour les produits injectables). Kari Grave et collaborateurs publient quelques années plus tard, en 2004, un rapport sur l'UAM chez la volaille en Norvège (et les changements qui ont suivi l'interdiction de l'avoparcine) dans lequel ils utilisent une nouvelle unité appelée **DDD<sub>poultry</sub>** (Defined daily dose per kg live weight poultry).

Voici d'autres exemples de doses qui ont été développées pour quantifier l'UAM en médecine vétérinaire :

- **ADD** (*animal defined daily dose*), unité utilisée dans le cadre d'un système de surveillance de l'UAM au Danemark [74]. Dans leur article, les auteurs rapportent aussi le poids standard utilisé pour chaque groupe d'animaux. Pour les bovins, les poids standards utilisés étaient 600 kg (vaches, taureaux), 300 kg (taures, bouvillons) et 100 kg (veaux de moins de 12 mois).
- **ADD<sub>pig</sub>** (*animal daily dose pig*) et **UDD<sub>pig</sub>** (*used daily dose pig*) pour la quantification de l'UAM des porcs à l'engraissement en Belgique [75]. Cet article est souvent cité comme référence pour la définition des doses et de l'incidence de traitement.
- **UDD<sub>kg</sub>** (*used daily dose per kg*), **UCD** (*used course dose*), **UUD** (*used unit dose for intramammary antimicrobials*) pour décrire l'UAM dans les fermes laitières en Suisse [76].
- **DDDA** (*defined daily dose animal*), unité développée en 2015 pour l'espèce porcine par plusieurs pays européens pour uniformiser la quantification (et pouvoir comparer les

quantités d'un pays à un autre) [77]. L'abréviation DDDA est également utilisée dans un rapport sur l'UAM pour les vaches laitières et les veaux non sevrés dans une étude en Argentine [67].

- **DDDch** (*defined daily doses in Swiss pig production*) et **DCDch** (*defined course doses in Swiss pig production*), unités spécifiques à la production porcine en Suisse [78].
- **DDDvetCA** (*Canadian defined daily dose for animal*), unité développée au Canada pour l'espèce porcine et la volaille (poulets de chair et dindes) [79].
- **PrDD** (*product-related daily dose*), unité utilisée en Autriche [63,80].

En 2016, l'EMA, par l'entremise du projet ESVAC, publie les **DDDvet** (*Defined daily doses for animals*) et les **DCDvet** (*Defined course doses for animals*) [7] pour l'espèce porcine, l'espèce bovine et les poulets de chair (*broilers*) pour les rapports européens sur l'UAM en médecine vétérinaire. La DDDvet (**mg/kg**) est la dose moyenne d'antimicrobiens nécessaire pour traiter un kilogramme d'animal par jour [81]. Il existe trois exceptions : pour les intra-mammaires utilisés pendant la lactation des vaches, les DDDvet et DCDvet sont rapportés en **unités par trayon** (*unit doses per teat*), pour les intra-mammaires au tarissement, les DCDvet sont rapportés en **unités par glande mammaire** (*unit doses per udder*), et pour les intra-utérins en **unités par animal** (*intrauterine products per animal*). Il est important de noter que les DDDvet et DCDvet n'ont été développées qu'à partir des données de 9 pays membres de l'Union Européenne et que les valeurs obtenues n'étaient pas adaptées au contexte des fermes laitières québécoises. En effet, certains antimicrobiens utilisés au Québec ne sont pas répertoriés dans la liste des antimicrobiens du projet ESVAC (comme les ionophores, certains sulfonamides tels que la sulfanilamide, la sulfapyridine ou le sulfathiazole, ou encore la polymyxine dans les produits intra-mammaires) [7]. De plus, pour certains antimicrobiens utilisés à la fois au Québec et en Europe, la dose pour traiter un animal est significativement différente entre les deux régions (par exemple, l'ampicilline a une DDDvet de 11 mg/kg/jour alors que l'étiquette du seul produit homologué au Canada pour les bovins, Polyflex® de Boehringer Ingelheim, recommande l'administration de 6 mg/kg/jour). Enfin, les DDDvet ou DCDvet développées en Europe n'ont pas été établies pour un certain nombre d'antimicrobiens (alors que ces antimicrobiens sont utilisés dans les fermes laitières), notamment

des antimicrobiens « à action prolongée » comme la gamithromycine et la tildipirosine (ni DDDvet ni DCDvet), ou encore les intra-mammaires pour vaches tarées (pas de DDDvet).

L'unité **DCDvet** n'a pas d'équivalent en médecine humaine. La notion de « *Course* » (traitement complet, traitement administré dans sa totalité) est utilisée pour faciliter la quantification des antimicrobiens présents dans les formulations dites « longue action ». En effet, ces formulations sont conçues pour avoir un effet (ou des concentrations efficaces dans le plasma ou les tissus) qui persiste plus de 24 heures. Le produit longue-action est utilisé soit en administration unique soit avec une répétition de l'administration après plus de 24 heures. Pour les vaches laitières, l'exemple des intra-mammaires administrés au moment du tarissement illustre parfaitement ce concept : l'effet local persiste plusieurs jours au début du tarissement. Comme il est difficile de connaître précisément combien de jours le produit persiste à des concentrations efficaces dans le parenchyme mammaire, la dose journalière est difficile à définir. En revanche, on sait (d'après l'étiquette des produits) qu'habituellement 4 tubes sont administrés au tarissement, ce qui correspond à la dose pour un traitement complet (DCDvet). En pratique, lorsque les doses définies sont attribuées pour un « longue action », la DDDvet correspond généralement à la DCDvet divisée par la période (en nombre de jours) pendant laquelle le produit persiste à des concentrations efficaces dans l'organisme. Lorsque cette période n'est pas connue, elle peut être définie empiriquement afin d'obtenir une dose journalière. Les DDDvet n'ont pas été définies par l'ESVAC pour les intra-mammaires au tarissement.

Les doses définies sont attribuées par espèce animale (ou par type de production) par antimicrobien et voie d'administration, en réalisant la moyenne (parfois la médiane) de toutes les doses homologuées pour cet antimicrobien et cette voie d'administration dans un pays ou une région. Les doses homologuées sont celles identifiées sur les étiquettes des produits commercialisés ou selon le compendium des produits vétérinaires. Il est important de mentionner que les doses définies ne correspondent donc pas forcément aux doses recommandées ou réellement utilisées en pratique. De plus, ces doses n'ont pas encore été standardisées au niveau international pour la médecine vétérinaire.



Pour les **doses utilisées** (UDD, UCD), elles ne sont pas prédéfinies : elles sont calculées à partir de données d'utilisation pour une ferme par exemple, en divisant la masse d'antimicrobiens par la biomasse animale traitée (pendant une période connue). C'est donc l'utilisation réelle qui est quantifiée. Les **doses recommandées ou prescrites** sont parfois utilisées pour quantifier l'UAM à partir des prescriptions vétérinaires [82,83]. Les doses prescrites peuvent varier d'une pratique à une autre.

Des auteurs ont comparé les doses définies (DDD) aux doses utilisées (UDD) ou prescrites (PDD) [82,84–88], ou encore les résultats de la quantification à partir de doses définies provenant de différents pays [89]; les conclusions diffèrent selon l'unité choisie (d'où l'importance du choix de l'unité pour quantifier l'UAM). Le ratio UDD/ADD permet de mettre en évidence une utilisation hors-homologation [75].

#### 3.3.1.3. *Autres unités décrites*

En médecine humaine, la consommation de médicaments est parfois rapportée en coût, en nombre d'unités (nombre de comprimés vendus ou prescrits par exemple, pour un médicament en particulier) ou en nombre de prescriptions. Cependant, ces unités ne sont pas stables dans le temps ou selon les pays, et ne donnent qu'une approximation de l'utilisation réelle. En médecine vétérinaire, l'UAM peut aussi être rapportée en jours de traitement (*days of therapy*, **DOT**) [69]. Cette unité est intéressante pour rapporter l'UAM dans l'alimentation.

#### 3.3.2. Dénominateur : population et période à risque

La population à risque peut être un nombre d'animaux, une unité de production (un bâtiment d'élevage standard, par exemple) ou une biomasse animale. La biomasse animale est calculée en multipliant le nombre d'animaux par le poids standard d'un animal. Le nombre d'animaux abattus, importés et exportés pour un pays est généralement connu (par nombre de têtes par type de production). Il est donc possible de calculer la biomasse animale par type de production pour un pays. Ce calcul peut également se faire pour une unité plus petite, comme une ferme

(nombre d'animaux élevés multiplié par le poids standard d'un animal au moment des traitements).

La quantification de l'UAM se fait habituellement sur une année complète afin de prendre en compte des changements saisonniers. Pour certains types de production (porcs, volaille), la quantification se fait par cycle de production (entre l'entrée et la sortie d'un groupe d'animaux du bâtiment d'élevage).

Pour les vaches laitières, les quantités peuvent être rapportées par vache (ou un nombre standard de vaches), par kilogramme de vache ou encore par kilogramme de quota laitier.

En Europe, l'unité « Population Correction Unit » (**PCU**) a été développée pour rapporter une utilisation (en milligrammes d'antimicrobiens) par kilogramme de biomasse animale (*Appendix 2* du premier rapport de l'EMA) [90]. Par exemple, une utilisation de 50 mg/PCU par an pour les vaches laitières signifie qu'annuellement, 50 mg d'antimicrobiens sont utilisés par kilogramme de vache laitière. En d'autres termes, si on utilise un poids standard de 425 kg pour une vache laitière (poids standard utilisée dans les rapports de l'EMA), alors 21,25 grammes d'antimicrobiens sont utilisés par vache laitière par année. La biomasse animale totale est calculée par pays ou par région en multipliant le nombre total de têtes dans le pays par le poids standard de l'animal de production concerné.

### 3.3.3. Taux d'utilisation des antimicrobiens

Le taux d'utilisation est une combinaison d'un numérateur (quantité d'antimicrobiens) avec un dénominateur (population et période à risque) [91].

Voici un exemple utilisant la dose au numérateur et un nombre d'animaux au dénominateur :

$$\text{Taux d'utilisation (en nombre de doses par 1000 animaux-jour)} = \frac{\text{Masse d'antimicrobiens (mg)} * 1000 \text{ animaux (* 1 jour)}}{\text{Dose-type (mg/kg)} * \text{période de suivi (j)} * \text{nombre d'animaux suivis} * \text{poids standard d'un animal (kg)}}$$

Voici un autre exemple utilisant la masse d'antimicrobiens au numérateur et la biomasse animale au dénominateur :

$$\begin{array}{l} \text{Taux d'utilisation} \\ \text{(en mg/PCU-année)} \end{array} = \frac{\text{Masse d'antimicrobiens (mg)} * 365 \text{ jours (* 1 kg d'animal)}}{\text{Nombre d'animaux suivis * poids standard d'un animal} \\ \text{(kg) * période de suivi (j)}}$$

#### 3.3.4. Avantages, inconvénients et limites des différents indicateurs

Les unités de masse ne prennent pas en considération la dose nécessaire d'antimicrobiens pour traiter un animal ou la fréquence d'administration pour réaliser le traitement. Comme les antimicrobiens (les médicaments en général) n'ont pas tous la même puissance (en anglais, *potency*) et biodisponibilité, alors la dose (en mg) pour traiter un même animal varie d'un antimicrobien à un autre. Cependant, le développement d'antimicrobiorésistance est lié à la pression de sélection, donc plus à la fréquence d'utilisation des antimicrobiens qu'à leur masse. Pour étudier les associations entre UAM et RAM et comparer des populations qui n'utilisent pas les mêmes catégories d'antimicrobiens, la quantification en nombre de doses est complémentaire de l'information sur la masse brute d'antimicrobiens.

## 4. Les différentes catégorisations des antimicrobiens

Il existe plusieurs façons de catégoriser les antimicrobiens. Cette section décrit comment les antimicrobiens peuvent être regroupés afin de faciliter leur quantification : par classe (famille), par voie d'administration, selon leur importance en santé humaine (OMS) ou en santé animale (OIE), en fonction du système ATCvet (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System for veterinary medicinal products*) et selon la catégorisation de Santé Canada. Les États-Unis ont leur propre catégorisation axée sur le risque de toxi-infection alimentaire (Appendix A du FDA's 2003 Guidance for Industry #152) [92]. La catégorisation américaine ne sera pas décrite mais illustre la multitude de systèmes de classification disponibles (et les objectifs différents selon les organisations).

#### 4.1. Catégorisation selon les classes (familles) d'antimicrobiens

Les antimicrobiens peuvent être regroupés en **classes** (ou **familles**) lorsqu'ils présentent des caractéristiques moléculaire et chimique communes. Le spectre d'action est sensiblement le même pour l'ensemble des agents antimicrobiens d'une même classe. Pour les bovins au Canada, les classes suivantes sont disponibles (car il existe au moins une homologation selon la base de données de Santé Canada [5]) :

- Pénicillines sensibles aux bêta-lactamases (pénicilline G)
- Pénicillines à spectre élargi ou aminopénicillines (ampicilline)
- Pénicillines résistantes aux bêta-lactamases (cloxacilline)
- Céphalosporines de première génération (céphapirine)
- Céphalosporines de troisième génération (ceftiofur)
- Fluoroquinolones (danofloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin)
- Amphénicoles (florfenicol)
- Macrolides (gamithromycine, tildipirosine, tilmicosine, tulathromycine, tylosine)
- Tétracyclines (chlortétracycline, oxytétracycline, tétracycline)
- Combinaisons de triméthoprime et sulfonamide (triméthoprime + sulfadoxine)
- Ionophores (lasalocid, monensin, salinomycine,
- Aminoglycosides (dihydrostreptomycine, gentamicine, néomycine, streptomycine)
- Sulfonamides ou sulfamides (succinylsulfathiazole, sulfaguanidine, sulfamérazine, sulfaméthazine, sulfanilamide, sulfapyridine, sulfathiazole)
- Aminocoumarins (novobiocine)
- Lincosamides (pirlimycine)
- Polymyxines (polymyxine B).

Les antiprotozoaires (amprolium, décoquinate, halofuginone, toltrazuril) ne sont pas séparés en classes et représentent donc une catégorie à part.

## 4.2. Catégorisation selon les voies d'administration

Les antimicrobiens peuvent être regroupés selon leur voie d'administration. Cette catégorisation prend tout son sens en production bovine laitière en raison de la diversité des voies d'administration et de l'importance de la voie intra-mammaire.

Une première distinction peut être faite entre les antimicrobiens administrés par voie **systemique** vs **non-systemique**. Pour la voie systemique, on trouve notamment les **formulations injectables** (pour administration par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée) et les **formulations orales**. La voie d'administration orale devrait théoriquement être subdivisée en « antimicrobiens *avec* diffusion systemique » vs « antimicrobiens *sans* diffusion systemique ». On pourrait alors identifier pour la voie orale soit des antimicrobiens à action systemique (ceux qui diffusent de la lumière intestinale vers la circulation sanguine et ont une action à distance de l'intestin), soit des antimicrobiens sans action systemique (ceux qui ne diffusent pas dans l'organisme et ont une action locale uniquement dans la lumière intestinale). Ce dernier cas de figure est plutôt rare (les antimicrobiens administrés oralement ont généralement une fraction qui diffuse dans l'organisme, et sont identifiés en concentration variable dans le sang). On peut néanmoins citer certains sulfonamides faiblement hydrosolubles qui ont une action majoritairement locale au niveau de la lumière intestinale [93] : la sulfapyridine et le succinylsulfathiazole sont des exemples de sulfonamides peu absorbés (une faible fraction uniquement passe en circulation) et excrétés dans les fèces majoritairement.

Pour les bovins, les antimicrobiens utilisés pour une action non systemique peuvent être catégorisés selon leur voie d'administration spécifique :

- **Formulations intra-mammaires** (administration via le canal papillaire du trayon de la vache, pour une diffusion dans le parenchyme mammaire),
- **Formulations intra-utérines** (administration via le col utérin, pour une diffusion dans l'utérus)
- **Formulations topiques** (administration sur la peau ou une plaie pour diffusion locale au niveau de l'épiderme, du derme ou du tissu sous-cutané).

Parmi les produits pour administration intra-mammaires, on identifie des formulations homologuées pour la vache en cours de lactation et des formulations homologuées pour la vache au moment de son tarissement. Au Canada, au moment de l'écriture de cette thèse (2021), quatre produits étaient homologués pour administration intra-mammaire en lactation (Cefa-Lak<sup>®</sup>, Pirsue<sup>®</sup>, Special Formula 17900-Forte<sup>®</sup> et Spectramast<sup>®</sup> LC) et quatre produits pour administration intra-mammaire au tarissement (Cefa-Dri<sup>®</sup>, Dry-Clox<sup>®</sup>, Novodry<sup>®</sup> Plus et Spectramast<sup>®</sup> DC).

### 4.3. Catégorisation des antimicrobiens au niveau international

L'OMS et l'OIE ont chacune défini une catégorisation des antimicrobiens, selon des critères qui varient selon leurs intérêts distincts (santé humaine et santé animale). Pour le moment, il n'existe pas de catégorisation commune aux deux organisations. Par contre, les experts de l'OMS, de l'OIE et de la FAO ont recommandé (depuis 2004) que « le chevauchement des listes devait être pris en compte dans les options de gestion des risques, ce qui permettrait de parvenir à un équilibre approprié entre la santé et le bien-être des animaux et la santé publique » [94].

#### 4.3.1. Catégorisation selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)

L'OMS a publié en 2019 la **sixième révision** de la liste des antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine [95]. Il s'agit d'un classement des antimicrobiens d'importance médicale pour la gestion des risques de résistance aux antimicrobiens due à une utilisation non humaine. La première liste avait été publiée en 2005 suite aux recommandations d'experts de l'OMS, de l'OIE et de la FAO qui s'étaient réunis pour examiner les conséquences pour la santé publique de l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les animaux destinés à la production alimentaire [96]. Plusieurs révisions ont depuis été publiées, la plus récente au moment de l'écriture de la thèse étant la sixième révision.

Selon la catégorisation de l'OMS, les antimicrobiens sont d'abord répartis en « **antimicrobiens d'importance médicale** » et « **antimicrobiens actuellement non utilisés chez l'homme** ».

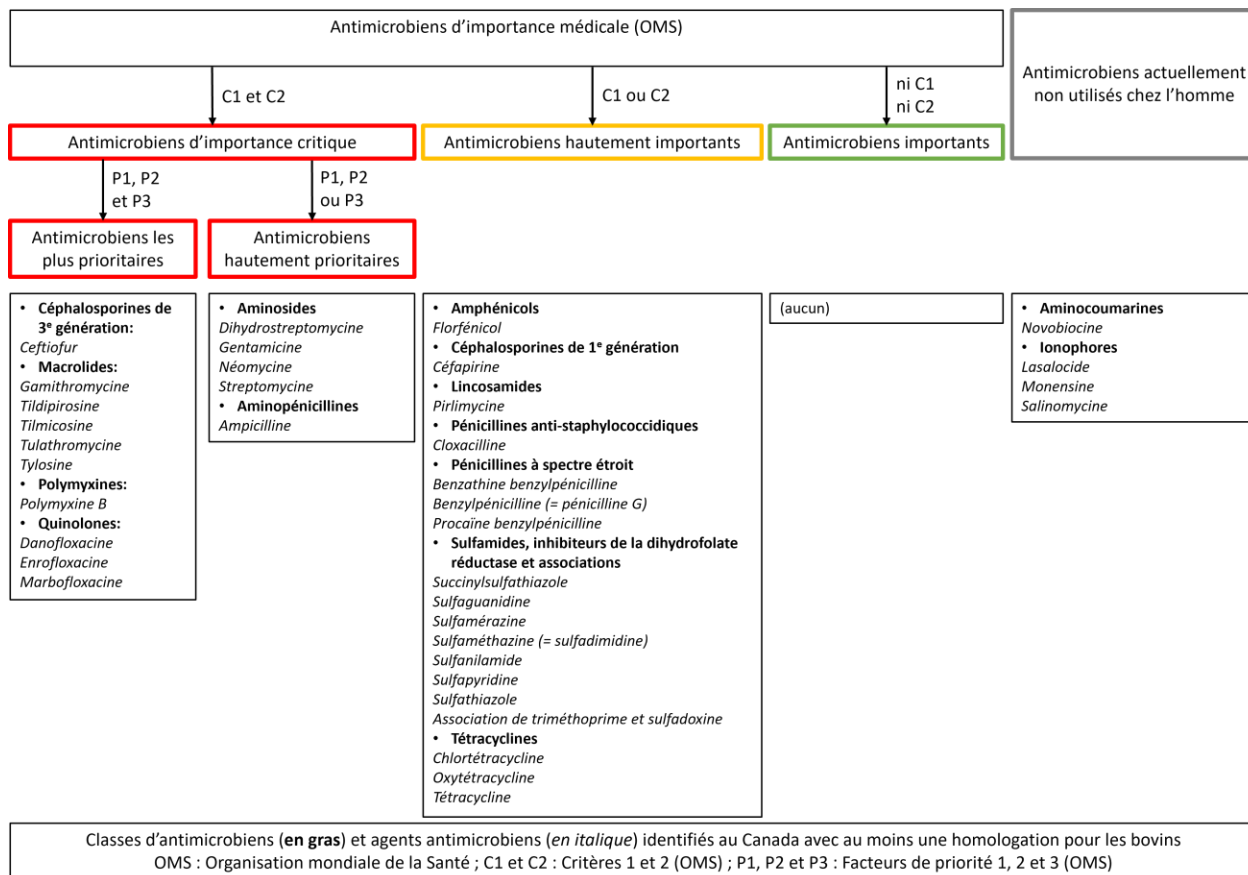
Les « antimicrobiens d'importance médicale » sont répartis en 3 catégories : les **antimicrobiens d'importance critique**, les **antimicrobiens hautement importants** et les **antimicrobiens importants**. Deux critères ont été définis et utilisés pour répartir les antimicrobiens utilisés en médecine humaine dans ces 3 catégories [95] :

- Critère 1 (C1) : peu d'options thérapeutiques existent pour soigner les infections bactériennes graves chez l'homme
- Critère 2 (C2) : utilisés pour traiter les infections causées par des bactéries (i) susceptibles d'être transmises par des sources non humaines ou (ii) possédant des gènes de résistance provenant de sources non humaines.

Les antimicrobiens d'importance critique sont eux-mêmes subdivisés en 2 sous-catégories : les **antimicrobiens les plus prioritaires** et les **antimicrobiens hautement prioritaires**. Pour définir ces sous-catégories, trois facteurs de priorité ont été définis et utilisés [95] :

- Facteur de priorité 1 (P1) : utilisés pour traiter un grand nombre de personnes présentant des infections pour lesquelles peu d'antibiotiques sont disponibles
- Facteur de priorité 2 (P2) : très souvent utilisés en médecine humaine ou dans certains groupes à haut risque
- Facteur de priorité 3 (P3) : utilisés pour traiter des infections humaines pour lesquelles il existe de nombreuses preuves de la transmission de bactéries résistantes ou de gènes de sources non humaines

La **Figure 1** est un résumé des antimicrobiens identifiés sur le marché au Canada pour les bovins, et classés selon la catégorisation de l'OMS. On trouve des agents dans toutes les catégories sauf dans les « antimicrobiens importants ». Notons que la spectinomycine (aminocyclitols, antimicrobiens importants), combinée ou non avec la lincomycine (lincosamides, antimicrobiens hautement importants), est parfois utilisée hors-homologation pour le traitement des bovins au Canada. Une quantité peut donc être rapportée dans la catégorie des « antimicrobiens importants » si la spectinomycine est identifiée par la méthode de quantification utilisée.



**Figure 1.** – Agents antimicrobiens identifiés au Canada avec au moins une homologation pour les bovins et répartis selon la catégorisation de l’Organisation mondiale de la Santé (OMS).

#### 4.3.2. Catégorisation selon l’Organisation mondiale de la santé animale (OIE)

L’OIE a publié en juillet 2019 une révision de sa liste des agents antimicrobiens d’importance en médecine vétérinaire [97]. La première version avait été adoptée par le comité international de l’OIE à Paris en mai 2007 lors de sa 75<sup>e</sup> session générale (Résolution No. XXVIII). La catégorisation de l’OIE a pour vocation d’identifier les antimicrobiens d’importance pour les animaux, et se veut complémentaire de la catégorisation établie par l’OMS. La liste de l’OIE n’inclut pas les antimicrobiens utilisés uniquement en médecine humaine et les antimicrobiens utilisés comme promoteurs de croissance.

Deux critères ont été définis par l’OIE pour déterminer le degré d’importance des antimicrobiens :

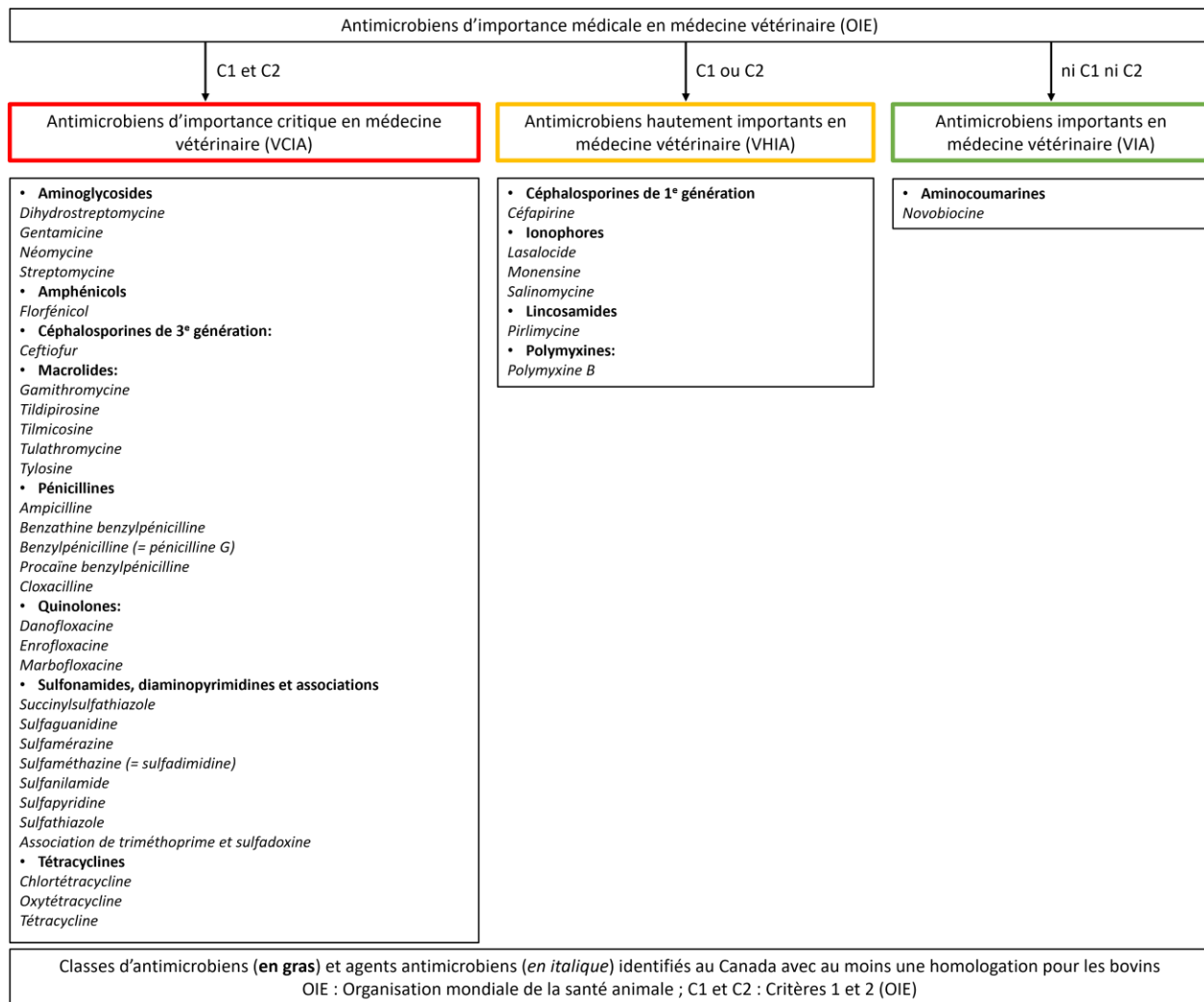


- **Critère 1** : taux de réponse à un questionnaire envoyé aux pays membres de l'OIE et à des organisations internationales partenaires de l'OIE sur l'importance de chaque classe d'antimicrobiens en médecine vétérinaire. Le critère était rencontré lorsque plus de 50% des répondants identifiait la classe comme importante.
- **Critère 2** : traitement de maladies animales graves et disponibilité d'alternatives. Le critère était rencontré lorsque les antimicrobiens d'une classe en particulier étaient identifiés comme essentiels pour le traitement de certaines infections et pour lesquels les alternatives thérapeutiques étaient insuffisantes.

Selon ces critères, trois catégories ont été définies :

- Antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire (**VCIA**) : rencontrant les critères 1 et 2
- Antimicrobiens de haute importance en médecine vétérinaire (**VHIA**) : rencontrant le critère 1 ou le critère 2
- Antimicrobiens importants en médecine vétérinaire (**VIA**) : ne rencontrant aucun des deux critères.

La **Figure 2** est un résumé des antimicrobiens identifiés sur le marché au Canada pour les bovins, et classés selon la catégorisation de l'OIE. La catégorisation de l'OIE ne prend pas en compte l'impact de l'utilisation d'une classe d'antimicrobiens sur le développement de résistance aux antimicrobiens. Un grand nombre de classes d'antimicrobiens utilisés pour les bovins au Canada se trouve dans la catégorie d'importance critique en médecine vétérinaire. Ces antimicrobiens sont considérés essentiels pour le traitement des infections chez les animaux, et on constate un manque d'alternative pour traiter les maladies infectieuses des animaux.



**Figure 2.** – Agents antimicrobiens identifiés au Canada avec au moins une homologation pour les bovins et répartis selon la catégorisation de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE).

#### 4.3.3. Catégorisation selon le « Anatomical Therapeutic Chemical classification system for veterinary medicinal products » (ATCvet)

Le système **ATC** (*Anatomical Therapeutic Chemical*) est une classification de l'ensemble des substances thérapeutiques (pas uniquement les antimicrobiens) développée par le « WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ». L'OMS recommande d'employer cette classification pour tout rapport sur l'utilisation des médicaments (recherche, programmes de

surveillance). Le système ATC est propre aux médicaments humains mais il a son équivalent pour les médicaments vétérinaires, le système **ATCvet** (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system for veterinary medicinal products*). La classification ATCvet est identique à la classification ATC, ce qui permet de comparer une utilisation en médecine humaine à son équivalent en médecine vétérinaire. Chaque année, les lignes directrices sont publiées pour la médecine humaine (ATC code) [72] et pour la médecine vétérinaire (ATCvet code) [98].

La classification est hiérarchisée selon **cinq niveaux**. Le premier niveau (qui contient 14 groupes principaux) correspond à la première lettre identifiant le code d'un médicament dans la classification :

- A (*Alimentary tract and metabolism*)
- B (*Blood and blood forming organs*)
- C (*Cardiovascular system*)
- D (*Dermatologicals*)
- G (*Genito urinary system and sex hormones*)
- H (*Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins*)
- J (*Antiinfectives for systemic use*)
- L (*Antineoplastic and immunomodulating agents*)
- M (*Musculo-skeletal system*)
- N (*Nervous system*)
- P (*Antiparasitic products, insecticides and repellents*)
- R (*Respiratory system*)
- S (*Sensory organs*)
- V (*Various*).

Pour les substances vétérinaires, la lettre Q est ajoutée en avant de la lettre des groupes principaux (QA, QB, QC, QD, QG, QH, QJ, QL, QM, QN, QP, QR, QS et QV).

Des antimicrobiens sont identifiés dans chacun de ces groupes principaux.

Les quatre niveaux suivants permettent de raffiner la catégorie. Il existe un index en ligne pour rechercher le code d'une substance ([https://www.whocc.no/atcvet/atcvet\\_index/](https://www.whocc.no/atcvet/atcvet_index/)) selon la classification ATCvet.

Voici deux exemples à partir d'antimicrobiens disponibles au Canada pour les bovins :

- **Exemple 1.** Pour le ceftiofur, 3 ATCvet codes sont identifiés :
  - Le code **QJ01DD90** correspond aux 5 niveaux suivants de la classification :
    - QJ *Antiinfectives for systemic use*
    - QJ01 *Antibacterials for systemic use*
    - QJ01D *Other beta-lactam antibacterials*
    - QJ01DD *Third-generation cephalosporins*
    - QJ01DD90 *Ceftiofur*
  - Le code **QJ01DD99** correspond aux 5 niveaux suivants de la classification :
    - QJ *Antiinfectives for systemic use*
    - QJ01 *Antibacterials for systemic use*
    - QJ01D *Other beta-lactam antibacterials*
    - QJ01DD *Third-generation cephalosporins*
    - QJ01DD99 *Ceftiofur, combinations*
  - Le code **QJ51DD90** correspond aux 5 niveaux suivants de la classification :
    - QJ *Antiinfective for systemic use*
    - QJ51 *Antibacterials for intramammary use*
    - QJ51D *Other beta-lactam antibacterials for intramammary use*
    - QJ51DD *Third-generation cephalosporins*
    - QJ51DD90 *Ceftiofur.*

On en conclut que selon la classification ATCvet, les produits vétérinaires contenant du ceftiofur disponibles au Canada pourraient être classés dans deux catégories : **QJ01DD90** pour les injectables (Ceftiocyl<sup>®</sup>, Cevaxel<sup>®</sup> RTU, Eficur<sup>®</sup>, Excede<sup>®</sup> 200, Excenel<sup>®</sup>, Excenel<sup>®</sup> RTU) et **QJ51DD90** pour les intra-mammaires (Spectramast<sup>®</sup> LC, Spectramast<sup>®</sup> DC). Aucun produit canadien ne correspond à la catégorie **QJ01DD99**.

- **Exemple 2.** Pour la néomycine en combinaison avec un autre antimicrobien, il est plus difficile de bien catégoriser chaque produit vétérinaire canadien. Cinq ATCvet codes sont identifiés (QA07AA51, QG51AG03, QG51AG06, QJ51RG01 et QS02AA57). Aucun produit canadien ne correspond aux codes commençant par QG (genito urinary system), QS (sensory organs) et QJ51 (antibacterials for intramammary use). Il ne reste donc que le code **QA07AA51** pour la néomycine en combinaison. Voici le détail des cinq niveaux pour ce code :

- *QA Alimentary tract and metabolism*
- *QA07 Antidiarrheals, intestinal anti-inflammatory/antiinfective agents*
- *QA07A Intestinal antiinfectives*
- *QA07AA Antibiotics*
- *QA07AA51 Neomycin, combinations.*

Deux produits canadiens (Scour Suspension® DIN 00274895 et Calf Scour Bolus® DIN 00308390) correspondent à ce code. Ce sont des formulations orales ayant pour seule indication le traitement ou la prévention de la diarrhée et de l'entérite chez les veaux. Ils se classent donc parfaitement dans la catégorie des antiinfectieux intestinaux.

Cependant, il existe d'autres produits vétérinaires canadiens contenant de la néomycine en combinaison : Neo-Sulfalyte® DIN 00641618, Neo-Chlor® DIN 00527335 et Neo-Tetramed® DIN 01976338. Ces produits sont également des formulations orales qui ont cette fois deux indications : la diarrhée néonatale et les infections respiratoires chez le veau. Ces trois produits semblent donc mieux correspondre à un autre code, **QJ01RA97**, pour leur action systémique (au niveau respiratoire) :

- *QJ Antiinfectives for systemic use*
- *QJ01 Antibacterials for systemic use*
- *QJ01R Combinations of antibacterials*
- *QJ01RA Combinations of antibacterials*
- *QJ01RA97 Aminoglycosides, combinations with other antibacterials.*

La classification est intéressante pour un produit ou une substance qui n'a qu'une seule indication. En revanche, lorsqu'un antimicrobien est présent dans des produits avec des

indications différentes (par exemple, touchant des systèmes différents), il devient difficile d'attribuer un seul et même ATCvet code à l'antimicrobien.

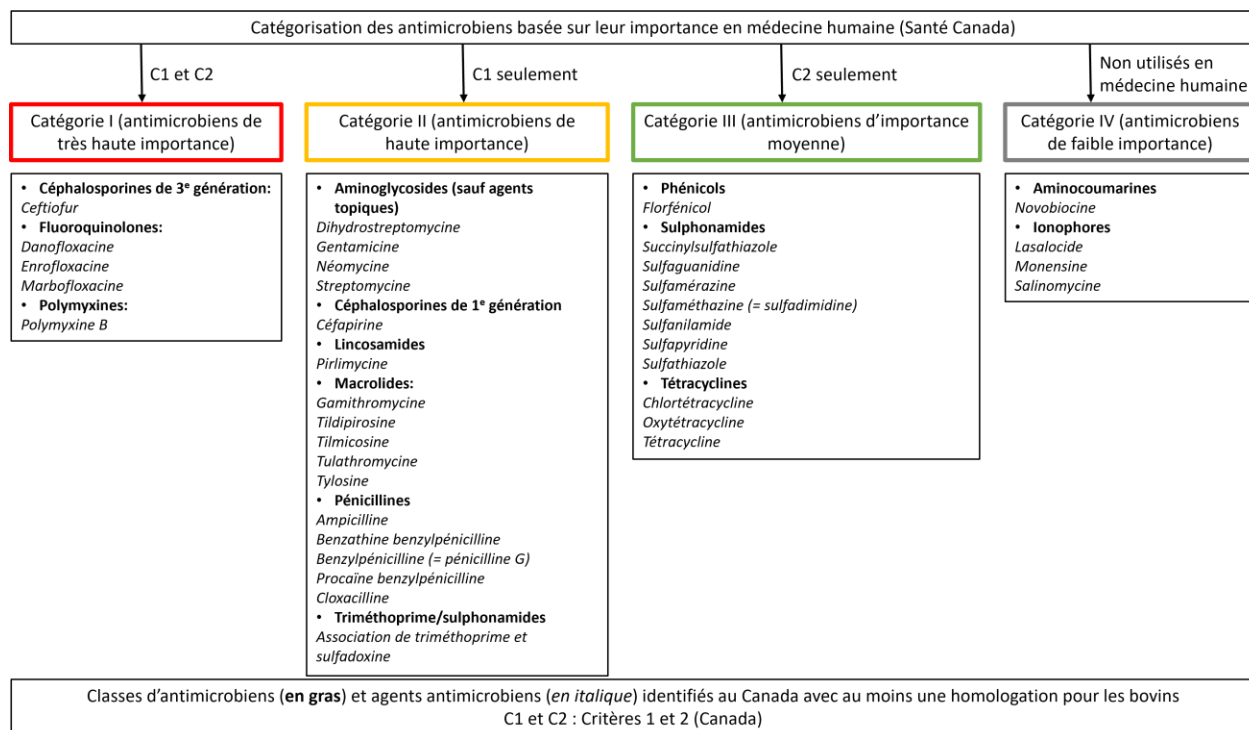
Lorsqu'un code est inexistant, il est possible de communiquer avec « WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology / Norwegian Institute of Public Health » afin que le code soit créé. Cela permet d'avoir un index le plus complet possible, utilisable au niveau international.

#### **4.4. Catégorisation des antimicrobiens au Canada**

Santé Canada est une institution fédérale au Canada (ministère de la santé) en charge d'aider les Canadiens à conserver et à améliorer leur santé. En avril 2009, Santé Canada a publié une catégorisation des médicaments antimicrobiens basée sur leur importance en médecine humaine [99]. Deux critères ont été retenus pour définir quatre catégories numérotées de I (très haute importance) à IV (faible importance) :

- **Critère 1** (indication de la classe d'antimicrobiens) : englobe son utilisation en médecine humaine, son spectre d'activité et son efficacité. Le critère est rencontré si l'antimicrobien est utilisé préférentiellement pour le traitement d'infections graves chez les humains (infections qui entraînent une morbidité significative exigeant des soins d'urgence incluant une hospitalisation ou la mortalité si elles ne sont pas traitées).
- **Critère 2** (disponibilité d'alternatives thérapeutiques) : le critère est rencontré si la classe d'antimicrobiens présente une absence ou rareté de médicaments de remplacement.

La **Figure 3** est un résumé des antimicrobiens identifiés sur le marché au Canada pour les bovins, et classés selon la catégorisation de Santé Canada.



**Figure 3.** – Agents antimicrobiens identifiés au Canada avec au moins une homologation pour les bovins et répartis selon la catégorisation de Santé Canada.

On remarque que Santé Canada distingue les combinaisons de triméthoprime et sulfonamides (de haute importance) par rapport aux sulfonamides administrés sans triméthoprime (importance moyenne). Cette distinction n'était pas faite par l'OMS et l'OIE. À noter également qu'aucune révision de la catégorisation de Santé Canada n'a été réalisée depuis avril 2009.

#### **4.5. Relativité de l'importance des antimicrobiens selon la catégorisation utilisée (OMS, OIE ou Santé Canada)**

Les catégorisations des antimicrobiens (OMS, OIE, Santé Canada) ne se chevauchent pas, ce qui apporte de la confusion dans les rapports de quantification de l'UAM. Des variations dans les catégories sont également possibles au sein d'un même organisme. À titre d'exemple, le changement le plus important entre la 5<sup>e</sup> révision [100] et la 6<sup>e</sup> révision [95] de la catégorisation des antimicrobiens selon l'OMS concerne les **pénicillines**. Les pénicillines à spectre étroit (dont la pénicilline G) qui étaient considérées « antimicrobiens d'importance critique hautement

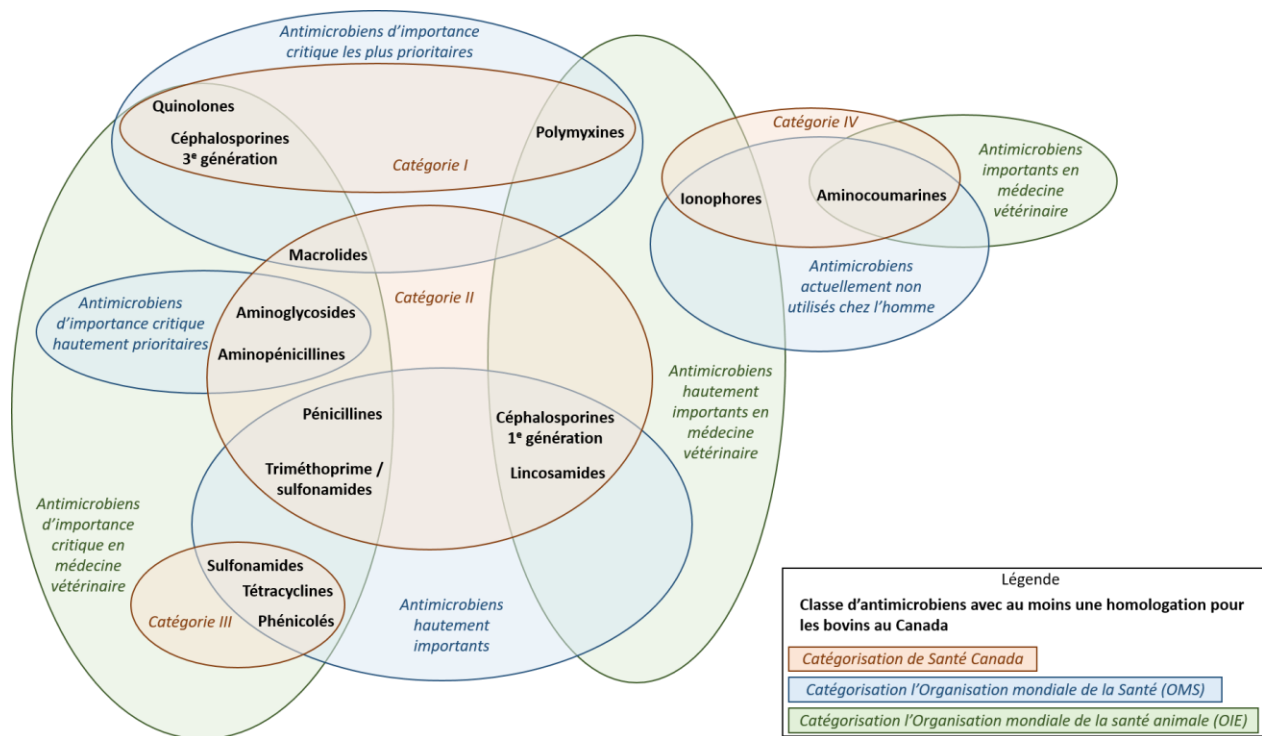
prioritaires » dans la 5<sup>e</sup> révision sont devenues « antimicrobiens hautement importants » dans la 6<sup>e</sup> révision. Étant donné que la pénicilline G est fréquemment utilisée en médecine vétérinaire, ce changement de catégorie pourrait entraîner des répercussions importantes sur la quantification lorsque les catégories de l’OMS sont utilisées. Pour les articles de cette thèse, uniquement la 6<sup>e</sup> révision a été utilisée (pénicilline G incluse dans les antimicrobiens hautement importants).

La **Figure 4** illustre la complexité des catégorisations et la difficulté notamment d’aligner les intérêts de la médecine humaine et de la médecine vétérinaire.

Pour certains antimicrobiens, un recoupement intéressant peut être identifié entre l’OMS et l’OIE. Par exemple, pour les **polymyxines** : elles sont considérées « antimicrobiens d’importance critique les plus prioritaires » par l’OMS (leur usage devrait donc être restreint en médecine vétérinaire) et sont « hautement importantes en médecine vétérinaire » (les polymyxines ne sont donc pas indispensables pour le traitement des animaux et ne rencontrent que l’un des deux critères de l’OIE). Les polymyxines pourraient donc disparaître de l’arsenal de traitement des vétérinaires et être réservées à la médecine humaine. Cet alignement des deux catégorisations est plus difficile pour les classes d’antimicrobiens qui sont à la fois d’importance critique les plus prioritaires selon l’OMS mais aussi d’importance critique en médecine vétérinaire (céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, quinolones, macrolides).

La catégorie I de Santé Canada (de très haute importance) s’apparente à la catégorie des antimicrobiens d’importance critique les plus prioritaires de l’OMS. La différence majeure se situe au niveau des **macrolides** : cette classe est incluse dans les plus prioritaires de l’OMS mais appartient seulement à la catégorie II (de haute importance) de Santé Canada.





**Figure 4.** – Classes d’antimicrobiens identifiées au Canada avec au moins une homologation pour les bovins et répartis selon les catégorisations de l’Organisation mondiale de la Santé (OMS), de l’Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et de Santé Canada.

## 5. Utilisation des antimicrobiens chez les bovins laitiers : contexte canadien et québécois

Dans ce dernier paragraphe de la revue de littérature, l’UAM au Canada (et en particulier au Québec) sera mise en contexte afin de guider le lecteur francophone « hors-Québec » : aspects réglementaires pour le médecin vétérinaire et le producteur laitier, rapports sur la surveillance de l’UAM et de la RAM publiés annuellement au Canada (et au Québec), mise en évidence du manque de données concernant la quantification de l’UAM et de la RAM dans les fermes laitières québécoises, et présentation des méthodes de quantification de l’UAM potentiellement disponibles.

## 5.1. Aspects réglementaires de l'utilisation des antimicrobiens pour les bovins laitiers au Canada et au Québec

Au Québec, une **prescription vétérinaire** est obligatoire **depuis 1984** pour obtenir un produit vétérinaire contenant un antimicrobien [101]. La prescription est devenue obligatoire dans les autres provinces canadiennes depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2018 [102]. La prescription doit contenir plusieurs éléments obligatoires, selon le *Règlement sur les ordonnances des médecins vétérinaires* (Loi sur les médecins vétérinaires, chapitre M-8, r. 14) :

- Nom, numéro de permis et signature du médecin vétérinaire
- Date à laquelle la prescription est rédigée
- Nom, adresse et numéro de téléphone du propriétaire de l'animal
- Race, âge, sexe et poids de l'animal à traiter, et dans le cas d'un troupeau, l'espèce et le nombre de sujets visés
- Nom du médicament, quantité prescrite, posologie, nombre de renouvellements qui ne doivent pas excéder une période d'un an, délais d'attente, forme pharmaceutique, concentration et mode d'administration du médicament
- Date après laquelle l'ordonnance non renouvelable deviendra invalide, s'il y a lieu.

En général, le médecin vétérinaire prescrit un médicament (non renouvelable) et le vend lors de la même visite (de façon concomitante) : la prescription sert alors également de facture pour cette visite. Cependant, une exception existe pour les **prescriptions dites « annuelle »** : ces prescriptions sont écrites dans le cadre d'une relation vétérinaire-client-patient (**RVCP**) annuellement pour une ferme. Sur ce type de prescription, le médecin vétérinaire peut prescrire pour l'année une quantité de médicaments (en fonction par exemple du nombre de cas attendus de maladies, des profils de résistance connus et des traitements efficaces pour la ferme). Cette prescription permet au producteur d'acheter ses médicaments usuels « au comptoir » en l'absence du médecin vétérinaire. Dans ce cas de figure, les quantités sur la prescription annuelle ne correspondent pas toujours aux quantités réelles utilisées pendant l'année. Les **prescriptions pour aliments médicamenteux** sont un autre type de prescription vétérinaire. Elles contiennent les mêmes éléments obligatoires que ceux cités précédemment, avec en plus la quantité

d'aliment médicamenteux à préparer, la quantité du principe actif (antimicrobien par exemple) à incorporer, le genre et le mode de préparation de l'aliment médicamenteux. Les prescriptions pour aliments médicamenteux sont émises par le médecin vétérinaire et remises au producteur laitier qui peut alors faire préparer un aliment médicamenteux par sa meunerie (la meunerie n'est pas autorisée à livrer un aliment médicamenteux sans la prescription vétérinaire).

De plus, depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2018, les antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine ne peuvent plus être utilisés comme **promoteurs de croissance** au Canada [102]. Les antimicrobiens d'importance critique pour la santé humaine ont été définis par l'OMS et sont détaillés au paragraphe 4.3.1 de cette thèse (catégorisation des antimicrobiens selon l'OMS). Les promoteurs de croissance étant principalement utilisés dans l'alimentation, certains prémélanges médicamenteux ont donc progressivement disparu du marché au cours de ce doctorat (prémélanges qui contenaient des antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine et qui étaient vendus comme promoteurs de croissance avant le 1<sup>er</sup> décembre 2018), ou ont connu des modifications importantes de leur étiquette. À titre d'exemples, le prémélange « Aureo<sup>®</sup> S » (contenant de la chlortétracycline et de la sulfaméthazine) n'est maintenant plus disponible au Canada, et le prémélange « Neo-Terramycin<sup>®</sup> 50/50 » (contenant de la néomycine et de l'oxytétracycline), qui était utilisé comme promoteur de croissance pour les bovins, est maintenant exclusivement homologué pour le traitement de la diarrhée post-sevrage causée par *Escherichia coli* entérotoxigène chez les porcs. Les seuls antimicrobiens pouvant encore être utilisés comme promoteurs de croissance chez les animaux de production sont les ionophores.

Au Canada depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018, les ventes de médicaments vétérinaires contenant des antimicrobiens importants en médecine humaine (selon la « Liste A » [103]) doivent être déclarées annuellement à Santé Canada, selon la modification apportée au *Règlement sur les aliments et drogues* [104]. La déclaration des ventes concerne les **importateurs** (quiconque important un médicament destiné à la vente au Canada), les **fabricants** (quiconque vendant un médicament au Canada sous son propre nom commercial ou marque contrôlée par lui) et les **préparateurs de médicaments** (quiconque composant un produit à usage vétérinaire à l'aide d'antimicrobiens de la liste A).

Au Québec le 25 février 2019, un règlement « modifiant le règlement sur l'administration de certains médicaments » est entré en vigueur (décret 1110-2018, Gazette officielle du Québec du 29 août 2018, [105]). Le règlement a pour but de restreindre l'UAM de catégorie 1 selon Santé Canada pour les animaux de consommation : l'usage en prévention est interdit, et l'usage à des fins curatives ou en métaphylaxie est contrôlé (réservé aux seuls cas où il appert que l'administration d'un antimicrobien d'une autre catégorie ne permettra pas de traiter la maladie). Ce règlement n'était pas en vigueur au moment de la collecte des données sur les fermes pour de projet de recherche (données recueillies en 2017-2018).

## **5.2. Quantification et surveillance de l'utilisation des antimicrobiens et de l'antibiorésistance au Canada et au Québec : situation actuelle**

Plusieurs rapports sur l'UAM et la RAM sont publiés annuellement par l'Agence de la santé publique du Canada (**ASPC**) et Santé Canada d'une part, et par le Programme québécois d'antibiosurveillance vétérinaire du ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (**MAPAQ**) d'autre part. Les résultats des rapports les plus récents sont présentés dans cette section, ainsi que les études sur la quantification de l'UAM dans les fermes laitières canadiennes (mettant en évidence un manque de données pour cette filière et l'importance du projet de doctorat dans ce contexte).

### **5.2.1. Rapports annuels à l'échelle du Canada**

L'Agence de la santé publique du Canada (**ASPC**) publie annuellement deux rapports sur l'UAM et la RAM chez les humains et les animaux :

- Un rapport provenant du Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (**SCSRA**)
- Un rapport provenant du Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (**PICRA**).

Le **rapport de 2020 du SCSRA (données recueillies entre 2014 et 2018)** [106] fournit des détails sur la RAM au sein des microorganismes qui préoccupent le plus les Canadiens, ainsi que de l'information sur l'UAM dans les populations humaines et animales. En résumé : (1) certaines données tendent à indiquer que la situation de la RAM s'aggrave chez les humains, (2) l'UAM continue d'augmenter chez les humains, particulièrement chez les Canadiens âgés, et (3) alors que le nombre de kilogrammes d'antimicrobiens distribués pour être utilisés chez les animaux a diminué de 11% entre 2014 et 2018, il y a eu une augmentation de 6% entre 2017 et 2018. Il est important de noter que les données d'UAM chez les animaux présentées dans le rapport du SCSRA sont fournies par le PICRA et ne comprennent aucune information sur les bovins spécifiquement (rapport de 2020 du SCSRA). Les résultats concernant la RAM dans ce rapport visent uniquement la résistance des bactéries entériques de sources alimentaires (aucune information sur la résistance de bactéries provenant des fermes).

Le PICRA réalise une surveillance dite « active » de l'UAM et de la RAM à partir d'échantillons collectés de façon standardisée dans des fermes sentinelles de poulets de chair, de porcs et de dindons, et à partir d'échantillons de viande vendue en épicerie. Le PICRA a récemment intégré à son programme de surveillance des fermes sentinelles de bovins en parcs d'engraissement et de bovins laitiers mais aucun résultat n'était disponible sur ces espèces animales au moment de l'écriture de cette thèse. Voici quelques faits saillants du **rapport du PICRA de 2018** [9] :

- La quantité totale des antimicrobiens (en tenant compte du nombre et du poids des animaux) distribués à travers tout le Canada, à des fins d'utilisation chez les animaux (animaux d'élevage et de compagnie), a augmenté de 5% entre 2017 et 2018.
- La surveillance des isolats de *Salmonella* hautement résistants aux médicaments (résistants à 6 classes d'antimicrobiens ou plus) indique une augmentation de leur nombre parmi les personnes, les animaux et la viande.

Depuis 2018, Santé Canada publie un « **rapport sur les ventes de médicaments vétérinaires antimicrobiens** » [104]. L'information disponible dans ce rapport est limitée (résumé des principales observations uniquement). Les comparaisons présentées sont faites d'une année à l'autre en utilisant les kg totaux d'antimicrobiens vendus (prenant parfois en compte le nombre

d'animaux et leur poids). Le détail des analyses n'est pas fourni dans le rapport public en ligne. Voici les principales observations extraites des trois premiers rapports de 2018 [107], 2019 [108] et 2020 [109] :

- Les ventes d'antimicrobiens importants en médecine humaine vendus pour une utilisation chez les animaux ont diminué de 10% (en kg totaux vendus) entre 2018 et 2019 mais ont augmenté de 6% (en kg totaux vendus) entre 2019 et 2020.
- En 2020, les fabricants représentaient **86%** (946 591 kg) du total de la quantité en kg d'antimicrobiens vendus, les importateurs **8%** (93 152 kg), et les préparateurs de médicaments **6%** (64 891 kg).
- Les antimicrobiens sont destinés (par ordre décroissant d'importance en kg vendus) aux porcs, suivis par la volaille, les bovins et les poissons (2019). Les ventes pour les bovins ont augmenté (en kg) entre 2018 et 2019 et entre 2019 et 2020. Entre 2019 et 2020, les ventes de produits de catégorie 1 ont augmenté pour les bovins laitiers de 62% et ont diminué pour les bovins à viande de 11%. Les quantités restent cependant vraiment basses (augmentation de 204 kg d'antimicrobiens de catégorie 1 pour les bovins laitiers à l'échelle du Canada entre 2019 et 2020).
- Les antimicrobiens sont destinés (par ordre décroissant d'importance en kg vendus) à être utilisés comme prémélange dans la nourriture (75%), dans l'eau de boisson des animaux (17%), en injection (4%), oralement mais pas dans l'eau de boisson (1%) ou selon une autre voie d'administration (3%).

Les limites de ces rapports produits au niveau fédéral sont : (1) aucune données sur des fermes sentinelles de bovins au moment de l'écriture de cette thèse (donc aucune information au niveau « ferme » sur l'UAM et la RAM), (2) des estimés de l'UAM basés sur des ventes globales au Canada (les tonnages d'antimicrobiens étant par la suite divisés en fonction de la biomasse animale pour chaque espèce selon les données connues sur le nombre d'animaux au Canada et leur poids moyen au moment du traitement ou le poids à l'abattage). Ces résultats sont intéressants pour suivre l'évolution des ventes globales d'une année à l'autre (tendances temporelles) ou d'une province à une autre (tendances spatiales) mais il est difficile de conclure sur les quantités

utilisées au niveau de la ferme ou de l'animal (estimés trop imparfaits). Les facteurs de risque de l'UAM et de la RAM ne peuvent pas non plus être étudiés avec de tels estimés.

### 5.2.2. Rapports annuels à l'échelle du Québec

Au Québec, il n'existe pas actuellement un système de surveillance en continu de l'utilisation des antimicrobiens pour les animaux. Cependant, plusieurs projets sont en cours dans chaque filière animale afin de rapporter les quantités d'antimicrobiens utilisés. Le Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (**MAPAQ**) a mandaté, dans le cadre de la Politique gouvernementale de prévention en santé [110], la Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal (**FMV**) pour réaliser une étude de faisabilité sur la mise en place d'un système de surveillance en continu de l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux du Québec. Cette étude de faisabilité s'est déroulée durant la réalisation de cette thèse de doctorat et se poursuit au moment du dépôt.

Au Québec, le Programme québécois d'antibiosurveillance vétérinaire publie un rapport annuel intitulé « *Résultat de la surveillance passive de l'antibiorésistance* » [111]. La résistance de certaines bactéries pathogènes ciblées d'origine avicole, bovine et porcine envers des antimicrobiens d'importance en médecine vétérinaire est présentée pour l'année en cours, avec les variations temporelles des profils de résistance. À titre d'exemples pour le secteur bovin, on apprend dans le rapport de 2020 que la résistance envers le ceftiofur pour les isolats d'*Escherichia coli* et de *Salmonella* spp est significativement à la hausse entre les périodes 2006-2015 et 2016-2020. Pour *Mannheimia haemolytica* et *Histophilus somni*, on observe une hausse significative de la résistance envers la tulathromycine et la tilmicosine entre les deux périodes. Les isolats des bactéries proviennent d'animaux généralement malades qui peuvent avoir été traités avec des antimicrobiens (surveillance passive, à partir des échantillons soumis aux laboratoires de microbiologie du MAPAQ et de la FMV). Ce rapport concerne uniquement la surveillance de l'antibiorésistance (aucune donnée sur la surveillance de l'UAM).

### 5.2.3. Données limitées sur la quantification de l'utilisation des antimicrobiens dans les fermes laitières canadiennes

Avant la publication des résultats de cette thèse de doctorat, uniquement des données ponctuelles sur la quantification de l'UAM dans les fermes laitières canadiennes étaient disponibles. L'étude de **Saini et collaborateurs** [58] parue en 2012 était la principale publication disponible. Dans cette étude, les auteurs ont recruté 89 fermes laitières, dont 28 au Québec, 27 en Ontario, 17 dans les Maritimes et 17 en Alberta. Les données ont été recueillies en 2007-2008 à l'aide d'un « *garbage can audit* » et les quantités rapportées en taux d'utilisation (« antimicrobial drug use rate (**ADUR**) »). Un taux moyen de 14,35 doses définies journalières par 1000 vache-jours a été calculé au niveau national. Le Québec était la province qui obtenait le plus faible taux, l'Ontario le plus haut taux (10,19 contre 19,51 doses définies journalières par 1000 vache-jours). Globalement, les classes d'antimicrobiens les plus utilisées étaient les céphalosporines, les pénicillines (seules ou en combinaison), les tétracyclines, les combinaisons de triméthoprim et sulfonamide, et les lincosamides. Pour la définition des doses définies journalières (en grammes par animal-jour), les auteurs indiquent avoir utilisé un poids de 600 kg pour une vache laitière et le dosage journalier moyen de chaque antimicrobien selon le compendium canadien des produits vétérinaires. Certains détails sont donnés concernant les combinaisons d'antimicrobiens et les conversions utilisées pour passer d'unités internationales à des milligrammes, mais les valeurs précises utilisées pour les doses définies journalières ne sont pas explicitées dans l'article, ce qui nuit à l'interprétation.

**Léger et collaborateurs** rapportent l'utilisation des antimicrobiens par les vétérinaires ontariens à partir d'un questionnaire réalisé en 2001 [112,113]. L'étude illustre les pratiques d'utilisation au début des années 2000s en Ontario, mais l'objectif n'est pas de quantifier l'utilisation des antimicrobiens.

En 2017, **Nobrega et collaborateurs** [114] ont réutilisé les données du « *garbage can audit* » de 2007-2008 (étude de Saini, [58]) pour comparer la quantification de l'AMU d'après (1) les registres de traitement et (2) l'inventaire par le GCA. Deux critères d'exclusion ont été utilisés par les auteurs (à partir des données des 89 fermes initialement disponibles pour analyses). Premièrement, une ferme était exclue si elle n'avait pas au moins un traitement antimicrobien



écrit dans son registre de traitement et au moins un antimicrobien récupéré dans la poubelle du GCA. Deuxièmement, une ferme était exclue si son registre de traitement présentait plus de 10% de lignes avec de l'information manquante (identification de l'animal traité, raison du traitement, date du traitement, produit utilisé, et durée du traitement). Un total de 38/89 fermes a été exclu, dont l'ensemble des 28 fermes québécoises. Pour ces dernières, étant donné le dessin d'étude, seules des données électriques avaient été extraites et ces données ne comprenaient pas les informations jugées comme minimales pour l'inclusion dans les analyses. Les conclusions de cette étude ne s'appliquent donc pas au Québec. Les auteurs ont montré que pour chaque traitement entré dans le registre de traitement, 2,2 fois plus de traitements étaient recueillis dans la poubelle du GCA. Une forte corrélation positive (*Pearson product-moment correlation coefficient* de 0,80) a été rapportée entre les 2 méthodes. Cependant, il faut rappeler que cette corrélation n'a été obtenue qu'après exclusion de 43% des fermes initialement disponibles. Il semble donc difficile voire impossible d'extrapoler ces résultats à l'ensemble des fermes laitières canadiennes, et du Québec en particulier.

Les données les plus récentes de quantification de l'UAM étaient donc celles de 2007-2008 au moment de commencer ce doctorat.

### **5.3. Méthodes de quantification de l'utilisation des antimicrobiens dans les fermes laitières potentiellement disponibles au Canada et au Québec**

Plusieurs méthodes potentielles de quantification de l'UAM étaient envisagées au début de ce projet. Tout d'abord, dans le cadre du programme *Lait canadien de qualité* (maintenant connu sous le nom de *ProAction* [115]), tout producteur laitier canadien doit tenir à jour un registre des traitements administrés aux bovins de la ferme. Ce registre répertorie donc (en théorie) tout médicament administré sur la ferme, ainsi que des informations obligatoires comme l'identifiant de l'animal traité, la dose et la voie d'administration, la raison et la date du traitement. Ce registre peut être complété à l'aide d'un logiciel de gestion de la santé du troupeau ou à la main dans un classeur ou un cahier. L'adhésion au programme est obligatoire dans toutes les fermes

canadiennes ce qui en fait une méthode de collecte de données supposément uniforme à travers le Canada. Au Québec, deux logiciels de suivi de la santé du troupeau sont majoritairement utilisés par les producteurs de lait : **DSA Laitier-Producteur** (logiciel développé par DSAHR Inc., propriété de l'Association des médecins vétérinaires du Québec, **AMVPQ**) et **Lac-T** (logiciel acquis en 2021 par Lactanet Canada, organisme administré par des producteurs laitiers canadiens). D'autres logiciels peuvent être identifiés comme **Lely T4C** farm management software et **DeLaval DelPro®** (pour les fermes avec robots de traite Lely ou Delaval), **DairyPlan C21** de GEA, ou encore **Smartdairy Herdmetrix** de BouMatic.

Au Québec, les médecins vétérinaires en pratique des grands animaux utilisent majoritairement un logiciel de facturation (**Vet-Expert**) pour générer leurs prescriptions et factures. Ces données peuvent être extraites directement à partir du logiciel afin de quantifier l'UAM. En 2017, on estimait que 75% des médecins vétérinaires en pratique bovine utilisaient Vet-Expert (on estime maintenant que la quasi-totalité l'utilisent). Depuis novembre 2021, l'AMVPQ est devenue l'unique propriétaire de la plateforme numérique Vet-Expert. Le logiciel est donc principalement utilisé dans la province québécoise au Canada. L'extraction de données peut se faire depuis les bureaux de l'AMVPQ à Saint-Hyacinthe (données centralisées) avec le consentement du producteur laitier concerné et de son vétérinaire. Il est possible d'extraire des factures (facturation d'honoraires et de produits) ou des prescriptions (prescriptions annuelles, prescriptions pour aliments médicamenteux) pour une ferme ou pour un médecin vétérinaire en particulier.

Enfin, la quantification de l'UAM dans les fermes laitières du Québec peut se faire en recueillant les données du programme provincial « Amélioration de la santé animal au Québec (**ASAQ**) ». Le gouvernement québécois a instauré ce programme en 1971 (sous le nom d'assurance-santé animale contributoire, **ASAC**) afin de garantir l'accessibilité aux soins vétérinaires partout au Québec, et ce, à des tarifs fixes [116]. De nos jours, le Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (**MAPAQ**) assume, au profit des producteurs agricoles, une partie des coûts des services vétérinaires exécutés par les médecins vétérinaires inscrits à l'Entente ASAQ au moyen d'une aide financière qui est versée directement à ces derniers [117]. À chaque fois qu'un médecin vétérinaire se déplace dans une exploitation agricole pour évaluer un animal,

un relevé d'honoraires ASAQ est produit. Les médicaments vendus lors de la visite sont répertoriés sur ce relevé ASAQ. Le MAPAQ possède une base de données qui compile l'ensemble des informations présentes sur les relevés ASAQ; cette base de données pourrait être utilisée pour quantifier l'UAM dans les fermes laitières québécoises (ou plus largement pour quantifier l'UAM dans les exploitations agricoles où des frais vétérinaires sont générés). À noter que les médicaments qui sont vendus en dehors d'une visite du médecin vétérinaire à la ferme (par exemple, les médicaments prescrits annuellement et vendus « au comptoir ») ne figurent pas sur les relevés ASAQ (information manquante si le programme ASAQ est utilisé pour quantifier l'UAM).

Un des aspects importants de ce projet de doctorat a été de déterminer le potentiel de chacune de ces méthodes de quantification pour un futur système de surveillance de l'UAM dans les fermes laitières québécoises (ou canadiennes). Pour le projet, nous avons échantillonné 101 fermes laitières à partir de 3 régions québécoises, la Montérégie, l'Estrie et le Centre-du-Québec (population source). Notre population cible était l'ensemble des fermes laitières du Québec (quelques résultats pourraient potentiellement être généralisés à l'ensemble des fermes laitières du Canada).

**Références :** Les références du chapitre 1 (revue de littérature) sont présentées avec les références du chapitre 7 (discussion générale) en fin de thèse, juste avant les annexes.

## Chapitre 2 – Objectifs et Hypothèses

Cette étude a pour objectif général de quantifier l'utilisation des antimicrobiens (**UAM**) dans les fermes bovines laitières du Québec et de proposer une méthode de surveillance de l'UAM au niveau provincial.

Les antimicrobiens visés dans le cadre de cette étude sont les **antibactériens** et les **antiprotozoaires** (anticoccidiens).

### Les objectifs spécifiques sont :

- Définir une unité de mesure adaptée au contexte canadien pour mesurer l'UAM en production bovine, et en particulier établir les **doses définies journalières** (*Canadian defined daily doses*) et les **doses définies pour un traitement complet** (*Canadian Defined Course Dose*) pour les antimicrobiens disponibles pour les bovins au Canada
- Dresser le portrait de l'UAM dans les fermes laitières du Québec (quantité et nature des antimicrobiens utilisés) en utilisant une méthode de quantification à partir de la collecte à la ferme des emballages de médicaments utilisés sur une année ainsi que des bons de livraison des meuneries délivrant des aliments médicamenteux (*garbage can audit*)
- Évaluer l'association entre certains facteurs propres à l'élevage (taille du troupeau, niveau de production laitière, taux d'incidence de maladies infectieuses courantes) et le taux d'utilisation des antimicrobiens
- Pour les antimicrobiens non utilisés dans les aliments médicamenteux, comparer les quantités obtenues à partir de la collecte à la ferme des emballages de médicaments utilisés (*garbage can audit*) aux quantités estimées à partir (1) des factures vétérinaires, (2) des relevés d'honoraires du programme d'amélioration de la santé animale au Québec, ou (3) des registres de traitements complétés par le producteur laitier à la ferme.
- Pour les antimicrobiens utilisés dans les aliments médicamenteux, comparer les quantités issues des factures de meunerie (*garbage can audit*) aux quantités estimées à partir (1) des

réponses des producteurs laitiers à un questionnaire ou (2) des prescriptions vétérinaires pour aliments médicamenteux.

- Estimer la proportion de prescriptions vétérinaires pour aliments médicamenteux entrées par les vétérinaires directement dans leur logiciel de facturation (en comparaison avec les prescriptions vétérinaires pour aliments médicamenteux écrites à la main ou sur ordinateur mais sans passer par le logiciel de facturation).
- Identifier une méthode prometteuse ayant le potentiel d'être utilisée dans un système de surveillance et d'étalonnage (*benchmarking*) de l'UAM dans les fermes laitières du Québec.

#### **Les hypothèses suivantes ont été émises :**

- Pour chaque antimicrobien disponible pour les bovins au Canada, il devrait être possible de déterminer une **dose définie journalière** (*Canadian Defined Daily Dose*) et une **dose définie pour un traitement complet** (*Canadian Defined Course Dose*) par voie d'administration, en utilisant les homologations de l'ensemble des médicaments vétérinaires présents sur le marché au Canada.
  - En effet, chaque médicament vétérinaire disponible sur le marché au Canada est répertorié par un numéro d'identification unique (*Drug Identification Number, DIN*) dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada. Cette base de données est publique, mise à jour quotidiennement et contient l'ensemble des informations sur le médicament (incluant l'étiquette du produit) [118].
- Une variation est attendue entre les doses définies canadiennes et des doses définies dans les autres régions du monde, telles que les DDDvet et DCDvet établies par l'Agence Européenne des Médicaments (**EMA**) [7].
  - Les constats suivants ont justifié la formulation de cette hypothèse :
    - Certains antimicrobiens utilisés pour les bovins au Canada ne sont pas identifiés en Europe (absence de DDDvet et DCDvet). C'est le cas par exemple des ionophores.

- Certains antimicrobiens utilisés pour les bovins au Canada ont une homologation qui varie des DDDvet et DCDvet établis par l'EMA. Par exemple, la tylosine en formulation injectable n'est identifiée au Canada que dans un produit, Tylan® 200 de la compagnie Elanco, et la dose quotidienne est de 17,6 mg/kg d'après l'étiquette du produit alors que la DDDvet (EMA) est de 13 mg/kg soit une dose journalière 35% plus élevée au Canada. L'impact attendu est important sur la quantification de l'utilisation de la tylosine (macrolide, antimicrobien d'importance critique les plus prioritaires).
  - Certains antimicrobiens utilisés pour les bovins au Canada sont identifiés en Europe mais l'EMA n'a pas attribué de DDDvet ou de DCDvet. Les exemples sont la gamithromycine et la tildipirosine (macrolides) et l'ensemble des intramammaires utilisés au tarissement (pas de DDDvet).
- Concernant la quantification de l'UAM, nous posons les hypothèses suivantes : (1) l'UAM varie considérablement entre les différents producteurs de bovins laitiers; (2) les antimicrobiens d'importance critique les plus prioritaires sont fréquemment utilisés (à cause d'avantages comme l'absence de retrait de lait pour certains produits, ou encore la praticité d'une injection unique avec les produits à action prolongée); (3) les antimicrobiens utilisés dans l'alimentation représentent une quantité considérable de l'UAM mais ne sont pas des antimicrobiens d'importance en médecine humaine [58].
- La taille du troupeau et le niveau de production de la ferme pourraient être des facteurs positivement associés au taux d'UAM. De plus, le taux d'incidence de maladies infectieuses dans la ferme devrait être positivement associé au taux d'UAM mais on s'attend à ce que le taux d'incidence de maladies infectieuses n'explique qu'une fraction du taux d'UAM en raison de la présence d'autres facteurs potentiels (par exemple, les habitudes d'UAM du producteur ou du vétérinaire, la période de retrait de l'antimicrobien utilisé, le niveau de connaissances du producteur [119–121]).
  - Cette hypothèse était appuyée notamment par les résultats d'une équipe de recherche en Belgique qui a montré une association positive entre le taux d'UAM et (1) l'incidence de mammites traitées ou (2) l'utilisation du traitement antimicrobien

universel au tarissement, et une association négative entre le taux d'UAM et (1) la proportion de primipares dans le troupeau, ou (2) le fait de traiter les cas de mammite avec des produits intra-mammaires homéopathiques, ou (3) le fait de participer à un programme vétérinaire de gestion de la santé du troupeau. [59,122,123]

- Un accord presque parfait est attendu entre la méthode de quantification de l'UAM à partir des **factures vétérinaires** et la méthode de **collecte des emballages** de médicaments utilisés à la ferme.
  - En effet, au Québec, les médicaments sous ordonnance pour animaux (incluant l'ensemble des antimicrobiens) ne peuvent être prescrits que par des médecins vétérinaires. Les médecins vétérinaires ont souvent le rôle de pharmacien : ils délivrent eux-mêmes les médicaments qu'ils prescrivent (non-dissociation de l'acte de prescription et de l'acte de vente et de délivrance) (information fournie par l'Ordre des médecins vétérinaires du Québec, **OMVQ**).
- Les données extraites des **factures vétérinaires** pourraient donc être utilisées dans le cadre d'un **système de surveillance** de l'UAM dans les fermes laitières québécoises. Le processus d'extraction et d'analyse de ces données devrait être simple et peu onéreux ce qui représente un potentiel important de cette méthode.
  - Cette hypothèse était émise dans le contexte québécois suivant (information fournie par l'Association des médecins vétérinaires praticiens du Québec, **AMVPQ**) : deux logiciels de facturation étaient utilisés par la grande majorité des médecins vétérinaires au moment de la collecte des données (Sysvet® et Vet-Expert®). L'AMVPQ était en mesure d'extraire les données (de manière centralisée pour Vet-Expert®) à partir de ses bureaux à Saint-Hyacinthe.
- Un accord imparfait est attendu entre la méthode de quantification de l'UAM à partir des **relevés d'honoraires du programme d'amélioration de la santé animale au Québec (ASAQ)** et la méthode de **collecte des emballages** de médicaments utilisés à la ferme.
  - En effet, au Québec, les médicaments prescrits et vendus lors d'une visite du médecin vétérinaire à la ferme sont inscrits sur les relevés d'honoraires du programme ASAQ. Cependant, un certain nombre de médicaments sont prescrits et vendus en dehors de

- ces visites (par exemple, achat de médicaments par le producteur directement à la clinique vétérinaire, dans le cadre d'une prescription annuelle) et n'apparaissent donc pas dans la base de données du programme ASAQ (données manquantes attendues).
- Un accord imparfait est attendu entre la méthode de quantification de l'UAM à partir des **registres de traitement complétés à la ferme** et la méthode de **collecte des emballages** de médicaments utilisés à la ferme.
    - Cette hypothèse était émise dans le contexte canadien suivant : l'ensemble des producteurs laitiers du Canada a pour obligation d'adhérer au programme ProAction® (anciennement Lait Canadien de Qualité, LCQ). Selon le site des Producteurs laitiers du Canada, ProAction® est un programme national d'assurance de la qualité pour le secteur laitier canadien. Dans le cadre de ce programme, les producteurs de lait ont pour obligation de répertorier l'ensemble des traitements administrés aux animaux dans un registre tenu à la ferme. On pourrait donc s'attendre à obtenir les quantités d'antimicrobiens en consultant directement ces registres. Cependant, plusieurs inconvénients étaient suspectés : la tenue de registres écrits à la main (difficulté d'extraction des données), la multitude de logiciels de gestion de la santé du troupeau, les données manquantes ou erronées dans les registres.
  - Les données extraites des **relevés d'honoraires du programme d'ASAQ** et les données extraites des **registres de traitements complétés à la ferme** risquent donc d'être difficilement exploitables dans le cadre d'un **système de surveillance** de l'UAM dans les fermes laitières québécoises.
  - **Pour l'UAM dans les aliments médicamenteux**, un accord imparfait mais acceptable est attendu entre la méthode de quantification à partir des prescriptions vétérinaires pour aliments médicamenteux et les données issues des factures des meuneries.
    - En effet, les meuneries du Québec ne sont pas autorisées à préparer et livrer un aliment médicamenteux sans obtenir au préalable une prescription vétérinaire pour aliment médicamenteux. Cette prescription est valide pour un maximum de 365 jours (mais le médecin vétérinaire peut choisir une date de validité plus courte en fonction de la raison de prescription et du type d'aliment médicamenté prescrit). Étant donnée



la complexité à prédire de façon précise la quantité à préparer pour la durée de validité de la prescription, il était supposé des différences plus ou moins marquées entre les quantités prescrites et les quantités réellement livrées à la ferme. Aussi, on envisageait la possibilité de données manquantes ou erronées sur la prescription.

- **Pour l'UAM dans les aliments médicamenteux**, un accord imparfait mais acceptable est attendu entre la méthode de quantification à partir des réponses des producteurs laitiers à un questionnaire et les données issues des factures des meuneries.
  - Puisque la consommation d'un aliment médicamenteux sur une ferme ne varie généralement pas beaucoup dans le temps, il était suspecté que les données recueillies (nombre et âge des animaux exposés à l'aliment, type d'aliment médicamenteux utilisé) soient relativement justes et permettent de calculer un estimé fiable et précis.
- La proportion de **prescriptions vétérinaires pour aliments médicamenteux** entrées dans le logiciel de facturation des vétérinaires devrait être suffisamment élevée pour envisager d'intégrer cette information dans un **système de surveillance** de l'UAM dans les fermes laitières québécoises.

# Chapitre 3 – Assignment of Canadian Defined Daily Doses and Canadian Defined Course Doses for Quantification of Antimicrobial Usage in Cattle

Hélène Lardé<sup>1,2</sup>, Simon Dufour<sup>1,2</sup>, Marie Archambault<sup>1,2</sup>, David Léger<sup>3</sup>, Daleen Loest<sup>3</sup>, Jean-Philippe Roy<sup>2,4</sup>, David Francoz<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Department of Pathology and Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, QC, Canada

<sup>2</sup> Fonds de Recherche du Québec – Nature et Technologies (FRQNT) Strategic Cluster Op+lait, Regroupement de Recherche Pour un Lait de Qualité Optimale, Saint-Hyacinthe, QC, Canada

<sup>3</sup> Centre for Food-borne, Environmental and Zoonotic Infectious Diseases, Public Health Agency of Canada, Guelph, ON, Canada

<sup>4</sup> Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, QC, Canada

This article was published in *Veterinary Infectious Diseases*, a section of the journal *Frontiers in Veterinary Science*.

**Citation:** Lardé H, Dufour S, Archambault M, Léger D, Loest D, Roy J-P and Francoz D (2020) Assignment of Canadian Defined Daily Doses and Canadian Defined Course Doses for Quantification of Antimicrobial Usage in Cattle. *Front. Vet. Sci.* 7:10. doi: 10.3389/fvets.2020.00010

## Abstract

Standardized units are essential to allow quantification and comparison of antimicrobial usage (**AMU**) between species and regions. In Canada, defined daily and course doses have not yet been harmonized for cattle. Our objective was to assign defined daily and course doses (named **DDDbovCA** and **DCDbovCA**, respectively) for cattle in Canada, by antimicrobial agent (**AM**) and by route of administration, based on the label of all products containing at least one AM, marketed and authorized in Canada for use in cattle. In April and December 2019, a systematic search was performed from the online Drug Product Database (**DPD**) of Health Canada to identify veterinary products containing at least one AM, marketed in Canada for use in cattle. Products were divided by route of administration (intramammary, intrauterine, injectable, oral, and topical). The monograph was retrieved for each product from the DPD, or from the Canadian Edition of the Compendium of Veterinary Products (**CVP**), and read completely to extract recommended dosages in cattle. Standard weights were applied to compute doses if required. **DDDbovCA** and **DCDbovCA** were assigned by calculating an average of daily and course doses, respectively, by AM and route of administration. Two products were excluded from calculations because of their claim as growth promotion or feed efficiency (no longer authorized in Canada for certain categories of AM). Overall, 39 injectable, 75 oral (including 23 medicated premixes), 8 intramammary (4 for lactating cows and 4 for dry cows), 5 intrauterine, and 4 topical products were used for calculations. **DDDbovCA** and **DCDbovCA** values were assigned successfully for each AM identified, by route of administration. These metrics will allow harmonized and transparent quantification of AMU in cattle in Canada.

**Keywords:** antimicrobial usage, antibiotic usage, animal infection, cattle, metrics, **DDDbovCA**, **DCDbovCA**, quantification

## Introduction

With increasing interest in evaluation of the impact of antimicrobial usage (**AMU**) on antimicrobial resistance, international health organizations have highlighted the importance to

monitor AMU in human and veterinary medicine, as well as in agriculture [1-3]. Since the early 2000s, countries have reported their AMU for animals [4-8]. At the same time, problems of comparability between methods of quantification and between units of measurement were raised [9-12]. Nowadays, standardization of indicators is targeted by public health authorities [13-15].

Quantities of antimicrobial agents (**AMs**) used can be reported in net mass or in number of standard doses per standardized biomass [16] or per animal or group of animals [17]. To account for differences in potency and molecular weight between different AMs, standard doses are often preferred over net masses to report quantities. Different standard doses have been proposed: defined doses [18], used (or actual) doses [19], and prescribed doses [20]. Cow Calculated Course is a recent metric conceived in the United Kingdom that stratifies AMU for young cattle (long-acting injectable and oral products) and adult cattle (intramammary and short-acting injectable products) by assuming certain products are only used in certain age groups [21]. The use of one standard dose instead of another depends on the source of data collection and the aim of the report on AMU.

In this context, the European Medicines Agency (**EMA**), through the European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (**ESVAC**) project, assigned defined daily and course doses for animals (**DDDvet** and **DCDvet**), by food-producing species (cattle, swine, poultry), route of administration (parenteral, oral, intramammary for lactating cows, intramammary for dry cows, intrauterine), and AM or combination of AMs [22]. They followed principles already established by the World Health Organization (**WHO**) for assignment of Defined Daily Doses (**DDD**) for human medicines [23]. Canadian defined daily doses for animals (**DDDvetCAs**) have recently been defined for poultry (broiler chickens and turkeys) and pigs [24]. Defined doses have also been used for reporting on Canadian AMU in dairy cattle [25, 26] and in beef cattle [27], but are not harmonized between authors.

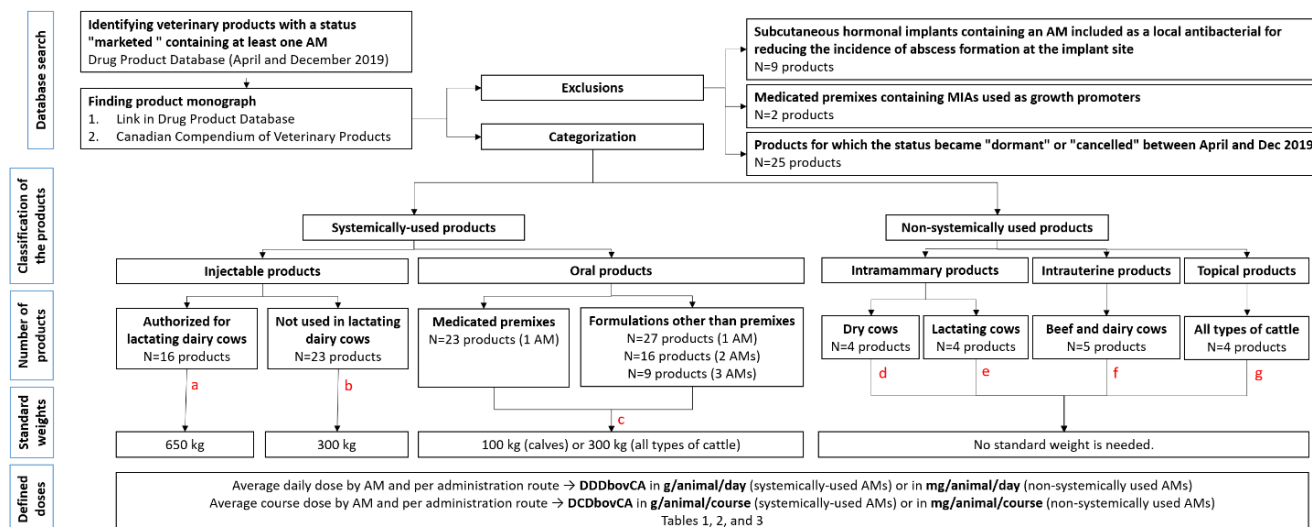
The objective of this research was, therefore, to assign defined daily doses (named **DDDbovCA**) and defined course doses (named **DCDbovCA**) for cattle in Canada, based on the labelled doses of all products containing at least one AM, that are marketed and authorized for use in cattle in

Canada. Specifically, the aim of this work was to assign DDD<sub>bovCA</sub> and DCD<sub>bovCA</sub> values by AM and by route of administration, in order to quantify in a transparent way AMU in cattle in Canada.

## Materials and Methods

### Database Search and Classification of Products by Route of Administration

The complete workflow for proposing defined daily doses and defined course doses is described in **Figure 5**. Health Canada, the federal institution responsible for regulating drugs to support public safety in Canada, provides an online Drug Product Database (**DPD**) updated nightly. Products defined as a drug under the Food and Drugs Act are identified by a unique Drug Identification Number (**DIN**), a computer-generated eight-digit number assigned by Health Canada to a drug product prior to being marketed [28]. In April 2019, the DPD was searched by active antimicrobial ingredient to retrieve all products used for cattle containing at least one AM. The search was repeated in December 2019 to note any discrepancies. Only products with a status “marketed” were kept for further steps (this status refers to an active DIN that is currently sold in Canada). Then, for each product, the product monograph was consulted by following the link in the DPD. For products with no monograph available in the DPD, the Canadian Edition of the Compendium of Veterinary Products (**CVP**) was consulted [29]. Products were separated according to their route of administration: systemic (oral or injectable) or non-systemic (intramammary, intrauterine, topical, or ophthalmic). Oral products were also classified according to their pharmaceutical form because of their diversity: “boluses, capsules, or tablets”, “suspensions or solutions”, “water soluble powders”, and “medicated premixes”. Subcutaneous hormonal implants containing an AM included as a local antibacterial for reducing the incidence of abscess formation at the implant site were excluded. Products containing an AM belonging to the Categories I, II, or III according to Health Canada [30], and having only growth promotion or feed efficiency indications were also excluded, as they are no longer marketed in Canada with this claim, since December 2018 [31].



**AM(s)**, Antimicrobial Agent(s); **DDDbovCA**, Canadian Defined Daily Dose for cattle; **DCDBovCA**, Canadian Defined Course Dose for cattle; **MIA(s)**, Medically Important Antimicrobial(s) belonging to the Categories I, II, or III according to Health Canada. <sup>a</sup>Injectable products authorized for lactating dairy cows were assigned to a standard weight of 650 kg. <sup>b</sup>Injectable products not used in lactating dairy cows were assigned to a standard weight of 300 kg. <sup>c</sup>Oral products intended for “calves” or “calves up to 136 kg” were assigned to a standard weight of 100 kg. Oral products intended for all types of cattle or for “calves up to 360 kg” were assigned to a standard weight of 300 kg. <sup>d</sup>For intramammary products for dry cows, a complete treatment for a cow was defined as the infusion of four syringes (one per quarter) at drying off regardless of the product. The complete treatment (4 syringes) was assigned to a duration of action of 10 days meaning that the daily treatment was defined as the infusion of 0.4 syringe per cow, or 0.1 syringe per quarter. <sup>e</sup>For intramammary products for lactating cows, it was hypothesized that one quarter is infected (and then treated) at a time by cow. <sup>f</sup>For intrauterine products, when no indication could be found on the product monograph, a duration of action of 24 h was assigned by default. <sup>g</sup>For topical products, we assumed that 1mL is sprayed per second (for sprays), 5 g of cream is used per application (for creams), or 5 g of powder is used per application (for powders for topical administration).

**Figure 5.** – Flow chart illustrating workflow for proposing DDDbovCA and DCDBovCA values for antimicrobial agents used for cattle in Canada.

## General Rules Applied to Each Product for Extraction of Dosages and Doses From the Product Monograph

The terms “dose” and “dosage” are often used interchangeably. For the current work, though, we used the following definitions: a dosage corresponds to the amount of active substance applied per kilogram of body weight, whereas a dose corresponds to the amount of an active substance administered to a single animal [13]. Daily dosages and course dosages were defined for systemically-used AMs, and were expressed in milligrams per kilogram per day and in milligrams per kilogram per course of treatment respectively. All dosages were rounded to one (dosages greater than 1 mg/kg) or two (dosages between 0 and 1 mg/kg) decimal place(s). Daily doses and course doses were expressed for systemically-used AMs in grams per animal per day

and in grams per animal per course of treatment respectively, rounded to two decimal places. Daily doses and course doses were expressed for non-systemically used AMs in milligrams per animal per day and in milligrams per animal per course of treatment respectively, rounded to a whole number.

A combination of AMs in one product was analyzed as if each AM was found individually in different products. Exceptions were applied if the following three criteria were concomitantly encountered: the combination is always synergistic at the specific given ratio found in veterinary products; AND the combination is known to decrease the risk of antimicrobial resistance in comparison with the use of the individual AM; AND the AMs in the combination are never found alone in products marketed for cattle in Canada.

For long-acting products (i.e., products with duration of action or a duration between two administrations longer than 24 hours), the daily dose was determined by dividing the amount of AM in one administration by the number of days between two administrations (for products with repeated administrations) or by the duration of action (in days) specified in the product monograph (for products with a single administration).

When both preventive and treatment dosages were indicated on the label, only the treatment dosage was used.

Conversion factors of 0.00012 and 0.00060 were applied to convert international units to milligrams for polymyxin B and penicillin G respectively [32, 33]. If a prodrug concentration was given in the product monograph, the prodrug was not converted into drug for calculations of dosages or doses, and was reported as such in tables.

### **Rules Specific to Products Used Systemically (Injectable or Oral Products)**

For each product, a daily dosage and a course dosage were obtained from the monograph by AM, in milligrams of AM per kilogram of body weight per day and per course respectively. To convert dosage to dose, the dosage was multiplied by a standard weight. Two standard weights were used for injectable products: **300 kg** for products not authorized for lactating dairy cows, and **650 kg**

for products authorized for lactating cows. Two standard weights were used for oral products: **100 kg** for products intended for “calves” or “calves up to 136 kg”, and **300 kg** for products intended for all types of cattle or for “calves up to 360 kg”. The 650-kg weight for an adult cow was decided according to recent data recording the weight of mature cows in Canada [34]. The 100-kg and 300-kg weights for a calf up to 136 kg and for “a lambda cattle”, respectively, were the same weights used previously by Jensen and collaborators [18]. The 100-kg weight represents the average weight between a newborn calf (around 50 kg) and a weaned calf (around 100 kg and 200 kg for a dairy and a beef calf respectively). The 300-kg weight represents the average weight between a newborn calf and an adult cattle. It is also assumed to be representative of the average weight of a beef cattle entering a feedlot (200 to 300 kg for a feeder calf, and around 400 kg for a yearling).

For products with both a single-dose therapy and a multiple-dose therapy (danofloxacin, enrofloxacin, florfenicol), the course dose was determined by performing an average between both provided therapies. The daily dose was determined from the multiple-dose therapy only (duration of action easier to assess with repeated regimen).

For products with only a single-dose therapy, the course dose was equal to the dose provided. The daily dose was determined for beta-lactams by dividing the course dose (in g/animal/course) by the time (in number of days) the plasmatic concentration of the AM exceeds the Minimum Inhibitory Concentration (**MIC**) for pathogens targeted by the label (information read from the product monograph), and for tetracyclines by dividing the course dose (in g/animal/course) by the time (in number of days) of sustained antibiotic blood level action. For macrolides and fluoroquinolones (from products with only a single-dose therapy), the daily dose was determined by dividing the course dose by an arbitrary duration of 7 days based on the most likely duration of action for treatment of bovine respiratory diseases [35].

For oral products, only the individual treatment was used when both individual and group treatments were present on the label, because doses were more accurately determined from the individual treatment (less approximations used for calculations). When a loading dose was indicated, followed by several days of treatment at a maintenance dose, a course dose was first



calculated, then divided by the number of days of treatment to obtain the daily dose. A daily water intake of 10% of the body weight was used if the dosage was given in quantity of medicated water provided daily to the animal (same approximation used by the ESVAC project, Appendix 4 in European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption [36]). For medicated premixes, arbitrary decisions had to be made to determine daily and course doses: the period of exposition to the medicated feed was fixed to 3 months when no other information was provided on the label. A rounded month of 30 days was used. A standardized animal consuming daily 2% of its body weight (on a 100% dry matter basis) was used to provide estimates of dosages, if required (same approximation used by the ESVAC project, Appendix 4 in European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption [36]).

### **Rules Specific to Products Used Non-systemically (Intramammary, Intrauterine, and Topical or Ophthalmic Products)**

For each product, a daily dose and a course dose were obtained from the monograph by AM, in milligrams of AM per animal per day and per course respectively. Some arbitrary decisions were made in order to assign a daily dose for every product. For intramammary products designed for lactating cows, it was hypothesized that one quarter at a time is infected (and thus treated) per animal. For intramammary products given at dry-off, the duration of action was set at 10 days. The actual duration of action was difficult to identify. Some data were available on persistence of antibiotic residues in milk: 8 to 21 days for cloxacillin benzathine [37, 38], 14 to 28 days for cephapirin benzathine [39], and 9 days for benzylpenicillin procaine [38], but no information was available on the time the antibiotics stay effective after drying-off at levels equal or higher than the MIC against the pathogens involved. Furthermore, the persistence of an antibiotic in the udder is affected by factors inherent to the product (such as the solubility of the antibiotic salt, the quantity of antibiotic infused, and the base in which it is formulated) [37] and, likely, by factors inherent to the cow (such as production at the time of drying-off, leaking milk after drying-off, chronic intramammary infection).

For intrauterine products, a duration of action of 24 hours was assigned if no information was retrieved from the monograph. Finally, a duration of treatment of 5 days was hypothesized for topical products. These decisions were arbitrary made (but in agreement with the very scarce literature on this topic) in order to avoid missing values in assignment of defined doses. For topical products, it was assumed that 1 mL is sprayed per second as proposed by Postma [40], and that 5 grams of powder or of cream are applied on a wound per treatment.

### **Assignment of Defined Daily and Course Doses**

When different products containing the same AM had different labelled doses, an average dose of the unique doses was calculated by route of administration. Antimicrobial agents from combinations were assigned different values than AMs found alone in products because the dose of a given AM is often lower when combined in a product than in a product where it is found alone. For oral AMs, a distinction was made between AMs originating from medicated premixes and AMs originating from other pharmaceutical forms. For oral AMs, an average dose was first calculated by type of formulation (an average for boluses, for suspensions and solutions, and for water soluble powders respectively), then an overall average was calculated (each type of oral formulation represented one “weight” in the global average).

The average daily dosages and doses were called Defined Daily Dosages for cattle in Canada (**dddbovCA**, in mg/kg of body weight per day) and Defined Daily Doses for cattle in Canada (**DDDbovCA**, in mg (or g)/animal per day) respectively. The average course dosages and doses were called Defined Course Dosages for cattle in Canada (**dcdbovCA**, in mg/kg of body weight per course) and Defined Course Doses for cattle in Canada (**DCDbovCA**, in mg (or g)/animal per course).

### **Other Information Reported by AM and Route of Administration**

The code in the Anatomical Therapeutic Chemical classification for veterinary medicinal products (**ATCvet code**) was searched in the ATCvet Index 2019 [41], and reported by product. The

antimicrobial class and the category of the AM based on its importance in human medicine as defined by Health Canada [30] were also recorded for each AM. Four categories were described: Category I) AMs of “very high importance” (preferred option for treatment of serious human infections, without or with limited availability of alternative AMs); Category II) AMs of “high importance” (preferred option for treatment of serious human infections, but alternative AMs are available); Category III) AMs of “medium importance” (not the preferred option for treatment of serious human infections); and category IV) AMs of “low importance” (AMs currently not used in human medicine).

## Results

Between April and December 2019, the status of 17 products (5 injectable products, 1 oral or intrauterine bolus, 7 water soluble powders, and 4 medicated premixes) changed from “marketed” to “dormant” in the DPD. The status of 8 products (4 injectable products, 2 medicated premixes, and 2 topical sprays) changed from “marketed” to “cancelled post market”. These 25 products (**Supplementary 1.1**) were not used in the assignment of defined doses as they were not sold on December 2019 in Canada. No ophthalmic product was found with an indication for cattle. Eleven products (**Supplementary 1.2**) were excluded from calculations (9 subcutaneous implants containing oxytetracycline or tylosin, 1 medicated premix containing chlortetracycline and sulfamethazine and with only a growth promotion indication, and 1 medicated premix containing oxytetracycline and neomycin also with only a growth promotion indication).

A total of 131 products were retained for assignment of defined daily and course doses. For 101 and 30 products, the monograph was extracted from the DPD (Health Canada) and from the CVP, respectively. The last update of the monograph was less than 2 years for the DPD version, but generally was not indicated for the CVP version. The only combination of AMs that met the three criteria to be considered as one entity was the trimethoprim and sulfadoxine combination. This synergistic combination [42] was found in three injectable products at the fixed ratio of 1 to 5 (40 mg of trimethoprim and 200 mg of sulfadoxine per mL of injectable solution). Both trimethoprim and sulfadoxine were not found non-combined in any marketed products.

## **Injectable Route**

Thirty-nine injectable products were identified (detailed in **Supplementary 2.1 and 2.2**). Average calculations by AM are detailed in **Supplementary 2.3**, and the summary is presented in **Tableau 1**. Antimicrobial agents found in injectable products were: ampicillin, benzylpenicillin (benzathine or procaine), ceftiofur, danofloxacin, enrofloxacin, florfenicol, gamithromycin, marbofloxacin, oxytetracycline, tildipirosin, tilmicosin, tulathromycin, tylosin, and the combination of sulfadoxine and trimethoprim. The combination of benzathine benzylpenicillin and procaine benzylpenicillin was found in one long-acting product at the fixed ratio of 1 for 1 (150,000 international units per mL for both salts). Procaine benzylpenicillin was also found alone in six other products. Benzathine and procaine benzylpenicillin are two prodrugs of benzylpenicillin not known to be synergistic; they were assigned separate defined doses. Products with both a single-dose therapy and a multiple-dose therapy contained danofloxacin (n=1), enrofloxacin (n=1), or florfenicol (n=3). Products with a single-dose therapy only contained ceftiofur crystalline free acid (n=1), gamithromycin (n=1), marbofloxacin (n=1), oxytetracycline dihydrate (n=7), tildipirosin (n=1), tilmicosin (n=3), or tulathromycin (n=1). For the products containing ceftiofur or oxytetracycline, the duration of effective concentration of the AM in plasma after administration was used to calculate a daily dose. For the products containing gamithromycin, marbofloxacin, tildipirosin, tilmicosin, or tulathromycin, the daily dose was estimated using the 7-day arbitrary duration of action. Antimicrobial agents identified in products authorized for lactating dairy cows as well as in products not for use in lactating dairy cows were: procaine benzylpenicillin, and oxytetracycline.

Antimicrobial agent	Combined with another antimicrobial agent in products?	Antimicrobial class	Category according to Health Canada	dddbovCA (mg per kg per day)	dcdbovCA (mg per kg per course)	DDDbovCA (g per animal per day)	DCDbovCA (g per animal per course)
Ampicillin	No	Penicillins with extended spectrum	II	6.0	30.0	3.90	19.50
Benzylpenicillin (Penicillin G) Procaine	No	Beta-lactamase sensitive penicillins	II	8.8	40.2	4.96	20.88
Benzylpenicillin (Penicillin G) Procaine	Combined with benzylpenicillin benzathine	Beta-lactamase sensitive penicillins	II	0.9	5.4	0.27	1.62
Benzylpenicillin (Penicillin G) Benzathine	Combined with benzylpenicillin procaine	Beta-lactamase sensitive penicillins	II	0.9	5.4	0.27	1.62
Ceftiofur	No	Third-generation cephalosporins	I	1.2	6.0	0.80	3.92
Danofloxacin	No	Fluoroquinolones	I	3.0	10.0	0.90	3.00
Enrofloxacin	No	Fluoroquinolones	I	3.8	12.5	1.14	3.75
Florfenicol	No	Amphenicols	III	10.0	40.0	3.00	12.00
Gamithromycin	No	Macrolides	II	0.86	6.0	0.26	1.80
Marbofloxacin	No	Fluoroquinolones	I	1.4	10.0	0.43	3.00
Oxytetracycline	No	Tetracyclines	III	5.9	18.4	2.62	7.29
Tildipirosin	No	Macrolides	II	0.57	4.0	0.17	1.20
Tilmicosin	No	Macrolides	II	1.4	10.0	0.43	3.00
Trimethoprim and Sulfadoxine combination	No	Combinations of sulfonamides and trimethoprim	II	16.0	64.0	10.40	41.60
Tulathromycin	No	Macrolides	II	0.36	2.5	0.11	0.75
Tylosin	No	Macrolides	II	17.6	70.4	5.28	21.12

dddbovCA, Canadian Defined Daily Dosage for cattle (in mg/kg/day); DDDbovCA, Canadian Defined Daily Dose for cattle (in g/animal/day); dcdbovCA, Canadian Defined Course Dosage for cattle (in mg/kg/course); DCDbovCA, Canadian Defined Course Dose for cattle (in g/animal/course)

**Tableau 1.** – Assignment of DDDbovCA and DCDbovCA values for antimicrobial agents used systemically through the injectable route for cattle in Canada.

### Oral route

Fifty-two oral products other than medicated premixes were identified. Different types of formulations were available: boluses or tablets (12 products), suspensions or solutions (9 products), and water soluble powders (31 products). Twenty-seven, sixteen, and nine products contained one, two, and three AMs respectively (detailed in **Supplementary 3.1, 4.1, and 4.2**). Antimicrobial agents that could be found alone or in combination were neomycin,

oxytetracycline, sulfamethazine, sulfapyridine, and tetracycline. Antimicrobial agents that were always found in combination in products were benzylpenicillin, streptomycin, succinylsulfathiazole, sulfaguanidine, sulfamerazine, sulfanilamide, and sulfathiazole. Sulfonamide-based products were numerous, and dosages varied widely from one product to another, depending on the type of sulfonamide, and the type of formulation. Aminoglycosides were reported under their sulfate form, and were kept as neomycin sulfate and streptomycin sulfate in calculations. Average calculations by AM are detailed in **Supplementary 3.2** (AMs used non-combined) and **Supplementary 4.3** (AMs used combined).

Twenty-three medicated premixes (detailed in **Supplementary 3.3**) were used for calculations and contained either ionophores (lasalocid, monensin, salinomycin), tetracyclines (chlortetracycline, oxytetracycline), or macrolides (tilmicosin, tylosin). No combination was identified. Only two products containing tilmicosin were designed for metaphylaxis purposes (reduction of morbidity in groups of feedlot beef cattle experiencing an outbreak of bovine respiratory disease). Other premixes were indicated for the prevention of diseases: foot rot (chlortetracycline), bacterial enteritis (chlortetracycline, oxytetracycline), liver abscesses (tylosin), and coccidiosis (lasalocid, monensin), or for growth promotion and feed efficiency (lasalocid, monensin, salinomycin).

The summary of defined daily and course dosages and doses for AMs used systemically through the oral route is presented in **Tableau 2**.

### **Intramammary, Intrauterine, and Topical Routes**

Eight intramammary products (four for lactating cows, and four for dry cows) were authorized for use in Canada, all sold as 10-mL disposable single-use syringes (detailed in **Supplementary 5.1**). Three of the products indicated for lactating cows contained a single AM each (cefapirin, ceftiofur, or pirlimycin), and one product contained four AMs (procaine benzylpenicillin, dihydrostreptomycin, novobiocin, and polymyxin B). Three of the products indicated for dry cow therapy contained one AM each (cefapirin, ceftiofur, or cloxacillin), and one contained two AMs (procaine benzylpenicillin and novobiocin).

Five intrauterine products were authorized for use in Canada, marketed under different pharmaceutical formulations: disposable single-use syringes, injectable solutions, stable suspensions, and boluses (detailed in **Supplementary 5.2**). Three of them contained one AM each (cefapirin, gentamicin, or oxytetracycline). Two products contained a combination of two sulfonamides (sulfanilamide and sulfathiazole).

Four topical products were marketed in Canada for cattle (Detailed in **Supplementary 5.3**). Antimicrobial agents found in these products were: chlortetracycline, or a combination of two sulfonamides (sulfanilamide and sulfathiazole). Different formulations were available: sprays, creams, or powders.

The summary of defined daily and course doses for AMs used non-systemically is presented in **Tableau 3**.

## **Discussion**

Assignment of defined daily and course doses by species is an essential part of the evaluation of AMU. The main benefit of using dose-based metrics for AMU quantification is the ability to compare between different AMs, species, and regions, as it is the only metric that accounts for dose differences (and then for differences in animal weights). We used a reproducible method to assign DDD<sub>bovCA</sub> and DCD<sub>bovCA</sub> values for all AM currently used for cattle in Canada. This method will allow easy updates in the future to include new products in the calculations, or remove products that are no more sold.

DDDs were first described by the WHO in the seventies [43], and were aimed at providing an international measure system to quantify active substances found in human medicines. The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology updates annually their guidelines for DDD assignment [23]. The DDDs are not intended to correspond perfectly to each regional specific usage of AMs, but with an internationally accepted metric, comparisons of AMU between regions in the world are easily performed.

Antimicrobial agent	Combined with another antimicrobial agent in products?	Antimicrobial class	Category according to Health Canada	dddbovCA (mg per kg per day)	dcdbovCA (mg per kg per course)	DDDbovCA (g per animal per day)	DCDbovCA (g per animal per course)
<b>1. Antimicrobial agents used in oral products other than medicated premixes</b>							
<b>Benzylpenicillin (Penicillin G)</b>	Combined with streptomycin	Beta-lactamase sensitive penicillins	II	5.3	13.2	0.53	1.32
<b>Monensin</b>	No	Ionophores	IV	0.52	49.8	0.34	32.40
<b>Neomycin Sulfate</b>	No	Aminoglycosides	II	16.3	48.8	1.63	4.88
<b>Neomycin Sulfate</b>	Combined with sulfonamides or tetracyclines	Aminoglycosides	II	14.1	51.1	1.41	5.11
<b>Oxytetracycline</b>	No	Tetracyclines	III	12.3	48.3	2.43	10.23
<b>Oxytetracycline</b>	Combined with neomycin	Tetracyclines	III	12.7	57.0	1.27	5.70
<b>Streptomycin Sulfate</b>	Combined with benzylpenicillin	Aminoglycosides	II	27.3	68.1	2.73	6.81
<b>Succinylsulfathiazole</b>	Combined with neomycin	Sulfonamides	III	57.6	144.0	5.76	14.40
<b>Sulfaguanidine</b>	Combined with neomycin and sulfathiazole	Sulfonamides	III	29.8	104.2	2.98	10.42
<b>Sulfamerazine</b>	Combined with sulfonamides	Sulfonamides	III	4.5	27.7	1.35	8.31
<b>Sulfamethazine (Sulfadimidine)</b>	No	Sulfonamides	III	101.6	406.1	30.47	121.85
<b>Sulfamethazine (Sulfadimidine)</b>	Combined with neomycin or sulfonamides	Sulfonamides	III	59.0	195.8	13.57	44.35
<b>Sulfanilamide</b>	Combined with sulfonamides	Sulfonamides	III	91.4	91.4	27.42	27.42
<b>Sulfapyridine</b>	No	Sulfonamides	III	179.2	537.5	53.76	161.25
<b>Sulfapyridine</b>	Combined with sulfonamides	Sulfonamides	III	24.8	99.1	7.44	29.73
<b>Sulfathiazole</b>	Combined with neomycin and sulfaguanidine, or sulfonamides	Sulfonamides	III	44.2	142.6	12.67	40.69
<b>Tetracycline</b>	No	Sulfonamides	III	10.4	60.0	1.04	6.00
<b>Tetracycline</b>	Combined with neomycin	Tetracyclines	III	13.3	60.0	1.33	6.00
<b>2. Antimicrobial agents used in medicated premixes</b>							
<b>Chlortetracycline</b>	No	Tetracyclines	III	0.66	59.4	0.09	8.10
<b>Lasalocid</b>	No	Ionophores	IV	0.89	79.8	0.27	23.94
<b>Monensin</b>	No	Ionophores	IV	0.53	47.5	0.21	18.77
<b>Oxytetracycline</b>	No	Tetracyclines	III	1.1	99.0	0.09	8.33
<b>Salinomycin</b>	No	Ionophores	IV	0.33	30.0	0.10	9.00
<b>Tilmicosin</b>	No	Macrolides	II	12.5	175.0	3.75	52.50
<b>Tylosin</b>	No	Macrolides	II	0.22	19.8	0.07	5.94

**dddbovCA**, Canadian Defined Daily Dosage for cattle (in mg/kg/day); **DDDbovCA**, Canadian Defined Daily Dose for cattle (in g/animal/day); **dcdbovCA**, Canadian Defined Course Dosage for cattle (in mg/kg/course); **DCDbovCA**, Canadian Defined Course Dose for cattle (in g/animal/course). Dosages and doses were not determined for combined chlortetracycline and sulfamethazine (1 premix), and for combined neomycin sulfate and oxytetracycline (1 premix) (see **Supplementary 1.2**).

**Tableau 2. – Assignment of DDDbovCA and DCDbovCA values for antimicrobial agents used systemically through the oral route for cattle in Canada.**



Antimicrobial agent	Combined with another antimicrobial agent in products?	Antimicrobial class	Category according to Health Canada	DDDbovCA (mg per animal per day)	DCDbovCA (mg per animal per course)
<b>1. Antimicrobial agents used through the intramammary route in cows during the lactation</b>					
<b>Benzylpenicillin (Penicillin G) Procaine</b>	Combined with dihydrostreptomycin, novobiocin, and polymyxin B sulfate	Beta-lactamase sensitive penicillins	II	60	90
<b>Cefapirin</b>	No	First-generation cephalosporins	II	400	400
<b>Ceftiofur</b>	No	Third-generation cephalosporins	I	125	250
<b>Dihydrostreptomycin</b>	Combined with benzylpenicillin procaine, novobiocin, and polymyxin B sulfate	Aminoglycosides	II	100	150
<b>Novobiocin</b>	Combined with benzylpenicillin procaine, dihydrostreptomycin, and polymyxin B sulfate	Aminocoumarins	Not categorized	150	225
<b>Pirlimycin</b>	No	Lincosamides	II	50	250
<b>Polymyxin B Sulfate</b>	Combined with benzylpenicillin procaine, dihydrostreptomycin, and novobiocin	Polymyxins	I	6	9
<b>2. Antimicrobial agents used through the intramammary route in cows at drying-off</b>					
<b>Benzylpenicillin (Penicillin G) Procaine</b>	Combined with novobiocin	Beta-lactamase sensitive penicillins	II	48	480
<b>Cefapirin</b>	No	First-generation cephalosporins	II	120	1200
<b>Ceftiofur</b>	No	Third-generation cephalosporins	I	200	2000
<b>Cloxacillin</b>	No	Beta-lactamase resistant penicillins	II	200	2000
<b>Novobiocin</b>	Combined with benzylpenicillin procaine	Aminocoumarins	Not categorized	160	1600
<b>3. Antimicrobial agents used through the intrauterine route in cows</b>					
<b>Cefapirin</b>	No	First-generation cephalosporins	II	500	500
<b>Gentamicin Sulfate</b>	No	Aminoglycosides	II	200	200
<b>Oxytetracycline</b>	No	Tetracyclines	III	2500	2500
<b>Sulfanilamide</b>	Combined with sulfathiazole	Sulfonamides	III	2880	2880
<b>Sulfathiazole</b>	Combined with sulfanilamide	Sulfonamides	III	480	480
<b>4. Antimicrobial agents used through the topical route in cattle</b>					
<b>Chlortetracycline</b>	No	Tetracyclines	III	147	441
<b>Sulfanilamide</b>	Combined with sulfathiazole	Sulfonamides	III	444	2220
<b>Sulfathiazole</b>	Combined with sulfanilamide	Sulfonamides	III	444	2220

DDDbovCA, Canadian Defined Daily Dose for cattle (in mg/animal/day); DCDbovCA, Canadian Defined Course Dose for cattle (in mg/animal/course).

**Tableau 3. –** Assignment of DDDbovCA and DCDbovCA values for antimicrobial agents used non-systemically through the intramammary, intrauterine, and topical routes for cattle in Canada.

A larger amount of long-acting veterinary medicines are available in comparison with human medicines. This observation explains the emergence of another unit for veterinary products: the defined course dose, first developed by the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety [44] as **ACD** (Animal Course Dose), and adapted by the EMA in the ESVAC project as **DCDvet** (Defined Course Dose for Animals). The **DDDvet** (Defined Daily Dose for animals) and DCDvet values were assigned in 2016 [22] based on doses from nine European countries for cattle, poultry, and swine, and are now used for comparison of AMU in Europe [8]. Applying these values to Canadian AMU data, however, is very difficult because of notable differences between Europe and Canada, both in the types of AMs used, and in the doses they are used at.

This study highlighted differences between Europe and Canada in terms of AMs marketed: 2 (out of 8) intramammary products and 3 (out of 5) intrauterine products available in Canada had no equivalent in Europe. Three (out of 7) AMs from medicated premixes and 7 (out of 13) oral AMs (other than premixes) were sold in Canada but not identified in Europe. The three AMs identified in Canadian medicated premixes but not in Europe were ionophores (lasalocid, monensin, and salinomycin) that are categorized as antimicrobials by Health Canada. All injectable AMs available in Canada were also listed in ESVAC reports. Moreover, for systemically-used AMs (injectable or oral), the comparison between European and Canadian daily doses showed that 74% of Canadian doses were lower than European doses (relative difference inferior by more than 10%), 11% of doses were relatively similar between Europe and Canada (relative difference between -10% and +10%), and 15% of Canadian doses were greater than European doses (relative difference superior by more than 10%). Because of the lower doses in general for Canada in comparison with Europe, and because the AMs were considered separately when identified in combinations, for an equal weight of AMs, the Canadian measure system will report a higher dose-based AMU (i.e., a higher number of DDDbovCA or DCDBovCA).

Main calculation differences between Europe and Canada concerned the oral products: we did separate medicated premixes from other oral formulations as it was assumed that their usage was really different (mass medication vs. individual treatment, duration of administration, type of cattle targeted by the medication). This was easily performed as most of the AMs found in

premises were different than AMs found in other oral formulations, with the exceptions of monensin and oxytetracycline that were identified in both premixes, and tablets (monensin) or soluble powders (oxytetracycline). Among oral formulations, AMs found in combinations were assigned separate DDD<sub>bovCA</sub> and DCD<sub>bovCA</sub> values than non-combined AMs. This latter decision was also different from that of ESVAC which used the same DDD<sub>vet</sub> and DCD<sub>vet</sub> values for an AM identified in oral combinations vs. oral single forms [36].

In injectable products, only two combinations were identified: combined trimethoprim and sulfadoxine, and combined procaine benzylpenicillin and benzathine benzylpenicillin. The combined trimethoprim and sulfadoxine in our system was the only combination that was kept undivided in assignment of defined doses. This combination is known to be synergistic because both AMs involve sequential inhibition of successive steps in the folate metabolism. Its usage as a combination is recommended instead of using just the trimethoprim or the sulfadoxine part [42].

Calculations were achieved by making some arbitrary decisions in order to propose defined doses for every AM marketed currently in Canada. The following decisions could be seen as limitations: need to use approximations of standard body weights, average daily intake (food, water), average cattle targeted by the label (beef / dairy, young / adult), and even approximation of the duration of action for long-acting products. Body weights and daily requirements vary depending on the age, sex, production type, and metabolic status of the animal. However, defining approximations was essential to obtain doses for every product. Three standard body weights were defined for systemically-used AMs: 650 kg for injectable products authorized for lactating cows, 300 kg for injectable products not for use in lactating cows and for oral products labeled for all types of cattle, and 100 kg for oral products labeled specifically for calves. The standard weights defined for Canada differ from the weights available from the ESVAC publications (425 kg for an adult cattle, 200 kg for a heifer, and 140 kg for a young cattle; Table A14 in Reference 8). Nevertheless, in the current article, dosages (mg/kg) and doses (g/animal) were reported for systemically-used AMs. Reporting the total dose per animal is innovative as other publications generally only present dosages [22]. Different standard weights could be applied to the dosages presented in

this paper in order to obtain another set of doses more relevant for a specific context or to allow more direct comparisons with other countries.

Several durations of action were also defined: 10 days for dry-cow products, 24 hours for intrauterine products, and 7 days for long-acting injectable macrolides and fluoroquinolones (when no other information was identified from the product monograph). These periods are not intended to be accurate and validated for all products, but allowed the assignment of daily doses for long-acting products in a transparent way. The ESVAC project did not assign doses for parenteral gamithromycin (daily and course), parenteral tildipirosin (daily and course), and dry-cow products (daily) [22]. Without defined doses, these specific products are not quantified in reports using the DDDvet unit. One of our objectives was to propose defined doses for all AMs without exception in order to include them in reports on AMU using a daily-based indicator.

Defined doses are technical units; they are not intended to reflect recommended doses or to approximate actual doses. As an example, more than 80% of Canadian dairy producers reported off-label treatment for clinical mastitis (longer duration or higher frequency) in a recent study [45].

With an objective of harmonization between countries, the next step in assignment of veterinary defined doses would be to have just one set of defined values that could be used worldwide. Because the world market of antibiotics is not stable over time (new release of products, cessation of the sales of some products, etc.), defined doses should be updated regularly, as the WHO does for human drugs.

DDDbovCA and DCDbovCA can now be used to report on AMU in Canadian dairy farms, in a transparent and standardized way. In the future, there will be great interest to compare defined vs. used and prescribed doses for the different Canadian provinces.

**Data Availability Statement:** All datasets generated for this study are included in the article/SupplementaryMaterial.

**Supplementary Material:** The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2020.00010/full#supplementary-material>.

**Author Contributions:** HL, SD, and DF contributed to the conception and design of the study. HL wrote the first draft of the manuscript. All authors listed have made a substantial, direct and intellectual contribution to the work, and approved the submitted version.

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Funding:** This work was carried out with the financial support of the Agri-Food Innov'Action Program (Project Number IA 115330), a program resulting from the Growing Forward 2 agreement between the Quebec Department of Agriculture, Fisheries and Food (MAPAQ), and Agriculture and Agri-Food Canada (AAFC). Moreover, HL was supported during that work by scholarships from the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) (Alexander Graham Bell Canada Graduate Scholarships—Doctoral Program Grant number CGSD2-518906-2018), from the CREATE in Milk Quality Program of the NSERC, and from the Fonds de Recherche du Québec—Nature et Technologies (FRQNT) Op+lait Regroupement pour un lait de qualité optimale.

**Acknowledgments:** The authors acknowledge the work of Cécile Ferrouillet, from the Université de Montréal, who shared her thoughts and expertise and contributed to the achievement of the current research at diverse stages of the project. This work has been enabled in part by the participation in the Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (**CIPARS**) AMU Metrics Working Group. The CIPARS AMU Metrics Working Group exists to foster collaboration across commodities/species to harmonize the approach to all AMU metrics in Canada.

## References

1. World Health Organization. *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*. (2015). Available online at: [http://www.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763\\_eng.pdf](http://www.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf) (accessed December 23, 2019).
2. World Organization for Animal Health. *The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials*. (2016). Available online at: [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media\\_Center/docs/pdf/PortailAMR/EN\\_OIE-AMRstrategy.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/PortailAMR/EN_OIE-AMRstrategy.pdf) (accessed December 23, 2019).
3. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020*. (2016). Available online at: <http://www.fao.org/3/a-i5996e.pdf> (accessed December 23, 2019).
4. Grave K, Torren-Edo J, Mackay D. Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. *J Antimicrob Chemother*. (2010) 65:2037–40. doi: 10.1093/jac/dkq247
5. Hillerton JE, Irvine CR, Bryan MA, Scott D, Merchant SC. Use of antimicrobials for animals in New Zealand, and in comparison with other countries. *N Z Vet J*. (2017) 65:71–7. doi: 10.1080/00480169.2016.1171736
6. Kuipers A, Koops WJ, Wemmenhove H. Antibiotic use in dairy herds in the Netherlands from 2005 to 2012. *J Dairy Sci*. (2016) 99:1632–48. doi: 10.3168/jds.2014-8428
7. Cuong N, Padungtod P, Thwaites G, Carrique-Mas JJ. Antimicrobial usage in animal production: a review of the literature with a focus on low- and middle income countries. *Antibiotics*. (2018) 7:75. doi: 10.3390/antibiotics7030075
8. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. *Sales of Veterinary Antimicrobial Agents in 31 European Countries in 2017. Trends From 2010 to 2017. Ninth ESVAC Report*. (2019). (EMA/294674/2019). Available online at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2017_en.pdf) (accessed December 23, 2019).

9. Chauvin C, Madec F, Guillemot D, Sanders P. The crucial question of standardisation when measuring drug consumption. *Vet Res.* (2001) 32:533–43. doi: 10.1051/vetres:2001145
10. Taverne FJ, Jacobs JH, Heederik DJJ, Mouton JW, Wagenaar JA, van Geijlswijk IM, et al. Influence of applying different units of measurement on reporting antimicrobial consumption data for pig farms. *BMC Vet Res.* (2015) 11:250. doi: 10.1186/s12917-015-0566-7
11. Redding LE, Cubas-Delgado F, Sammel MD, Smith G, Galligan DT, Levy MZ, et al. Comparison of two methods for collecting antibiotic use data on small dairy farms. *Prev Vet Med.* (2014) 114:213–22. doi: 10.1016/j.prevetmed.2014.02.006
12. Merle R, Robanus M, Hegger-Gravenhorst C, Mollenhauer Y, Hajek P, Käsbohrer A, et al. Feasibility study of veterinary antibiotic consumption in Germany—comparison of ADDs and UDDs by animal production type, antimicrobial class and indication. *BMC Vet Res.* (2014) 10:7. doi: 10.1186/1746-6148-10-7
13. Werner N, McEwen S, Kreienbrock L. Monitoring antimicrobial drug usage in animals: methods and applications. *Microbiol Spectr.* (2018) 6:1–25. doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0015-2017
14. Coenen S, Gielen B, Blommaert A, Beutels P, Hens N, Goossens H. Appropriate international measures for outpatient antibiotic prescribing and consumption: recommendations from a national data comparison of different measures. *J Antimicrob Chemother.* (2014) 69:529–34. doi: 10.1093/jac/dkt385
15. Collineau L, Belloc C, Stärk KDC, Hémonic A, Postma M, Dewulf J, et al. Guidance on the selection of appropriate indicators for quantification of antimicrobial usage in humans and animals. *Zoonoses Public Health.* (2017) 64:165–84. doi: 10.1111/zph.12298
16. Bryan M, Hea SY. A survey of antimicrobial use in dairy cows from farms in four regions of New Zealand. *N Z Vet J.* (2017) 65:93–8. doi: 10.1080/00480169.2016.1256794
17. González Pereyra V, Pol M, Pastorino F, Herrero A. Quantification of antimicrobial usage in dairy cows and preweaned calves in Argentina. *Prev Vet Med.* (2015) 122:273–9. doi: 10.1016/j.prevetmed.2015.10.019

- 18.** Jensen VF, Jacobsen E, Bager F. Veterinary antimicrobial-usage statistics based on standardized measures of dosage. *Prev Vet Med.* (2004) 64:201–15. doi: 10.1016/j.prevetmed.2004.04.001
- 19.** Menéndez González S, Steiner A, Gassner B, Regula G. Antimicrobial use in Swiss dairy farms: quantification and evaluation of data quality. *Prev Vet Med.* (2010) 95:50–63. doi: 10.1016/j.prevetmed.2010.03.004
- 20.** Obritzhauser W, Trauffler M, Raith J, Kopacka I, Fuchs K, Köfer J. Antimicrobial drug use on Austrian dairy farms with special consideration of the use of highest priority critically important antimicrobials. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* (2016) 129:185–95. doi: 10.2376/0005-9366-129-15035
- 21.** Mills HL, Turner A, Morgans L, Massey J, Schubert H, Rees G, et al. Evaluation of metrics for benchmarking antimicrobial use in the UK dairy industry. *Vet Rec.* (2018) 182:379. doi: 10.1136/vr.104701
- 22.** European Medicine Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. *Defined Daily Doses for Animals (DDDvet) and Defined Course Doses for Animals (DCDvet).* (2016). (EMA/224954/2016). Available online at: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/defined-daily-doses-animals-dddvet-defined-course-doses-animals-dcdvet-european-surveillance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/defined-daily-doses-animals-dddvet-defined-course-doses-animals-dcdvet-european-surveillance_en.pdf) (accessed December 23, 2019).
- 23.** WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2020.* (2019). Available online at: [https://www.whooc.no/filearchive/publications/2020\\_guidelines\\_web.pdf](https://www.whooc.no/filearchive/publications/2020_guidelines_web.pdf) (accessed December 23, 2019).
- 24.** Bosman AL, Loest D, Carson CA, Agunos A, Collineau L, Léger DF. Developing Canadian defined daily doses for animals: a metric to quantify antimicrobial use. *Front Vet Sci.* (2019) 6:220. doi: 10.3389/fvets.2019.00220
- 25.** Saini V, McClure JT, Léger D, Dufour S, Sheldon AG, Scholl DT, et al. Antimicrobial use on Canadian dairy farms. *J Dairy Sci.* (2012) 95:1209–21. doi: 10.3168/jds.2011-4527



- 26.** Nobrega DB, De Buck J, Naqvi SA, Liu G, Naushad S, Saini V, et al. Comparison of treatment records and inventory of empty drug containers to quantify antimicrobial usage in dairy herds. *J Dairy Sci.* (2017) 100:9736–45. doi: 10.3168/jds.2017-13116
- 27.** Brault SA, Hannon SJ, Gow SP, Otto SJG, Booker CW, Morley PS. Calculation of antimicrobial use indicators in beef feedlots-effects of choice of metric and standardized values. *Front Vet Sci.* (2019) 6:330. doi: 10.3389/fvets.2019.00330
- 28.** Government of Canada, Health Canada. *Drug Product Database Online Query, Version 3.7.1.* (2019). Available online at: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html> (accessed December 23, 2019).
- 29.** Animalytix LLC. *Compendium of Veterinary Products - Canada Edition.* (2019). Available online at: <https://umontreal.cvp-service.com/> (accessed December 23, 2019).
- 30.** Government of Canada, Health Canada. *Categorization of Antimicrobial Drugs Based on Importance in Human Medicine.* (2009). Available online at: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/antimicrobial-resistance/categorization-antimicrobial-drugs-based-importance-human-medicine.html> (accessed December 23, 2019).
- 31.** Government of Canada. *Responsible Use of Medically Important Antimicrobials in Animals.* (2019). Available online at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/antibiotic-antimicrobial-resistance/animals/actions/responsible-use-antimicrobials.html> (accessed December 23, 2019).
- 32.** Humphrey JH, Mussett MV, Perry WL. The second international standard for penicillin. *Bull World Health Organ.* (1953) 9:15–28.
- 33.** Lightbown JW, Thomas AH, Grab B, Outschoorn AS. The second international standard for polymyxin B. *Bull World Health Organ.* (1973) 48:85–90.
- 34.** Duplessis M, Cue RI, Santschi DE, Lefebvre DM, Lacroix R. Weight, height, and relative-reliability indicators as a management tool for reducing age at first breeding and calving of dairy heifers. *J Dairy Sci.* (2015) 98:2063–73. doi: 10.3168/jds.2014-8279

- 35.** Apley MD. Treatment of calves with bovine respiratory disease – duration of therapy and posttreatment intervals. *Vet Clin Food Anim.* (2015) 31:441–53. doi: 10.1016/j.cvfa.2015.06.001
- 36.** European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. *Principles on Assignment of Defined Daily Dose for Animals (DDDvet) and Defined Course Dose for Animals (DCDvet).* (2015). (EMA/710019/2014). Available online at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/principles-assignment-defined-daily-dose-animals-dddvet-defined-course-dose-animals-dcdvet\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/principles-assignment-defined-daily-dose-animals-dddvet-defined-course-dose-animals-dcdvet_en.pdf) (accessed December 23, 2019).
- 37.** Smith A, Neave FK, Dodd FH, Jones A, Gore DN. The persistence of cloxacillin in the mammary gland when infused immediately after the last milking of lactation. *J Dairy Res.* (1967) 34:47–57. doi: 10.1017/S0022029900012139
- 38.** Johnson ME, Martin JH, Baker RJ, Parsons JG. Persistence of antibiotics in milk from cows treated late in the dry period. *J Dairy Sci.* (1977) 60:1655–61. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(77)84085-X
- 39.** Nickerson SC, Owens WE, Fox LK, Scheifinger CC, Shryock TR, Spike TE. Comparison of tilmicosin and cephalixin as therapeutics for *Staphylococcus aureus* mastitis at dry-off. *J Dairy Sci.* (1999) 82:696–703. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(99)75286-0
- 40.** Postma M, Sjölund M, Collineau L, Lösken S, Stärk KD, Dewulf J, et al. Assigning defined daily doses animal: a European multi-country experience for antimicrobial products authorized for usage in pigs. *J Antimicrob Chemother.* (2015) 70:294–302. doi: 10.1093/jac/dku347
- 41.** WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. *ATCvet Index 2020.* (2019). Available online at: [https://www.whocc.no/atcvet/atcvet\\_index/](https://www.whocc.no/atcvet/atcvet_index/) (accessed December 23, 2019).
- 42.** Prescott JF. Chapter 17 sulfonamides, diaminopyrimidines, and their combinations. In: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, editors. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 5th ed. Ames, IA: John Wiley & Sons, Inc. (2013). p. 279–94.

- 43.** Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW, Westerholm B. *Studies in Drug Utilization: Methods and Applications*. Copenhagen: World Health Organization Regional Publications, European Series No 8 (1979).
- 44.** Chevance A, Moulin G. *Sales Survey of Veterinary Medicinal Products Containing Antimicrobials in France – 2013, Volumes and Estimated Exposure of Animals to Antimicrobials*. Maisons-Alfort: French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES) – French Agency for Veterinary Medicinal Products (ANMV) (2014).
- 45.** Aghamohammadi M, Haine D, Kelton DF, Barkema HW, Hogeveen H, Keefe GP, et al. Herd-Level mastitis-associated costs on Canadian dairy farms. *Front Vet Sci*. (2018) 5:100. doi: 10.3389/fvets.2018.00100

# Chapitre 4 – An Observational Cohort Study on Antimicrobial Usage on Dairy Farms in Quebec, Canada

H. Lardé,<sup>1,2,3</sup> S. Dufour,<sup>1,2,3</sup> M. Archambault,<sup>1,2</sup> J. Massé,<sup>1,2,3</sup> J.-P. Roy,<sup>2,4</sup> and D. Francoz<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology and Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, QC J2S 2M2, Canada

<sup>2</sup>Regroupement de recherche pour un lait de qualité optimale FRQNT Op+lait, Saint-Hyacinthe, QC J2S 2M2, Canada

<sup>3</sup>Groupe de Recherche en Épidémiologie des Zoonoses et Santé Publique (GREZOSP), Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, QC J2S 2M2, Canada

<sup>4</sup>Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, QC J2S 2M2, Canada

This article was published in Journal of Dairy Science.

**Citation:** Lardé H, Dufour S, Archambault M, Massé J, Roy J-P and Francoz D (2021) An observational cohort study on antimicrobial usage on dairy farms in Quebec, Canada. J Dairy Sci. 2021 Feb;104(2):1864-1880. doi: 10.3168/jds.2020-18848

## Abstract

Quantification of antimicrobial usage (**AMU**) is crucial to measure the effect of intervention programs, to determine associations between usage and resistance, to compare populations, and for benchmarking purposes. The primary objective of the study was to describe quantitatively the AMU on Quebec dairy farms over one year: (i) the total AMU, (ii) the AMU per administration route (intramammary, injectable, oral, intrauterine), and (iii) the AMU per antimicrobial class and

according to the categorizations of Health Canada and the World Health Organization. The secondary objective was to assess the effect of several characteristics (herd size, level of milk production, and incidence rate of common infectious diseases) on AMU rate. The AMU data were obtained for 101 dairy farms randomly selected in 3 important Quebec dairy regions by collecting and recording all empty drug packaging and invoices for medicated feed (spring 2017 to spring 2018). The AMU rate was reported in number of Canadian defined course doses for cattle per 100 cow-years. The average herd size was 67 cows per farm, and 2/101 farms were certified organic. Overall, an estimated mean of 537 Canadian defined course doses for cattle/100 cow-years was observed. The intramammary route during lactation was the most frequently observed, followed, in decreasing order of usage, by oral route in the feed, intramammary route at drying-off, and injectable route. Oral (other than in animal feed) and intrauterine formulations were infrequently collected from the garbage cans. The 5 most frequently observed antimicrobial classes were, by decreasing order of usage, ionophores, penicillins, aminocoumarins, aminoglycosides, and polymyxins. Highest priority critically important antimicrobials as defined by the World Health Organization were mainly collected from intramammary formulations during lactation followed by injectable and drying-off intramammary formulations. The herd size was positively associated with the total AMU rate but not with the usage rate of highest priority critically important antimicrobials. Incidence of diseases along with preventive use of antimicrobials (drying-off and medicated feed with antimicrobials) explained 48% of the variance in total AMU rate.

**Keywords:** antibiotic, monitoring, dairy cattle, garbage can audit, defined course dose

## Introduction

Quantification of antimicrobial usage (**AMU**) is essential for investigating the effect of antimicrobial use on antimicrobial resistance, monitoring proper use of antimicrobial agents (**AM**) in production animals (quantities and types of AM used, routes of administration), comparing AMU between regions and species, and following AMU over time [1]. In a context of reduction or changes in usage, AMU quantification helps to measure the effect of new policies or to quantify the change in usage (e.g., the shift from one usage to another).

International organizations, including the World Health Organization (**WHO**) [2], World Organisation for Animal Health [3], and the government of Canada through the Health Canada's Veterinary Drugs Directorate [4], have categorized AM according to their importance in human and veterinary medicine. **Tableau 4** presents all AM identified in veterinary products labeled in Canada for cattle [5] with their categorization according to Health Canada and WHO. Both categorizations slightly differ from each other. For instance, category I AM (as defined by Health Canada) are equivalent to the highest priority critically important antimicrobials (**HPCIA**) defined by WHO, with the only difference being for macrolides, which are classified as HPCIA by WHO but as category II AM in Canada.

Antimicrobial classes	Antimicrobial agents identified in veterinary products labeled in Canada for cattle <sup>1</sup>	Health Canada <sup>2</sup>	World Health Organization <sup>3</sup>
Third generation cephalosporins	Ceftiofur	Category I	HP-CIA
Polymyxins	Polymyxin B	Category I	HP-CIA
Fluoroquinolones	Danofloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin	Category I	HP-CIA
Macrolides	Gamithromycin, tildipirosin, tilmicosin, tulathromycin, tylosin	Category II	HP-CIA
Aminoglycosides	Dihydrostreptomycin, gentamicin, neomycin, streptomycin	Category II	CIA
Aminopenicillins	Ampicillin	Category II	CIA
First generation cephalosporins	Cefapirin	Category II	HIA
Lincosamides	Pirlimycin	Category II	HIA
Antistaphylococcal penicillins	Cloxacillin	Category II	HIA
Beta-lactamase sensitive penicillins	Benzathine benzylpenicillin, benzylpenicillin, procaine benzylpenicillin	Category II	HIA
Combinations of sulfonamides and trimethoprim	Trimethoprim and sulfadoxine combination	Category II	HIA
Amphenicols	Florfenicol	Category III	HIA
Tetracyclines	Chlortetracycline, oxytetracycline, tetracycline	Category III	HIA
Sulfonamides	Succinylsulfathiazole, sulfaguanidine, sulfamerazine, sulfamethazine (sulfadimidine), sulfanilamide, sulfapyridine, sulfathiazole	Category III	HIA
Ionophores	Lasalocid, monensin, salinomycin	Category IV	Currently not used in humans
Aminocoumarins	Novobiocin	Not categorized*	Currently not used in humans

<sup>1</sup>According to Lardé et al. [5].

<sup>2</sup>According to Health Canada [4]. **Category I antimicrobials** (very high importance) are a preferred option for treatment of serious human infections, without or with limited availability of alternative antimicrobials in case of emergence of resistance. **Category II antimicrobials** (high importance) are a preferred option for treatment of serious human infections, with alternative antimicrobials available in case of emergence of resistance. **Category III antimicrobials** (medium importance) are not a preferred option for treatment of serious human infections. **Category IV antimicrobials** (low importance) are currently not used in human medicine.

<sup>3</sup>According to the WHO [2]. **CIA** = high-priority critically important antimicrobials; **HIA** = highly important antimicrobials; **HPCIA** = highest priority critically important antimicrobials.

<sup>4</sup>Based on information from the WHO [2], aminocoumarins should be classified as category IV antimicrobials in the Health Canada categorization (currently not used in human medicine).

**Tableau 4. –** Categorization of the antimicrobial agents identified in veterinary products labeled in Canada for cattle according to Health Canada and the World Health Organization (WHO).

Quantitative analysis of AMU is challenging, and results differ greatly depending on the unit used to report quantities [6,7]. Compared with dose-based metrics, mass-based metrics do not take into account different dose rates and course lengths across AM. Thus, when monitoring AMU because of its potential link with development of resistance, dose-based metrics should be preferred. Canadian defined daily doses and Canadian defined course doses (**DCD<sub>bovCA</sub>**, hereafter abbreviated as **DCD**) have recently been assigned for cattle, taking into account Canadian-specific cattle weights to harmonize reports on AMU [5].

Source of data is also important in studies on quantification of AMU. Either direct or indirect usage can be estimated depending on the source of data collection. Garbage can audits [8-10], on-farm treatment records [11-12], or veterinary medication records [13,14] compute a direct usage: the drug is used to treat a specific animal or group of animals. Information from veterinary prescriptions [15], from invoices of products bought for animals, or from sales of AM [16] gives an indirect estimate of the consumption of AM on farms: the drug is prescribed or sold but not necessarily used to treat animals. The reliability of the identified quantities depends on the source of the data collection.

In the case of a garbage can audit [8-10], also known as an audit system of empty antimicrobial containers [17], a receptacle (garbage can) is placed on a recruited farm, and all farm staff are instructed to deposit empty drug containers of all drugs used for treatment of any cattle on the farm into the receptacle. The content of the garbage can is collected several times during the course of the study, and a thorough inventory is performed. In Canada, AMU was estimated using a garbage can audit from data collected from February 2007 until December 2008 in a pan-Canadian study including 89 dairy herds from the National Cohort of Dairy Farms of the Canadian Bovine Mastitis Research Network [8,18]. Since then, no other study has reported on AMU in dairy cattle in Canada. The median AMU rate was 316 animal defined daily doses/100 cow-years

(national-level estimate), meaning that a median of 316 daily doses of AM were administered per year in a 100-cow herd (almost 1 dose per day). Regional-level estimates showed that the Maritimes and Quebec provinces had a lower median AMU rate than Alberta and Ontario provinces. At the national level, penicillins were the AM with the highest AMU rate, followed by third-generation cephalosporins (ceftiofur). In Canada, injectable and intramammary (IMM) routes were the routes of administration with the highest AMU rates (compared with other routes: oral, topical, and intrauterine). Moreover, the average herd milk production and overall AMU rate were positively correlated (Spearman's  $\rho = 0.21$ ;  $P = 0.04$ ) [8]. Finally, average herd milk production and average herd size were both positively correlated with AMU rate of systemically used ceftiofur (Spearman's  $\rho = 0.27$  and  $0.25$ , respectively;  $P = 0.01$ ) [8].

Antimicrobials available and treatment practices have likely changed in the last decade because of new regulations. Also, important efforts for developing and offering continuing education on a more prudent use of AM may have had an effect on practices [19]. In our province, the Ordre des Médecins Vétérinaires du Québec (Quebec's veterinary licensing board), the Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (**MAPAQ**; Quebec's department of agriculture, fisheries, and food), the Association des Médecins Vétérinaires Praticiens du Québec (Quebec's association of veterinary practitioners), and the Faculty of Veterinary Medicine of the Université de Montréal have emphasized a more prudent use of AM through mandatory continuing education for veterinarians and voluntary continuing education for producers. Moreover, veterinary prescriptions have been mandatory in the Quebec province for all veterinary drugs since 1984 (versus 2018 for other Canadian provinces) and are therefore very well integrated in the veterinary culture. In this context, the Quebec province could differ from other Canadian provinces in terms of AMU.

The main objective of the current study was to quantify AMU rate on Quebec dairy farms and to assess the effect of several characteristics (herd size, level of milk production, and incidence rates of common infectious diseases) on AMU rate. We hypothesized that AMU rate was highly variable from one farm to another, that HPCIA (mainly ceftiofur and polymyxin B) were used frequently, and that AMU rate was relatively higher in larger farms and on farms with a high level of milk



production. We hypothesized, however, that infectious diseases incidence rate on a given farm would explain only a small fraction of its AMU rate.

## **Materials and Methods**

This study was approved by the Health Research Ethics Committee of the Université de Montréal (project number 16-163-CERES-D) in January 2017. Throughout this paper, we followed the STROBE-Vet statement guidelines [20,21] for reporting.

### **Recruitment of Participants**

The target population was dairy farms from the province of Quebec, Canada. An observational cohort study using a garbage can audit was conducted on dairy farms selected randomly in 3 of the 17 regions of the Quebec province (Montérégie, Estrie, and Centre-du-Québec; our source population). These regions were chosen because of their proximity to the Faculty of Veterinary Medicine of the Université de Montréal (Saint-Hyacinthe, QC) and because they were known as important Quebec dairy areas. There were 951 dairies in Montérégie, 493 dairies in Estrie, and 743 dairies in Centre-du-Québec in 2018, thus representing 43% (2,187/5,050) of Quebec dairies [22]. Our goal was to recruit several farms within each region to represent the actual region-to-province ratio regarding number of farms (19%, 10%, and 15% for Montérégie, Estrie, and Centre-du-Québec, respectively). Thus, the sampling design was a stratified random sampling.

For farm recruitment, a formal request was sent to the Commission d'accès à l'information du Québec (which handles the legal and administrative application of laws regarding the protection of personal information) to obtain from the MAPAQ a list of dairy farms in the 3 regions of interest. The MAPAQ provided a list of 901 farms, selected randomly from the 2,826 farms from these 3 regions listed in their database. Note that this latter list is not updated regularly and numbers of farms in these 3 regions may not match the ones reported by the provincial producers' association (which is updated yearly). Data provided for each farm were solely the name of the farm and a contact phone number. The list provided was organized by region and then order within a region was randomized using the RAND function of Microsoft Excel (Microsoft

Corp., Redmond, WA). Dairy producers in the list were then contacted one at a time by phone and asked whether they wanted to participate in the study. Dairy farms were excluded if (i) replacement animals were not raised on the farm or some animals were kept in a barn shared with cattle from another farm, (ii) a cessation of activity was planned in the coming 12 months, (iii) the farm was not a bovine dairy farm, or (iv) the farm was already used in a pilot stage for the current project (i.e., for questionnaire development). If the producer was not reached on the first try, a message with a brief description of the project was left on his or her voicemail, and the producer was invited to call back if interested in participating. If voicemail was available, another phone call was tried at another time of the day. After 2 unsuccessful tries or without a call back from the producer, there was no more attempt to reach that farm.

Based on sample size estimation (see Statistical Analyses section), a plan for recruitment of 98 farms was made. Given that some producers may decide to leave the study during the study period, we aimed at recruiting 102 farms. Thus, we stopped recruitment when 102 producers confirmed their participation. Whenever a producer refused to participate in the study, we collected information on number of lactating cows and amount of milk quota owned to later investigate for the presence of a selection bias.

## **Data Collection**

### **Farm Visits and Collection of Antimicrobials.**

Ten visits per farm were planned over a 1-year period between March 20, 2017, and May 18, 2018. An interval of 2 to 3 weeks was scheduled between the first 4 visits, and then the interval was increased to provide regular visits until the end of the study. During the first visit, a 47-L garbage can was placed on each farm at the most suitable location to ensure its utilization by all staff members on the farm (most of the time near the drug storage area). If more convenient for the producer, 2 garbage cans were left at the location. The dairy producers were informed to leave every used drug receptacle in the garbage can during the year of the study. Producers were also asked to train all farm workers to ensure that the garbage can was used by all farm staff.

Instructions were simply to discard all drug packaging (e.g., vials, syringes, IMM tubes, drug containers, compounding packaging) in the garbage can after usage on the farm. For oral and intrauterine boluses, the packaging (e.g., cardboard boxes, plastic packaging) had to be discarded in the garbage can when emptied. Drugs used by a veterinarian during a visit on the farm also had to be collected by the producer and discarded in the garbage can (including labeled syringes if individual treatment was administered). Expired drugs and broken bottles were also collected (only broken bottles were kept for quantification). Dairy producers were asked to deposit in the garbage can all empty drug packaging regardless of whether it had contained AM. During the 9 subsequent visits, the research team collected the garbage bags containing empty drug packaging and brought them back to our research facilities, and a thorough inventory was performed.

One paper inventory was used per farm, with farm identification, starting and ending date in the project, dates of garbage bag collections, and dates of inventories. Collected products were recorded on this form in milliliters for solutions and number of units for boluses, capsules, IMM syringes, intrauterine syringes, and so on. A subset of 200 garbage bags was inventoried twice in parallel by 2 different evaluators to compute an inventory error rate. The error rate was determined by dividing the number of discordant observations by the total number of pairs from the double inventory. A pair of data was defined as 2 measures of the same product by 2 different evaluators. When possible, the observed inventory errors were corrected. After the last visit, producers were also asked about their self-estimated adherence to the garbage unit protocol on a scale from 1 (not reliable) to 5 (very reliable), as described by Stevens et al. [10].

One member of the research team transcribed all paper inventory in a Microsoft Access form. A complete second data entry was performed by a second member of the research team. A data entry error rate was computed as described by Dufour et al. [23]. The identified errors were then corrected.

For each product, a total in grams of AM was calculated by farm over the study period. For AM with an assigned DCD (in grams of AM per animal per course), grams were converted to number of DCD (5). In the event of collection of compounded forms, AM identified were also quantified

in grams (using the concentration identified from the packaging, and volume of the form), and in number of DCD when a DCD value was available for the AM and route of administration [5].

Antimicrobial agents were then summed by route of administration: injectable, oral other than in the feed, oral in the feed, IMM during lactation, IMM at drying-off period, and intrauterine. They were also summed by category based on importance in human medicine according to Health Canada [4] and to WHO [2], and by antimicrobial class.

The number of grams and the number of DCD were divided by the reported number of adult dairy cows in the farm (total of milking and dry cows) and the number of days in the study (number of days between the first and last visit) and further standardized by multiplying by 100 cows and by 365 days to allow reporting an incidence rate of AMU in grams per 100 cow-years and in DCD per 100 cow-years. It is important to note that, with the described calculation, all types of AM, even those strictly used in young animals, were reported per 100 adult animal-years. This choice was made to enable reporting using a unit that is widely used and can easily be grasped by end-users. Products for which DCD were not assigned by Lardé et al. [5] were reported only in grams per 100 cow-years.

Feed mills serving the farms were identified during the first visit. Invoices for medicated feed were collected for the study period directly from the feed mills of each farm at the end of the study period (sent by the feed mills to the research team by e-mail or mail after the last visit on the farms). Several kilograms of each medicated feed was obtained, and using the active ingredient concentration from the product label, several grams was calculated by AM, and standardized by 100 cow-years. The number of grams was divided by the value of the DCD if available to obtain several DCD per 100 cow-years. For AM without a DCD assigned, only the amount in grams per 100 cow-years could be reported. Quantities of AM from medicated feed were added to quantities of AM from the garbage can for reporting the total AMU per farm.

#### Demographics, Production, and Disease Data.

The participating dairy producers completed an in-person interview between January and March 2018. Questions were asked of the 101 producers by the same research team member (HL). Dairy producers were encouraged to consult their paper or electronic farm management records before

answering to give an accurate answer. Current number of dairy cattle in the farm was collected by age group: nonweaned calves, cattle between weaning and first calving, lactating cows in their first lactation, lactating cows of second lactation or older, dry cows, and dairy bulls. It was hypothesized that herd size remained constant over the 12-month study period. The number of other animals (beef cattle, equids, pigs, and small ruminants) present on the farm was also collected to identify other sources of AM usage. The milk quota owned (kg of fat content/day) was recorded during that same visit. A milk production variable (kg of fat produced/cow-days) was created by dividing milk quota per number of milking cows (all lactations considered).

Questions were asked regarding number of individuals experiencing some common cattle diseases during the last 12 months by age group. For calves, diseases of interest were pneumonia, diarrhea, omphalitis, otitis, and septic arthritis. For lactating cows, diseases of interest were pneumonia, diarrhea, retained placenta, puerperal metritis, mild or moderate clinical mastitis, severe clinical mastitis, digital dermatitis, and diseases with an undetermined diagnostic. For pregnant heifers and dry cows, diseases of interest were pneumonia, diarrhea, digital dermatitis, and diseases with an undetermined diagnostic. For each disease, a short description was read to the producer or a picture of an affected animal was presented (omphalitis, otitis, septic arthritis, and digital dermatitis) to be consistent with the definition of diseases among farms (diseases definitions are presented in **Supplemental Table S1**, <https://doi.org/10.5683/SP2/JOLQRB>). Incidence rate for a given disease was defined as the number of cases reported during the last year divided by the reported number of animals in that age group during that period.

Drying-off methods were also recorded: blanket dry cow therapy (AM applied in the 4 quarters of 100% of the cows at drying-off), selective dry cow therapy (AM applied in selected quarters or cows at drying-off), or no dry cow therapy. For dairy farms that used selective dry cow therapy, the proportion of cows treated at drying-off and the average number of quarters treated per cow were recorded. Cumulative incidence of dry cow treatments was calculated for each farm (in number of treated cows during the last year divided by the number of lactating cows in the farm). Finally, cumulative incidence of preventive treatments received in feed was calculated as the number of animals that were targeted by the medicated feed divided by the number of animals in the farm.

## Statistical Analyses

### Sample Size Calculation.

The number of dairy farms to be recruited for the project was calculated a priori using results from a previous study describing AMU on Canadian dairy farms [8]. We assumed that the distribution of the AMU rate on dairy farms followed a normal distribution. Using the reported mean of 14.4 animal defined daily doses/1,000 cow-days and its reported 90th percentile (22.6), the standard deviation was estimated at 6.4 animal defined daily doses/1,000 cow-days  $[(22.6 - 14.4)/1.28; 1.28 \text{ being the 90th percentile of the normal standard distribution}]$ , or, when transformed in 100 cow-years, 234 animal defined daily doses/100 cow-years. With this standard deviation of 234 animal defined daily doses/100 cow-years, a statistical power of 80%, and a desired precision of more or less 50 animal defined daily doses/100 cow-years, we obtained a required sample size of 98 dairy farms (using the PROC POWER function in SAS 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC). We decided to recruit 4 additional farms, for a total of 102 farms, because we anticipated disengagement of a few producers during the 12-mo study period. A post hoc power calculation indicated that, with the observed standard deviation of 370 DCD/100 cow-years and the 101 dairy farms that completed the study, a precision of  $\pm 77$  DCD/100 cow-years could be obtained.

### Investigating for a Potential Selection Bias.

The number of milking cows, the owned quota (kg of fat content/day), and the production (kg of fat content/day per lactating cow) were compared between recruited farms and farms that refused to participate. For production, a t-test was used to compare groups. Assumptions of normal distribution in recruited and nonrecruited farms and of equality of variances were verified by plotting the production histogram by group and using a folded F-test, respectively. For comparing number of milking cows and owned quota between groups (which were both right skewed), negative binomial regression models were used with these measures as outcomes and group (participants vs. nonparticipants) as sole predictor. If a problem of dispersion was identified

(defined as a Pearson chi-squared/degrees of freedom  $<0.80$  or  $>1.20$ ), then robust variance was used to compute 95% confidence interval (CI).

#### Estimating AMU Rates in Quebec's Dairy Farms Population.

First, descriptive analyses were conducted to describe AMU rate in general, then by route of administration, by AM class, and according to categorizations from Health Canada [4] and WHO [2]. Then, inferences to the source population were performed using negative binomial regression models, with number of DCD used on a farm as outcome and the natural logarithm of the number of cow-years of follow-up as offset and without including any fixed predictors. Intercept estimates and their 95% CI were then back-transformed and multiplied by 100 to report AMU rate and 95% CI in DCD/100 cow-years. If a problem of dispersion was identified (defined as described before), then robust variance was used to compute 95% CI.

#### Estimating Effect of Covariables on AMU Rate.

Then, the same negative binomial regression models were used to describe the effect of herd size (in total number of dairy animals) and then milk production (kg of fat content/cow-day) on AMU rate (in DCD/100 cow-years for all AM, and then for HPCIA specifically). Distribution of these predictors and of the outcome (AMU rate) was first inspected using histograms and descriptive statistics. Then, the effect of each predictor on AMU rate was evaluated independently in a simple negative binomial regression model. If a problem of dispersion was identified (defined as described before), then robust variance was used. Assumption of the linearity of the relationship was verified by visual inspection of a scatter plot with a loess curve and further validated by adding polynomial terms for the predictor [24]: first a square term and, if statistically significant, a cubic term. Polynomial terms were considered statistically significant (and thus the relationship was judged nonlinear) whenever the t-test for the coefficient of that term yielded a P-value  $\leq 0.05$ . In such case, the square term only (if the cubic term was not statistically significant) or both the square and cubic terms (if the cubic term was statistically significant) were kept in the model. The fit of the model was also verified using a Pearson chi-squared test.

A predictive model was then built to predict how the incidence of infectious diseases and the level of preventive use of AM (together being considered the main justification for AMU) could explain

the total AMU in the herd. To achieve this, we used the same previously described negative binomial models, but this time included all reported incidences of diseases as predictors as well as the cumulative incidence of medicated feed treatments and the cumulative incidence of dry-off treatments. We then computed the coefficient of determination, as described by Zhang [25], to quantify the proportion of the AMU rate on a farm that could be explained by disease and preventive treatment incidences. This analysis was repeated, but with usage rate of HPCIA as outcome and without cumulative incidence of medicated feed treatment (because HPCIA were not used in feed), to predict how the level of infectious diseases and the proportion of treated cows at drying-off could explain the use of HPCIA.

All analyses were performed using PROC GENMOD of SAS version 9.4 (SAS Institute Inc.). The SAS codes used for analyses as well as the complete data set gathered during this research project are provided as **Supplemental Files S1, S2, and S3** (<https://doi.org/10.5683/SP2/JOLQRB>).

## Results

### Recruitment of Participants

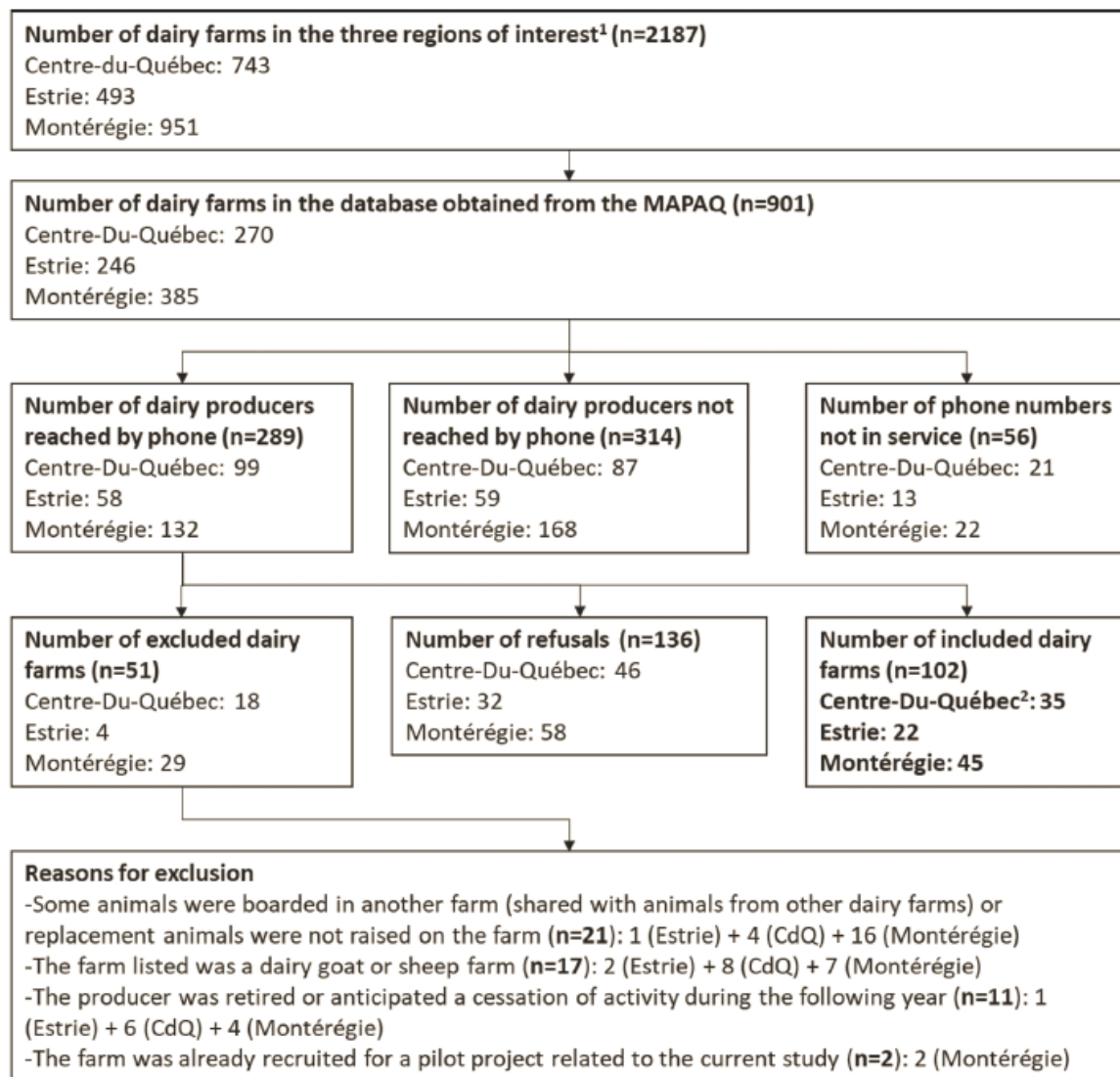
A total of 289 dairy producers from the MAPAQ database were reached by phone. Of those, 51 were not eligible for the project. A flowchart describing recruitment of participants is presented in **Figure 6**. Among the 238 eligible dairy farms, 45, 22, and 35 were recruited in the regions Montérégie, Estrie, and Centre-du-Québec, respectively (total of 102 farms).

The number of lactating cows and the amount of quota owned were obtained for the 102 recruited farms. Among the 136 eligible farms that were contacted but refused to participate, number of lactating cows and quota were obtained for 89 and 81 farms, respectively (the milk production was thus calculated for 81 farms). In participating farms, a median (range) number of 55 lactating cows (17–136) was observed compared with 50 cows (15–350) for farms that refused to participate. Median (range) amount of quota owned was 65 kg/day (19–174) in participating farms and 56 kg/day (13–441) for farms that refused to participate. Median (range) production was 1.2 kg/cow-day (0.6–1.6) in participating farms and 1.1 kg/cow-day (0.6–1.6) in



nonparticipating farms. Herd size ( $P = 0.68$ ), owned quota ( $P = 0.67$ ), and production ( $P = 0.07$ ) were not statistically different between participating and nonparticipating farms.

One dairy farm left the project after 5 visits (only 7 IMM syringes collected after 111 days in the project). The producer acknowledged that he had no time for the project and failed to use the provided garbage can to throw away the drug packages. This farm was excluded from subsequent analyses.



<sup>1</sup><http://lait.org/en/our-organization/profile-of-quebec-dairy-production/>

<sup>2</sup>One farm in the region Centre-du-Québec (CdQ) left the project after five visits, and was not included in analyses  
MAPAQ = Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (Quebec Department of Agriculture, Fisheries and Food)

**Figure 6.** – Flowchart depicting the recruitment of participants for a study on antimicrobial usage on 101 dairy farms in Quebec, Canada.

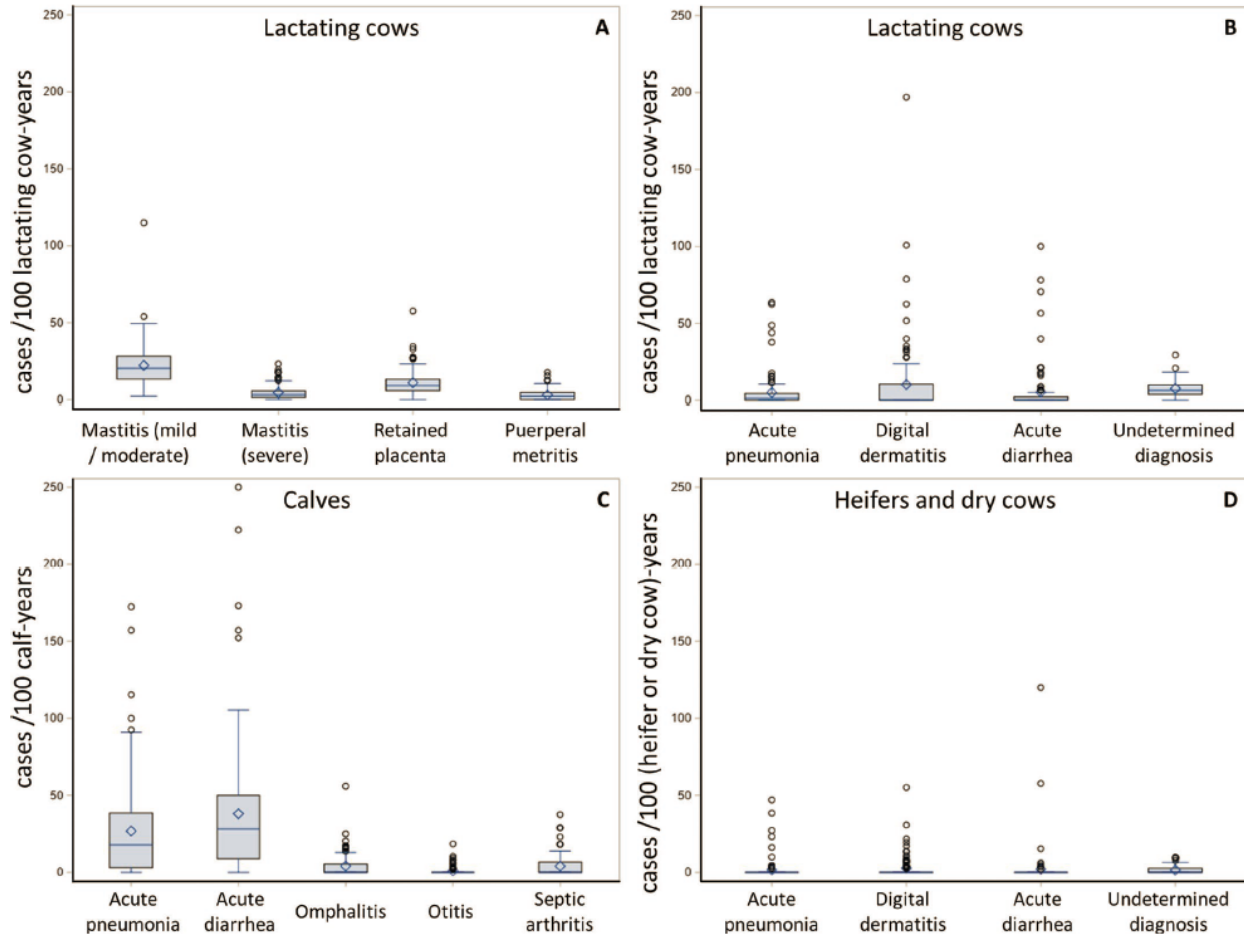
## Description of the Recruited Dairy Farms

Recruited farms were followed for an average of 373 days (range: 365–388 days). The median herd had 5 nonweaned calves (range: 0–21), 39 replacement animals between weaning and first calving (range: 8–100), 18 first-lactation milking cows (range: 5–45), 38 milking cows in second lactation or greater (range: 10–96), and 7 dry cows (range: 2–22). By combining all milking and dry cows, farms included in the project had from 20 to 150 dairy cows, for a median of 61 cows and a mean of 67 cows. Two farms were certified organic (meaning that AMU was restricted to treatment of life-threatening infectious diseases). Animals other than dairy cattle were owned by 45 farms: 30 farms had beef cattle younger than 24 months (from 1 to 10 beef calves), 7 farms had beef cattle older than 24 months (from 1 to 10 beef cows), 13 farms had equids (from 1 to 10 horses, donkeys, or ponies), 2 farms had pigs (6 and 10, respectively), and 3 farms had small ruminants (1, 2, and 10, respectively). Seven farms reported raising a dairy bull (for a total of 10 dairy bulls); for 4 farms, the bull was younger than 1 year and was intended to be sold to Quebec's artificial insemination center.

Incidence rate of common diseases extrapolated from the individual interviews are presented in **Figure 7**. Pneumonia and diarrhea were the most commonly reported diseases in calves (median of 18 and 28 cases per 100 calf-years, respectively). Mild to moderate clinical mastitis and retained placenta were the most commonly reported diseases in milking cows (median of 20 and 9 cases per 100 milking cow-years, respectively). Diseases were not frequently reported in the combined group of pregnant heifers and dry cows.

Calves (preweaned or weaned) received feed medicated with at least 1 AM in 57 farms, whereas heifers (less than 24 months old) and cows received such feed on 10 and 21 farms, respectively. In the median herd, 18% of cattle received medicated feed (range: 0–95%). A blanket dry cow therapy was reported by 75% (76/101) of producers, a selective dry cow therapy was reported by 22% (22/101) of producers, and no dry cow therapy was reported by 3% (3/101) of producers (one of them being the owner of an organic farm). Among the 22 producers using the selective dry cow therapy, 20 producers administered an AM in the 4 quarters of selected cows, 1 producer

administered an AM in an average of 2 quarters (only teats with rough ring), and 1 producer administered an AM in an average of 1 quarter (only the quarter with a history of mastitis during lactation).



**A, B:** lactating cows; **C:** calves; **D:** heifers and dry cows.

Each box represents the interquartile range (IQR). For each box, the lower line, midline, higher line, and diamond represent, respectively, the first quartile (Q1), median value, third quartile (Q3), and mean value. The whiskers define the minimal value or  $Q1 - 1.5 \times IQR$  and maximal value or  $Q3 + 1.5 \times IQR$ .

**Figure 7.** – Box plots illustrating the incidence rate of common diseases (number of cases/100 animal at risk-years) by group age for the 101 participating dairy farms in Quebec, Canada.

### Garbage Can Audit

One garbage can was placed on 99 farms, and 2 garbage cans were placed on 2 farms with a remote barn for heifers (both garbage bags from those farms were combined into a single garbage bag at the time of collection). Nine bag collection visits were done by farm, for a total of 909 visits.

When asked about their compliance regarding the garbage can audit, producers' mean self-assigned compliance score was 4.7/5 (median: 5; range: 4–5). Among the 779 data entries corresponding to the 200 repeated inventory counts (from the garbage bag to the paper inventory), 27 discordant observations were identified between observers. An error rate of 3.5% (27/779 observations; 95% CI: 2.4–5.0) was estimated. Among the 3,314 data entries recorded twice in the computerized database (from the paper inventory to the Access table), 37 discordant observations were identified between both observers. An error rate of 1.1% (37/3,314; 95% CI: 1.0–1.5) was thus estimated between transcriptions from paper to digital form. Whenever possible, errors identified were corrected in the final database. Thirty-one feed mills that sold medicated feed to the 101 farms were identified and contacted.

### **Description of AMU Rate**

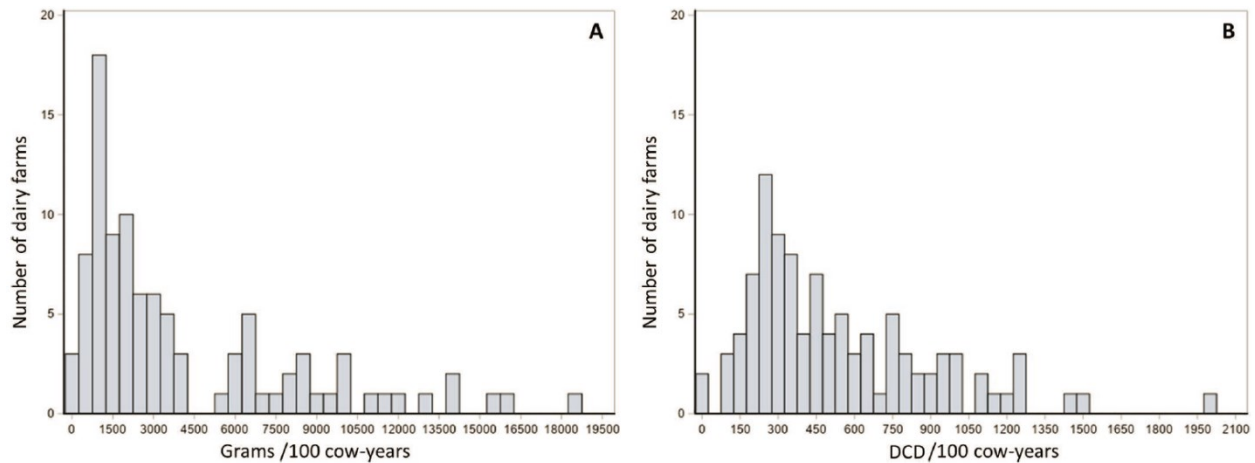
Antimicrobial agents were identified in the garbage cans of 99% (100/101) of the farms as well as in invoices from the feed mills of 60% (61/101) of the farms. No AM was collected from 1 of the 2 organic farms during the entire project. Concerning veterinary products containing at least 1 AM identified in the garbage cans, 4 were formulated for IMM administration during lactation, 4 for IMM administration at drying-off period, 2 for intrauterine administration, 30 for injection, and 13 for oral administration (other than medicated premixes). Concerning the AM identified from animal feed, monensin was the most frequently used (59.4% of the farms; 60/101). Five other AM were identified, but infrequently, in animal feed: chlortetracycline (3 farms), oxytetracycline (3 farms), sulfamethazine (2 farms), lasalocid (2 farms), and neomycin (1 farm). Oxytetracycline, alone (2 farms) or combined with neomycin (1 farm), was used in milk replacer. Chlortetracycline, alone (1 farm) or combined with sulfamethazine (2 farms), was used in calf feed or in mineral supplement for weaned heifers.

Six types of compounded forms were identified and are presented in **Supplemental Table S2** (<https://doi.org/10.5683/SP2/J0LQRB>): solutions for intrauterine administration containing oxytetracycline (3 farms), solutions for injectable administration containing lincomycin and spectinomycin (1 farm) or spectinomycin only (1 farm), and solutions for IMM administration

containing lincomycin (1 farm) or oxytetracycline (1 farm). Antimicrobial agents from those compounded forms were quantified in grams per 100 cow-years, but only oxytetracycline by intrauterine route could be quantified in DCD per 100 cow-years.

Veterinary products not labeled for cattle in Canada, human products, and medicated premixes containing a combination of 2 AM for which DCD were not assigned by Lardé et al. [5] were retrieved occasionally and are presented in **Supplemental Table S3** (<https://doi.org/10.5683/SP2/J0LQRB>). Briefly, 2 veterinary products authorized for chickens and swine in Canada were identified: a water-soluble powder containing lincomycin (1 farm) and a water-soluble powder containing lincomycin and spectinomycin (4 farms). One veterinary product authorized for dogs and cats in Canada was identified: an injectable solution containing lincomycin and spectinomycin (1 farm). Three human products were identified: penicillin G sodium powder for injection (7 farms), ampicillin sodium powder for injection (2 farms), and tablets containing trimethoprim and sulfamethoxazole (1 farm). Two combinations of AM for oral administration in the feed were identified: combined chlortetracycline and sulfamethazine (2 farms) and combined oxytetracycline and neomycin (1 farm). Antimicrobial agents from those products were quantified in grams per 100 cow-years, but only ampicillin by injectable route could be quantified in DCD per 100 cow-years.

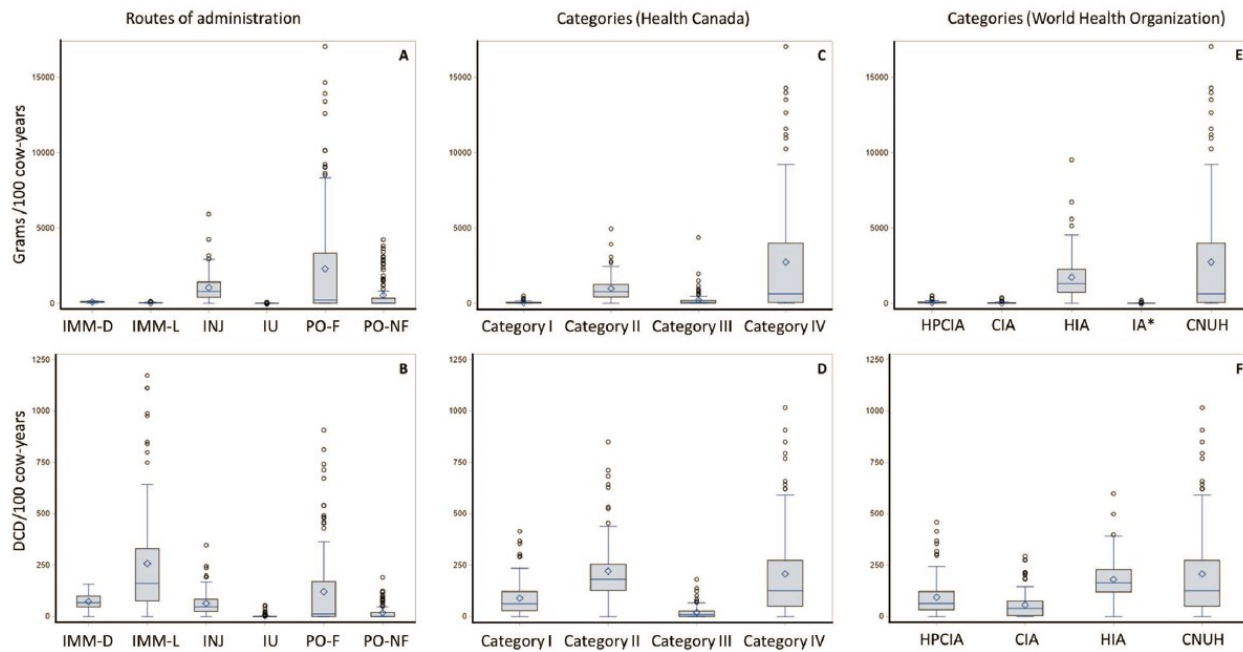
The distribution of the 101 farms according to their total AMU rate in grams per 100 cow-years and in number of DCD per 100 cow-years is presented in **Figure 8**, and the estimated AMU rates in number of DCD per 100 cow-years are presented in **Tableau 5**. The distribution was right-skewed, with an estimated mean AMU rate of 537 DCD/100 cow-years (95% CI: 466–619).



A: distribution of the farms according to their total rate of antimicrobial usage in grams per 100 cow-year; B: distribution of the farms according to their total rate of antimicrobial usage in Canadian defined course doses for cattle (DCD) per 100 cow-years.

**Figure 8.** – Distribution of 101 dairy farms in Quebec, Canada, according to their total rate of antimicrobial usage.

Distributions of AMU rates in grams per 100 cow-years and in number of DCD per 100 cow-years according to the route of administration are presented in **Figures 9A and 9B**, respectively, and the estimated AMU rated in number of DCD per 100 cow-years are presented in **Tableau 5**. The most commonly used route of administration (using the DCD unit) was the IMM route during lactation, followed in order of decreasing usage by the oral route in the feed, the IMM route at drying-off, the injectable route, the oral route other than in the feed, and the intrauterine route. Among antimicrobial users (n = 100 dairy farms), AMU through the IMM route during lactation represented a median (range) of 44% (0–98) of the overall AMU, followed by IMM route at drying off 16% (0–86), injectable route 12% (0–58), oral route in the feed 3% (0–80), oral route other than in the feed 0% (0–46), and intrauterine route 0% (0–19).



Box plots illustrating the AMU rate according to the route of administration in (A) grams per 100 cow-years or (B) Canadian defined course doses for cattle (DCD) per 100 cow-years; according to Health Canada [4] categorization in (C) grams per 100 cow-years or (D) DCD per 100 cow-years; and according to the World Health Organization (WHO) [2] in (E) grams per 100 cow-years or (F) DCD per 100 cow-years.

**CIA** = high-priority critically important antimicrobials; **CNUH** = antimicrobials currently not used in humans; **HIA** = highly important antimicrobials; **HPCIA** = highest priority critically important antimicrobials; **IA** = important antimicrobials; **IMM-D** = intramammary route for drying-off; **IMM-L** = intramammary route during lactation; **INJ** = injectable route; **IU** = intrauterine route; **PO-F** = oral route in the feed; **PO-NF** = oral route other than in the feed.

\*Spectinomycin (aminocyclitols) is included in “important antimicrobials” (**IA**) in the WHO categorization. Spectinomycin is not found in any product labeled for cattle in Canada but was identified in compounded forms on 2 farms (Supplemental Table S2) and in veterinary products not labeled for cattle on 5 farms (Supplemental Table S3). Spectinomycin was reported in grams per 100 cow-years but not in DCD per 100 cow-years.

Each box represents the interquartile range (**IQR**). For each box, the lower line, midline, higher line, and diamond represent, respectively, the first quartile (**Q1**), median value, third quartile (**Q3**), and mean value. The whiskers define the minimal value or  $Q1 - 1.5 \times IQR$  and maximal value or  $Q3 + 1.5 \times IQR$ .

**Figure 9.** – Description of antimicrobial usage from garbage can audits on 101 dairy farms in Quebec, Canada.

Item	Users <sup>1</sup> (no.)	Estimated mean DCD <sup>2</sup> (no./100 cow-years)	Standard error (SE)	Confidence interval 95%	
				Lower limit	Upper limit
<b>1. Route of administration</b>					
Intramammary (lactation)	98	257	111	210	315
Oral (in feed)	61	121	119 <sup>3</sup>	85	170
Intramammary (drying-off)	96	73	106 <sup>3</sup>	65	82
Injectable	99	64	109	54	76
Oral (not in feed)	36	19	121 <sup>3</sup>	13	27
Intrauterine	29	3	136	2	5
<b>2. Antimicrobial class</b>					
Ionophores	68	133	117 <sup>3</sup>	97	181
Penicillins	100	116	108	100	134
Aminocoumarins	90	75	110 <sup>3</sup>	63	89
Aminoglycosides	80	54	113 <sup>3</sup>	43	69
Polymyxins	79	54	113 <sup>3</sup>	43	68
Cephalosporins 3 <sup>rd</sup> generation	93	35	113 <sup>3</sup>	27	44
Cephalosporins 1 <sup>st</sup> generation	66	25	114 <sup>3</sup>	19	33
Tetracyclines	45	15	122 <sup>3</sup>	10	22
Lincosamides	75	12	115	9	16
Trimethoprim/sulfonamides	78	9	112	7	11
Macrolides	27	5	139	3	10
Sulfonamides	11	3	143 <sup>3</sup>	1	5
Phenicols	23	2	140	1	5
Fluoroquinolones	1	0	270 <sup>3</sup>	0	1
<b>3. Health Canada categorization<sup>4</sup></b>					
Category I antimicrobials	98	88	110	73	107
Category II antimicrobials	100	221	107	194	252
Category III antimicrobials	63	20	117 <sup>3</sup>	15	27
Category IV antimicrobials	98	207	111	168	256
<b>4. WHO categorization<sup>5</sup></b>					
Highest Priority Critically Important Antimicrobials	98	94	110	77	113
High Priority Critically Important Antimicrobials	83	55	113 <sup>3</sup>	44	70
Highly Important Antimicrobials	100	180	106	160	203
Antimicrobials currently not used in humans	98	207	111	168	256
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>537</b>	<b>108</b>	<b>466</b>	<b>619</b>

<sup>1</sup>Number of users among the 101 farms.

<sup>2</sup>Canadian defined course doses for cattle (DCD).

<sup>3</sup>Robust SE was used to account for overdispersion of the data.

<sup>4</sup>According to Health Canada [4].

<sup>5</sup>According to the WHO [2].

**Tableau 5. – Total antimicrobial usage rate by route of administration, by antimicrobial class, and according to the categorizations of Health Canada and World Health Organization (WHO),**



estimated using a binomial regression model from garbage can audits on 101 dairy farms in Quebec, Canada.

The estimated AMU rates (in DCD/100 cow-years) by AM class are presented in **Tableau 5**. Ionophores were the most commonly used AM class, followed in decreasing order of AMU by penicillins, aminocoumarins, aminoglycosides, polymyxins, third-generation cephalosporins, first-generation cephalosporins, tetracyclines, lincosamides, combined trimethoprim and sulfonamides, macrolides, sulfonamides, phenicols, and fluoroquinolones.

Distributions of AMU rates in grams per 100 cow-years and in number of DCD per 100 cow-years according to Health Canada categorization are presented in **Figures 9C and 9D**, respectively, and the estimated AMU rates in number of DCD per 100 cow-years are presented in **Tableau 5**. The most commonly used category (using the DCD unit) was category II, followed in order of decreasing usage by categories IV, I, and III. Among antimicrobial users (n = 100 dairy farms), category I, II, III, and IV AM represented median (range) proportions of 15% (0–45), 50% (6–93), 1% (0–30), and 27% (0–83) of the overall AMU, respectively.

Distributions of AMU rates in grams per 100 cow-years and in number of DCD per 100 cow-years according to WHO categorization are presented in **Figures 9E and 9F**, respectively, and the estimated AMU rates in number of DCD per 100 cow-years are presented in **Tableau 5**. The most commonly used AM (using the DCD unit) were those currently not used in humans, followed in order of decreasing usage by highly important AM, HPCIA, and high-priority critically important AM. Among antimicrobial users (n = 100 dairy farms), HPCIA, high-priority critically important AM, highly important AM, and AM currently not used in humans represented median (range) proportions of 17% (0–45), 8% (0–24), 39% (5–96), and 27% (0–83) of the overall AMU, respectively.

The estimated AMU rates of HPCIA are presented in **Tableau 6**. Ninety-seven percent of the farms used HPCIA (98/101, including 1 organic farm). Identified HPCIA were third-generation cephalosporins (ceftiofur, 93 farms), polymyxins (polymyxins B, 79 farms), macrolides (gamithromycin, tilmicosin, tulathromycin, or tylosin, 27 farms), and fluoroquinolones (enrofloxacin, 1 farm). Ceftiofur was found in 3 types of products: 1 injectable product (77 farms),

1 IMM product for lactating cows (70 farms), and 1 IMM product for drying-off (17 farms). Polymyxin B was found in 1 IMM product for lactating cows, enrofloxacin in 1 injectable product, and macrolides in various injectable products. A total of 91, 17, and 83 farms used HPCIA through the IMM route during lactation, IMM route at drying-off period, and injectable route, respectively. No HPCIA was used through the oral or intrauterine routes. The most commonly used route of administration of HPCIA (using the DCD unit) was the IMM route during lactation, followed by the injectable route, and then the IMM route at drying-off. Among users of HPCIA (n = 98 dairy farms), AMU through the IMM route during lactation represented a median (range) of 82% (0–100) of the overall usage of HPCIA, the injectable route represented 13% (0–100), and the IMM route at drying-off represented 0% (0–75).

Route of administration	Antimicrobial agent	Users <sup>1</sup> (no.)	Estimated mean DCD <sup>2</sup> (no./100 cow-years)	Standard error (SE)	Confidence interval 95%	
					Lower limit	Upper limit
Intramammary route during lactation	Ceftiofur	70	19	118	14	26
	Polymyxin B	79	54	113 <sup>3</sup>	43	68
	Total	91	73	112	58	92
Intramammary route at drying-off	Ceftiofur	17	6	136 <sup>3</sup>	3	10
	Total	17	6	136 <sup>3</sup>	3	10
Injectable route	Ceftiofur	77	10	118 <sup>3</sup>	7	14
	Enrofloxacin	1	0	270 <sup>3</sup>	0	1
	Gamithromycin	1	0	270 <sup>3</sup>	0	1
	Tilmicosin	9	3	173 <sup>3</sup>	1	9
	Tulathromycin	16	2	138 <sup>3</sup>	1	3
	Tylosin	3	0	186 <sup>3</sup>	0	0
	Total	83	15	117 <sup>3</sup>	11	21
<b>Total (HPCIA) for all routes</b>		<b>98</b>	<b>94</b>	<b>110</b>	<b>77</b>	<b>113</b>

<sup>1</sup>Number of users among the 101 farms.

<sup>2</sup>Canadian defined course doses for cattle (DCD).

<sup>3</sup>Robust SE was used to account for overdispersion of the data.

**Tableau 6. – Usage rate of highest priority critically important antimicrobials by route of administration and antimicrobial agent, estimated using a binomial regression model from garbage can audits on 101 dairy farms in Quebec, Canada.**

## Effect of Covariables on AMU Rate

A positive and linear association was identified between the total number of dairy cattle in the herd and the total AMU rate. For each increase of 50 animals, the model predicted an increase of the AMU rate **by a factor of 1.2** (95% CI: 1.0–1.4). For example, the total AMU rate for a farm containing 50, 100, or 150 animals was estimated at 425, 504, and 598 DCD/100 cow-years, respectively. The total number of dairy cattle in the herd, however, was not associated with usage rate of HPCIA specifically, with the usage rate of HPCIA estimated to increase by a factor of 1.1 (95% CI: 0.8–1.3) for each increase of 50 animals. Production level was associated with neither total AMU rate nor usage rate of HPCIA specifically, with the total AMU rate and the usage rate of HPCIA estimated to increase by a factor of 1.0 (95% CI: 0.9–1.2) and 0.8 (95% CI: 0.7–1.0), respectively, for each increase of 0.2 kg of fat produced/cow-days. The total incidence rate of diseases was significantly associated (but not linearly) with the total AMU rate. For each increase of 10 diseased animals/100 animal at risk-years, the model predicted an increase in the total AMU rate **by a factor of 1.3** (95% CI: 1.1–1.5). The total incidence rate of diseases was also significantly associated (but not linearly) with the usage rate of HPCIA: for each increase of 10 diseased animals/100 animal at risk-years, the model predicted an increase in the usage rate of HPCIA **by a factor of 1.4** (95% CI: 1.1–1.7). Incidence rates of diseases explained only **31%** of the variance of total AMU rate. Incidence rates of diseases along with proportion of cows treated at drying-off and proportion of animals receiving AM in the feed explained **48%** of the variance of total AMU rate. Thus, **52% of the AMU rate on a given farm was explained by factors other than disease and preventive treatments**. Regarding specifically HPCIA, incidence rates of diseases explained only 5% of the variance of HPCIA usage rate on a given farm. Thus, 95% of HPCIA usage rate was explained by factors other than diseases. Incidence rates of diseases along with proportion of cows treated at drying-off explained 6% of the variance of HPCIA usage rate.

## Discussion

### Total Antimicrobial Use Rate

An estimated mean of 537 DCD/100 cow-years was observed on Quebec dairy farms. Data from a pan-Canadian 2007–2008 study [8] showed an AMU rate of 524 animal defined daily doses/100 cow-years. However, these units (defined course dose vs. defined daily dose) are not directly comparable. We decided to report AMU using the DCD unit instead of the defined daily doses unit because we are convinced that the course dose is more suitable than the daily dose for products that have a sustained effect (e.g., drying-off IMM products, long-acting products, or single-dose products). Those specific products are rarely reported using a daily dose unit. Defined course doses (DCDvet) were also recently used in an Austrian study to quantify the AMU for dry cow therapy: a median of 88 and 41 DCDvet/100 cow-years was reported for farms using blanket and selective dry cow therapy, respectively [26]. We found similar results (estimated mean of 73 DCD/100 cow-years; all types of dry cow therapy included).

Moreover, there were other important differences in the way defined doses were assigned between the pan-Canadian 2007–2008 study [8] and our study, including considerations regarding combinations of AM in products, considerations regarding long-acting products, and inclusion of ionophores in calculations. Perhaps the most striking difference between both studies is the inclusion, in the current research, of medicated feed delivered by feed mills as a component of the drug quantification system. In Saini et al. [8], dairy producers were informed to deposit feed tags into the receptacle used for AMU quantification. This later methodology, however, would likely underestimate AMU in feed because medicated feed could be delivered in bulk deliveries (as opposed to in bags). Moreover, we could hypothesize that there was a low compliance of dairy producers regarding depositing feed tags in the receptacles. However, this cannot be fully appraised because AMU by this specific route of administration was not described in Saini et al. [8] but rather was collapsed in an “other route of administration” group.

To our knowledge, our study is the first to report precise quantities of AM sold by feed mills to individual dairy farms. Antimicrobial agents other than ionophores were rarely used in dairy animal feed (5% of the farms; 5/101). Ionophores, mainly monensin, were used by 60% of the

farms (61/101) in animal feed. Obtaining data from feed mills was, however, a difficult process. The fact that a farm could have more than 1 feed mill delivering medicated feed or could change its feed mill supplier during the year, or that new medicated feed could be added temporarily (or permanently) on a farm, were challenges encountered during data collection. Some feed mills sent detailed invoices (delivery every other week or every month), but others preferred to share total kilograms or tons of feed delivered during the period.

The IMM route was the main route of administration for the Quebec province in the 2007–2008 study [8] and was still the most important one in our study (on a DCD basis). Penicillins represented the AM class with the highest AMU rate in the 2007–2008 study and, after ionophores, were the most commonly identified in our study. Distribution of the AMU rate in our study was right-skewed, highlighting a few high users. This finding could be important for implementing surveillance programs and for defining thresholds for policies.

In Belgium [10], the average AMU rate in adult dairy cattle was estimated from garbage can audits at 758 daily doses/100 cow-years. In Pennsylvania [27], the average AMU rate was estimated from a survey sent to dairy producers at 153 daily doses/100 animal-years. In Wisconsin and in Argentina [28,29], the AMU rate was estimated from a survey completed during a farm visit at 543 and 521 daily doses/cow-years, respectively. In Austria [30], the AMU rate was determined from prescription records to be 130 daily doses/100 animal-years. The large range among studies could be related to a true difference in quantities of AM used but also to differences in methodology, including definitions of defined daily doses, standard animal weights, population at risk (adult animals vs. inclusion of growing animals), and the source of data.

### **Use Rate of HPCIA**

A study from Austria [30] determined that HPCIA were used at a proportion of 25% of the total consumption of antimicrobials for systemic and IMM use on dairy farms. In our study, HPCIA were also retrieved from injectable and IMM products and represented a median proportion of 17% of the overall AMU. Polymyxin B (originating from only 1 IMM product, where it was combined with benzylpenicillin procaine, dihydrostreptomycin, and novobiocin) was the HPCIA most frequently

used, followed by ceftiofur. The latter was mainly used through the IMM route during lactation, followed by the injectable route and the IMM route at drying-off. In the Austrian study (30), third- and fourth-generation cephalosporins were most frequently administered, particularly for the treatment of mastitis and foot diseases. Ceftiofur is known to select for cephalosporin-resistant *Salmonella* [31] and *Escherichia coli* [32] in cattle, and third- and fourth-generation cephalosporins are one of the few available therapies for serious *Salmonella* and *E. coli* infections in humans, particularly in children [33,34].

### **Effect of Herd Factors on AMU Rate**

Herd size was positively associated with the total AMU rate, as recently reported for Danish conventional herds [35]. In our study, this finding was mainly related to the use rate of ionophores, with larger herds having a statistically higher use rate of ionophores than smaller herds (data not shown). Unlike Saini et al. [8], who observed a small ( $\rho = 0.27$ ) but positive correlation between level of milk production and AMU rate, in the current study no significant association was identified between both variables.

In our study, the incidence of infectious diseases explained only 31% of the variance of total AMU rate. By adding preventive AMU in our model (use of AM in the feed and at drying-off), 48% of the variance was explained. Moreover, incidence of diseases explained only 5% of the variance of HPCIA usage rate, highlighting that 95% of HPCIA use is explained by other factors. For products containing ceftiofur and marketed in Canada, a hypothesis could be formulated regarding their attractiveness for the treatment of animals (unrelated to the consideration of the disease): (i) the injectable products had no milk withholding time when used according to the label directions and dosage; (ii) the long-acting injectable product was convenient in freestall herds because the milking cow could be treated for a 6-day period with a single injection; (iii) the IMM product for lactating cows had no meat withdrawal period (meat withdrawal period of the 3 other marketed products was 4, 21, and 24 days) and was considered a broad-spectrum treatment compared with the products containing pirlimycin or cephalixin only; and (iv) the IMM product for drying-off had a short withdrawal period in meat (5 days) compared with the 3 other marketed products (30, 35,

and 42 days) and no milk withdrawal period at the time of calving (after a  $\geq 30$ -day drying-off period) compared with 2 of the other marketed products (72 and 84 hours of milk withdrawal after calving). The discrepancy between the AMU rate and incidence of infectious diseases could also be related to the DCD unit, used to report quantities of AM. If producers in our population used off-label dosages or administered products to cattle with a weight different from the standard weight used for assignment of DCD, the actual AMU rate could be different from the AMU rate estimated with the DCD unit. “Used course doses” instead of “defined course doses” would be more appropriate for understanding the proportion of AMU rate that is explained by the incidence of infectious diseases at a regional level. Used course doses are not currently reported for the Quebec province.

### **Limits of the study**

The garbage can audit method for AMU quantification was compared with other methods of quantification [9,12]. In a sample of small dairy farms in Peru [9], the garbage can audit method was better than self-reporting through a questionnaire for injectable AM but worse for IMM products. We did not present in our study comparisons of quantities obtained from the garbage can audit with those obtained from other quantification methods, but it appeared that products counted in individual units such as IMM tubes, intrauterine syringes or boluses, and oral boluses could be underestimated using garbage cans. In particular, for intrauterine and oral individual products, the quantities retrieved were particularly low, and it is probable that the packaging was not always placed in the garbage can after usage. This observation seems also true for the IMM tubes: 98 producers used blanket or selective dry cow therapy according to the answers given during the in-person interview, but we collected IMM tubes for dry cows in only 96 dairy farms.

We did not perform an inventory of the pharmacy at the beginning and end of the garbage can audit. Because the inventory was performed at neither the beginning nor the end of the project, we think that the effect on the quantities is probably minimal (we could hypothesize that the same number of products was in the pharmacy at the beginning and at the end). Nevertheless, not compiling the farm’s pharmacy inventory could have influenced results for drugs that are

infrequently used, for farms with a small drug turnover, and for farms with infrequent veterinary visits (leading to larger stocks of drugs in the farm's pharmacy) [15].

Finally, the incidence rates for infectious diseases were estimated based on the producer's answers to a questionnaire. The producer had to retrieve in his records or remember all cases seen during the last year, and therefore the number of cases reported was an approximation. Another option for measuring disease incidence would have been to retrieve cases in a treatment record completed on farm, but farm records are also known for being incomplete [36]. We think that our method for estimating incidence rates of diseases was imperfect but provided a rough representation of the true incidence.

### **Drivers for Changing AMU**

In the Quebec province, a provincial regulation was enforced beginning in February 2019 [19], after the end of the current study, and is aimed at decreasing the use of category I AM for production animals (prohibited use in prevention, and strict framework for use as curative treatment). Our study was conducted before the implementation of this regulation, but we can hypothesize that usage of category I AM has already decreased because of this new regulation. Ceasing the use of HPCIA on dairy farms did not adversely affect production, health, or welfare of animals in a recent study [37]. In the future, it would be interesting to reinvestigate the AMU rate on Quebec dairy farms and the potential shift of usage from category I to another category of AM since implementation of the new regulation.

We estimated that half of AMU on Quebec dairy farms was related to treatment or prevention of common infectious diseases. Factors other than treatment or prevention of infectious diseases (e.g., attitudes, practical and economic incentives) will have to be studied to fully understand why a given AM is used on Quebec dairy farms. Other studies have shown that personal experience [38], use of natural (organic) therapies [39], lower levels of education [39], and social influences [40] are examples of factors that influence the producer's choice of AM treatment (decision to use or not use an AM, frequency and duration of the treatment). By understanding those factors, we could have a better effect for improving AMU on Quebec dairy farms.



## Conclusions

Our results give an actual picture of the AMU in the Quebec province, Canada. We are confident that these results can be extrapolated to the province because variations by regions are not expected and the 3 regions studied represent a large proportion of the province's dairy herd. Extrapolation to other Canadian provinces, however, would be difficult because treatment practices could be different. We observed important AMU rate variation between farms, and disease incidence and disease prevention together explained only half of this variation. Highest priority critically important antimicrobials represented 17% of AM used on dairy farms, and only 5% of their AMU rate variation could be explained by difference in disease incidence. Our future works will focus on proposing a practical (computerized, not too expensive, easy to implement, and sustainable) and valid way to quantify and follow evolution of AMU over time for establishing a continuous AMU surveillance program on Quebec's dairy farms.

**Acknowledgments:** We thank Mahjoob Aghamohammadi, Sandra Botelho, Fabrice Coulombe, Avila Croisetière, Laurence Desjardins, Catherine Dupuis-Bernier, Frédérick Gallant, Laurence Leduc, Roxanne Mandeville, Alfredo Ordonez Iturriaga, and Maria Puerto Parada (Faculty of veterinary medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, Canada) for their technical assistance for this project. We also thank all participating dairy producers for their involvement and participation in this project. This work was funded by a grant from the Agri-Food Innov'Action Program, a program resulting from the "Growing Forward 2" agreement between the Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec and Agriculture and Agri-Food Canada (Project IA 115330 to DF, collaborators SD, MA, JPR, Soulyvane Nguon, Marie-Ève Paradis, and Vincent Wellemans). Moreover, the first author was supported during that work by scholarships from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC; Alexander Graham Bell Canada Graduate Scholarships – Doctoral Program CGSD2 – 518906 – 2018), from the "NSERC CREATE in Milk Quality Program" (Saint-Hyacinthe, QC, Canada), and from the "Fonds de Recherche du Québec – Nature et Technologies (FRQNT) Op+lait

Regroupement pour un lait de qualité optimale” (Saint-Hyacinthe, QC, Canada). The authors have no conflicts of interest to declare.

## References

1. Collineau, L., C. Belloc, K. D. C. Stärk, A. Hémonic, M. Postma, J. Dewulf, and C. Chauvin. 2017. Guidance on the selection of appropriate indicators for quantification of antimicrobial usage in humans and animals. *Zoonoses Public Health* 64:165–184. <https://doi.org/10.1111/zph.12298>.
2. WHO (World Health Organization). 2019. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. 6th rev. WHO, Geneva, Switzerland.
3. World Organization for Animal Health. 2019. OIE list of antimicrobial agents of veterinary importance (July 2019). Accessed Nov. 15, 2020. <https://www.oie.int/en/scientific-expertise/veterinary-products/antimicrobials>.
4. Government of Canada. 2009. Categorization of antimicrobial drugs based on importance in human medicine. Accessed Nov. 15, 2020. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/antimicrobial-resistance/categorization-antimicrobial-drugs-based-importance-human-medicine.html>.
5. Lardé, H., S. Dufour, M. Archambault, D. Léger, D. Loest, J. P. Roy, and D. Francoz. 2020. Assignment of Canadian defined daily doses and Canadian defined course doses for quantification of antimicrobial usage in cattle. *Front. Vet. Sci.* 7:10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00010>.
6. Hyde, R. M., J. G. Remnant, A. J. Bradley, J. E. Breen, C. D. Hudson, P. L. Davies, T. Clarke, Y. Critchell, M. Hylands, E. Linton, E. Wood, and M. J. Green. 2017. Quantitative analysis of antimicrobial use on British dairy farms. *Vet. Rec.* 181:683. <https://doi.org/10.1136/vr.104614>.
7. Werner, N., S. McEwen, and L. Kreienbrock. 2018. Monitoring antimicrobial drug usage in animals: Methods and applications. *Microbiol. Spectr.* 6:1–25. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0015-2017>.

- 8.** Saini, V., J. T. McClure, D. Léger, S. Dufour, A. G. Sheldon, D. T. Scholl, and H. W. Barkema. 2012. Antimicrobial use on Canadian dairy farms. *J. Dairy Sci.* 95:1209–1221. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4527>.
- 9.** Redding, L. E., F. Cubas-Delgado, M. D. Sammel, G. Smith, D. T. Galligan, M. Z. Levy, and S. Hennessy. 2014. Comparison of two methods for collecting antibiotic use data on small dairy farms. *Prev. Vet. Med.* 114:213–222. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.02.006>.
- 10.** Stevens, M., S. Piepers, K. Supré, J. Dewulf, and S. de Vliegher. 2016. Quantification of antimicrobial consumption in adult cattle on dairy herds in Flanders, Belgium, and associations with udder health, milk quality, and production performance. *J. Dairy Sci.* 99:2118–2130. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10199>.
- 11.** Menéndez González, S., A. Steiner, B. Gassner, and G. Regula. 2010. Antimicrobial use in Swiss dairy farms: Quantification and evaluation of data quality. *Prev. Vet. Med.* 95:50–63. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.03.004>.
- 12.** Nobrega, D. B., J. De Buck, S. A. Naqvi, G. Liu, S. Naushad, V. Saini, and H. W. Barkema. 2017. Comparison of treatment records and inventory of empty drug containers to quantify antimicrobial usage in dairy herds. *J. Dairy Sci.* 100:9736–9745. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13116>.
- 13.** Merle, R., P. Hajek, A. Käsbohrer, C. Hegger-Gravenhorst, Y. Mollenhauer, M. Robanus, F. R. Ungemach, and L. Kreienbrock. 2012. Monitoring of antibiotic consumption in livestock: A German feasibility study. *Prev. Vet. Med.* 104:34–43. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.10.013>.
- 14.** Firth, C. L., A. Käsbohrer, C. Schleicher, K. Fuchs, C. Egger-Danner, M. Mayerhofer, H. Schobesberger, J. Köfer, and W. Obritzhauser. 2017. Antimicrobial consumption on Austrian dairy farms: An observational study of udder disease treatments based on veterinary medication records. *PeerJ* 5:e4072. <https://doi.org/10.7717/peerj.4072>.

- 15.** Rees, G. M., D. C. Barrett, H. Buller, H. L. Mills, and K. K. Reyher. 2019. Storage of prescription veterinary medicines on UK dairy farms: A cross-sectional study. *Vet. Rec.* 184:153. <https://doi.org/10.1136/vr.105041>.
- 16.** Bryan, M., and S. Y. Hea. 2017. A survey of antimicrobial use in dairy cows from farms in four regions of New Zealand. *N. Z. Vet. J.* 65:93–98. <https://doi.org/10.1080/00480169.2016.1256794>.
- 17.** Carson, C. A., R. Reid-Smith, R. J. Irwin, W. S. Martin, and S. A. McEwen. 2008. Antimicrobial use on 24 beef farms in Ontario. *Can. J. Vet. Res.* 72:109–118.
- 18.** Reyher, K. K., S. Dufour, H. W. Barkema, L. Des Côteaux, T. J. DeVries, I. R. Dohoo, G. P. Keefe, J. P. Roy, and D. T. Scholl. 2011. The National Cohort of Dairy Farms—A data collection platform for mastitis research in Canada. *J. Dairy Sci.* 94:1616–1626. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3180>.
- 19.** Roy, J.-P., M. Archambault, A. Desrochers, J. Dubuc, S. Dufour, D. Francoz, M.-È. Paradis, and M. Rousseau. 2020. New Quebec regulation on the use of antimicrobials of very high importance in food animals: Implementation and impacts in dairy cattle practice. *Can. Vet. J.* 61:193–196.
- 20.** O’Connor, A. M., J. M. Sargeant, I. R. Dohoo, H. N. Erb, M. Cevallos, M. Egger, A. K. Ersbøll, S. W. Martin, L. R. Nielsen, D. L. Pearl, D. U. Pfeiffer, J. Sanchez, M. E. Torrence, H. Vigre, C. Waldner, and M. P. Ward. 2016. Explanation and elaboration document for the STROBE-Vet statement: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology–Veterinary Extension. *Zoonoses Public Health* 63:662–698. <https://doi.org/10.1111/zph.12315>.
- 21.** Sargeant, J. M., A. M. O’Connor, I. R. Dohoo, H. N. Erb, M. Cevallos, M. Egger, A. K. Ersbøll, S. W. Martin, L. R. Nielsen, D. L. Pearl, D. U. Pfeiffer, J. Sanchez, M. E. Torrence, H. Vigre, C. Waldner, and M. P. Ward. 2016. Methods and processes of developing the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology–Veterinary (STROBE-Vet) statement. *Zoonoses Public Health* 63:651–661. <https://doi.org/10.1111/zph.12314>.

- 22.** Les Producteurs de lait du Québec. 2018. Portrait de la production laitière au Québec. Accessed Nov. 15, 2020. <http://lait.org/notre-organisation/portrait-production-laitiere-au-quebec/>.
- 23.** Dufour, S., H. W. Barkema, L. DesCôteaux, T. J. DeVries, I. R. Dohoo, K. Reyher, J. P. Roy, and D. T. Scholl. 2010. Development and validation of a bilingual questionnaire for measuring udder health related management practices on dairy farms. *Prev. Vet. Med.* 95:74–85. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.02.018>.
- 24.** Dohoo, I., W. Martin, and H. Stryhn. 2014. Model-building strategies. Pages 365–394 in *Veterinary Epidemiologic Research*. 2nd ed. VER Inc., Charlottetown, PE, Canada.
- 25.** Zhang, D. 2017. A coefficient of determination for generalized linear models. *Am. Stat.* 71:310–316. <https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1256839>.
- 26.** Firth, C. L., A. Käsbohrer, C. Egger-Danner, K. Fuchs, B. Pinior, F. F. Roch, and W. Obritzhauser. 2019. Comparison of defined course doses (Dcdvet) for blanket and selective antimicrobial dry cow therapy on conventional and organic farms. *Animals (Basel)* 9. <https://doi.org/10.3390/ani9100707>.
- 27.** Redding, L. E., J. Bender, and L. Baker. 2019. Quantification of antibiotic use on dairy farms in Pennsylvania. *J. Dairy Sci.* 102:1494–1507. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15224>.
- 28.** Pol, M., and P. L. Ruegg. 2007. Treatment practices and quantification of antimicrobial drug usage in conventional and organic dairy farms in Wisconsin. *J. Dairy Sci.* 90:249–261. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(07\)72626-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(07)72626-7).
- 29.** González Pereyra, V., M. Pol, F. Pastorino, and A. Herrero. 2015. Quantification of antimicrobial usage in dairy cows and preweaned calves in Argentina. *Prev. Vet. Med.* 122:273–279. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.10.019>.
- 30.** Obritzhauser, W., M. Trauffler, J. Raith, I. Kopacka, K. Fuchs, and J. Köfer. 2016. Antimicrobial drug use on Austrian dairy farms with special consideration of the use of “highest priority critically important antimicrobials.” *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 129:185–195. <https://doi.org/10.2376/0005-9366-129-15035>.

- 31.** Ohta, N., K. N. Norman, B. Norby, S. D. Lawhon, J. Vinasco, H. Den Bakker, G. H. Loneragan, and H. M. Scott. 2017. Population dynamics of enteric Salmonella in response to antimicrobial use in beef feedlot cattle. *Sci. Rep.* 7:14310. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14751-9>.
- 32.** Taylor, E. A., E. R. Jordan, J. A. Garcia, G. R. Hagevoort, K. N. Norman, S. D. Lawhon, J. M. Piñeiro, and H. M. Scott. 2019. Effects of two-dose ceftiofur treatment for metritis on the temporal dynamics of antimicrobial resistance among fecal *Escherichia coli* in Holstein-Friesian dairy cows. *PLoS One* 14: e0220068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220068>.
- 33.** Collignon, P. J., J. M. Conly, A. Andremont, S. A. McEwen, and A. Aidara-Kane. 2016. World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: A critical step for developing risk management strategies to control antimicrobial resistance from food animal production. *Clin. Infect. Dis.* 63:1087–1093. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw475>.
- 34.** Aidara-Kane, A., F. J. Angulo, J. Conly, Y. Minato, E. K. Silbergeld, S. A. McEwen, and P. J. Collignon. 2018. World Health Organization (WHO) guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 7:7. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0294-9>.
- 35.** Krogh, M. A., C. L. Nielsen, and J. T. Sørensen. 2020. Antimicrobial use in organic and conventional dairy herds. *Animal* 14:2187–2193. <https://doi.org/10.1017/S1751731120000920>.
- 36.** Wolff, C., M. Espetvedt, A. K. Lind, S. Rintakoski, A. Egenvall, A. Lindberg, and U. Emanuelson. 2012. Completeness of the disease recording systems for dairy cows in Denmark, Finland, Norway and Sweden with special reference to clinical mastitis. *BMC Vet. Res.* 8:131. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-131>.
- 37.** Turner, A., D. Tisdall, D. C. Barrett, S. Wood, A. Dowsey, and K. K. Reyher. 2018. Ceasing the use of the highest priority critically important antimicrobials does not adversely affect production, health or welfare parameters in dairy cows. *Vet. Rec.* 183:67. <https://doi.org/10.1136/vr.104702>.

- 38.** McDougall, S., C. W. R. Compton, and N. Botha. 2017. Factors influencing antimicrobial prescribing by veterinarians and usage by dairy farmers in New Zealand. *N. Z. Vet. J.* 65:84–92. <https://doi.org/10.1080/00480169.2016.1246214>.
- 39.** Kayitsinga, J., R. L. Schewe, G. A. Contreras, and R. J. Erskine. 2017. Antimicrobial treatment of clinical mastitis in the eastern United States: The influence of dairy farmers' mastitis management and treatment behavior and attitudes. *J. Dairy Sci.* 100:1388–1407. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11708>.
- 40.** Swinkels, J. M., A. Hilkens, V. Zoche-Golob, V. Krömker, M. Buddiger, J. Jansen, and T. J. G. M. Lam. 2015. Social influences on the duration of antibiotic treatment of clinical mastitis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 98:2369–2380. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8488>.

# Chapitre 5 – Comparison of Quantification Methods to Estimate Farm-Level Usage of Antimicrobials Other than in Medicated Feed in Dairy Farms from Québec, Canada

Hélène Lardé <sup>1,2,3</sup>, David Francoz <sup>2,4</sup>, Jean-Philippe Roy <sup>2,4</sup>, Jonathan Massé <sup>1,2,3</sup>, Marie Archambault <sup>1,2</sup>, Marie-Ève Paradis <sup>5</sup> and Simon Dufour <sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Pathology and Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, 3200 Rue Sicotte, Saint-Hyacinthe, QC J2S 2M2, Canada

<sup>2</sup> Regroupement FRQNT Op+lait, 3200 Rue Sicotte, Saint-Hyacinthe, QC J2S 2M2, Canada

<sup>3</sup> Groupe de Recherche en Épidémiologie des Zoonoses et Santé Publique, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, 3200 Rue Sicotte, Saint-Hyacinthe, QC J2S 2M2, Canada

<sup>4</sup> Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, 3200 Rue Sicotte, Saint-Hyacinthe, QC J2S 2M2, Canada

<sup>5</sup> Association des Médecins Vétérinaires Praticiens du Québec, 1925 rue Girouard Ouest, Saint-Hyacinthe, QC J2S 3A5, Canada

This article was published in *Microorganisms*.

**Citation:** Lardé, H.; Francoz, D.; Roy, J.-P.; Massé, J.; Archambault, M.; Paradis, M.-È.; Dufour, S. Comparison of Quantification Methods to Estimate Farm-Level Usage of Antimicrobials Other than in Medicated Feed in Dairy Farms from Québec, Canada. *Microorganisms* **2021**, *9*, 1106.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms9051106>



## Abstract

The objective of the study was to compare three quantification methods to a “garbage can audit” (reference method, **REF**) for monitoring antimicrobial usage (**AMU**) from products other than medicated feed over one year in 101 Québec dairy farms. Data were collected from veterinary invoices (**VET** method), from the “Amélioration de la Santé Animale au Québec” provincial program (**GOV** method), and from farm treatment records (**FARM** method). The AMU rate was reported in a number of Canadian Defined Course Doses for cattle (**DCD<sub>bovCA</sub>**) per 100 cow-years. Electronic veterinary sales data were obtained for all farms for VET and GOV methods. For the FARM method, a herd management software was used by 68% of producers whereas farm treatment records were handwritten for the others; records could not be retrieved in 4% of farms. Overall, agreement was almost perfect between REF and VET methods (concordance correlation coefficient (**CCC**) = 0.83), but moderate between REF and GOV (**CCC** = 0.44), and between REF and FARM (**CCC** = 0.51). Only a fair or slight agreement was obtained between any alternative method of quantification and REF for oral and intrauterine routes. The billing software used by most of Québec’s dairy veterinary practitioners seems promising in terms of surveillance and benchmarking of AMU in the province.

**Keywords:** farm-level; monitoring; antibiotic; antimicrobial; dairy cattle; veterinary invoice; animal health record; herd management software; quantification method; antimicrobial use

## Introduction

Farm-level quantification of antimicrobial use (**AMU**) is essential to study and better understand relationships with antimicrobial resistance [1]. Finding a reliable way to quantify AMU is a prerequisite for implementation of surveillance and benchmarking programs [2] with reduction targets. The characteristics of a good AMU monitoring system would be: to be representative of the actual AMU (close to or well correlated to the real AMU), sustainable, computerized and centralized to facilitate data extraction and production of reports, with data easily collected and

analyzed (programmable), and obtained from the highest number of participants [3,4]. In addition, the output of a monitoring system should be easily understood by the end-users.

Different quantification methods have been used to report AMU in producing animals. One of them involves the use of a specifically provided receptacle to collect empty medication containers (vials, bottles, packaging, syringes, etc.) on farms (garbage can audit) and is traditionally considered to be a reliable way to collect data [5]. This method was used in Canada to report AMU in beef [6] and dairy cattle [7,8]. It relies on the active participation of producers, the regular collect of garbage bags, and a manual inventory by the research team. This method was judged reliable to report AMU [9,10], but seemed to underestimate AMU for intramammary infusions [11], and oral and intrauterine boluses [8,12]. Moreover, obtaining sustainable data from a large proportion of farms seems un-feasible (too labor-intensive and time-consuming), hence, a surveillance program could hardly rely on this quantification method.

Alternative methods of quantification have been described in the literature, and some of them are now the foundation of monitoring systems for reporting farm-level AMU in various countries [13]. Veterinary data (invoices, prescriptions, or animal health records) were successfully used in Austria [14–16] and compiled higher quantities of antimicrobials than the garbage can audit system [17]. Collecting data directly from farm records (individual animal treatment records) could theoretically be used as a quantification method [18–20], especially in countries where completion of animal health records is mandatory. This method would rely on the thorough completion of records by producers and the decoding of treatment lines. In many settings, collecting these data is impaired by the use of paper vs. electronic treatment records. Missing data were often highlighted when quantities from farm records were compared to a garbage can audit [9,17]. Currently, we are not aware of any country-level surveillance program based only on farm treatment records.

In Canada, no monitoring system is currently in place for surveillance of AMU in dairy farms [13]. However in the province of Québec, several quantification methods could potentially be used for this purpose: (i) the veterinary sales data, (ii) the governmental database from the provincial program Amélioration de la Santé Animale au Québec (**ASAQ**) that includes eligible veterinary

invoices produced by a veterinarian during a farm visit and submitted electronically to the Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (**MAPAQ**) [21,22], and (iii) data collected from farm treatment records as part of the ProAction on-farm food safety program (mandatory in Québec since the late 1990s) [23]. These three sets of data could be used to quantify the AMU from products other than medicated feed. Although medically important antimicrobials were uncommonly used in medicated feed in dairy farms in Canada [8], there would still be a need for monitoring this usage as well. However, in this case of AMU, although a veterinary prescription is needed, antimicrobials are generally sold by feed mills. The three sets of data identified as potential ways to quantify AMU would not be able to quantify usage through animal feed.

The objectives of this study were, therefore, to compare available methods for quantifying AMU in products other than medicated feed in dairy farms from Québec, Canada, in order to identify a promising method to develop a surveillance and benchmarking system. We hypothesized that veterinary sales data would be correlated well with the real farm AMU (measured using a garbage can audit) and could be the basis for a provincial AMU monitoring system on dairies. We hypothesized that data from the governmental program or from farm treatment records would be correlated with the reference method to an acceptable level, but that the correlation would be lower.

This study is part of a larger study on AMU in Québec dairy farms.

## **Materials and Methods**

This study was approved by the Health Research Ethics Committee of the Université de Montréal (project number 16-163-CERES-D). Throughout the paper, we followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology-Veterinary Extension (STROBE-Vet) statement guidelines [24,25] for reporting (**Table S1**).

## **Recruitment of Participants**

We recruited 101 dairy farms (including two organic farms) for one year (2017–2018) in the Canadian province of Québec. Briefly, dairy farms were randomly selected in three regions of the province (Centre-du-Québec, Estrie, and Montérégie). The recruitment represented the region to province ratio regarding number of farms: 19%, 15%, and 10% for Montérégie, Centre-du-Québec, and Estrie, respectively (stratified random sampling). Dairy farms were excluded if: (i) replacement animals were not raised on the farm or some animals were kept in a barn shared with cattle from another farm; (ii) a cessation of activity was planned in the coming 12 months; or (iii) the farm was already recruited in a pilot stage for the current project (i.e., for questionnaire development). The possibility of a selection bias was quantified, and a detailed description of the recruitment was provided by Lardé et al. [8]. Demographic information of the 101 farms is presented in **Table S2**.

## **Quantification of Antimicrobial Use (AMU)**

Four methods were identified for quantification of the AMU in Québec dairy farms, and characteristics of the data for each method (source, type, extraction method) with provincial specificities are described in **Appendix A**.

### **Garbage Can Audit (Reference Method, REF)**

Drug packaging was collected in a dedicated garbage can, which was placed on each farm (10 visits planned per farm over one year), and a thorough inventory of products containing antimicrobials was performed over one year [8]. This method was considered in our study as the reference method since it can be generalized to different countries and settings.

### **Veterinary Invoices (VET Method)**

Veterinarians in charge of the 101 farms all agreed to share invoices issued between the start and end date of the project (for each farm). Different types of billing systems were identified. For 100% of the farm, Vet-Expert software or Sysvet software were used for invoicing. In addition, for 13 farms, some invoices originated from a billing system other than Vet-Expert or Sysvet.

For each invoice, information collected was the invoice number and date, name of the farm, name of the veterinarian, name and code of the item sold, quantity and format of the item, invoiced amount, type of animals (bovine, equine, etc.), some information about the prescription (route of administration, treatment duration, dosage, frequency), and whether the invoice would be transferred to the governmental ASAQ program for reimbursement. In the data set each line corresponded to one product from one given invoice. A few lines with an amount to be paid equal to zero (suspected to correspond to products that were administered by a veterinarian from a bottle that was already owned by the producer and present on the farm) and lines explicitly dedicated to species other than bovine were re-moved. Only invoices matching the 12 months garbage can audit study were retained.

#### Governmental Database from the Amélioration de la Santé Animale au Québec (ASAQ) Program (GOV Method)

Veterinary invoices that were eligible as part of the governmental ASAQ program were identified as such in veterinary billing systems, and, for simplicity, were extracted from the previously described database. We collected the same information from ASAQ invoices as the one obtained from invoices collected for the VET method. Again, only data matching the garbage can audit period were retained.

#### Farm Treatment Records (FARM Method)

For each farm, a copy of all treatment records corresponding to the farm study period was collected during the last visit of the project. Two types of records were identified: computerized using a herd management software program (64 farms), handwritten (32 farms), or a combination of computerized and handwritten records (5 farms).

Paper records were read a first time by a member of the research team. Information stored for each line of treatment was: farm identification number, animal identification number, date of treatment, indication, product, dose, unit, and route of administration. Then, paper records were read a second time by another member of the research team, corrections were applied if errors were noted, and the most likely value was applied, when possible, for lines with illegible handwriting.

Data from all computerized treatment records, and from the transcript of paper records were merged into one Excel spreadsheet. If the dose was not recorded, the most commonly reported dose in the study was assigned to the line of treatment. If the type of product was not clearly defined, then the most likely and common form of the product in the study was used (“penicillin” was assigned to “procaine penicillin G 300,000 IU/mL” for example).

### Statistical Analyses for Quantification of AMU

All datasets (REF, VET, GOV, and FARM) were imported and merged using SAS 9.4 statistical software for further data processing. For each farm and method, a quantity (in grams) was calculated by antimicrobial agent and route of administration for the study period (**Equation (1)**).

$$\text{Quantity (grams) of antimicrobial A administered through route R} = \sum (\text{number of units of product Pi (mL, tubes, boluses, etc.)} \times \text{antimicrobial concentration in Pi (g/unit)}) \quad (1)$$

**A:** antimicrobial agent; **R:** route of administration (intramammary for lactating cows, intramammary at dry-off, injectable, intrauterine, oral, or topical); **Pi:** product(s) containing A and administered through R.

The quantity (grams) of antimicrobial A was then converted into a number of Canadian Defined Course Doses for cattle (**DCDbovCA**; [26]) and standardized by 100 cows and by 365 days to report AMU rates in a number of DCDbovCA/100 cow-years (**Equation (2)**). The number of cows was obtained from an in-person interview with the 101 producers (total of milking and dry cows at the time of the interview) and assumed to be stable over the 12-month period.

$$\text{AMU rate (number of DCDbovCA/100 cow-years) for antimicrobial A administered through route R} = (\text{quantity (grams) of antimicrobial A obtained from (Equation (1))} \times 100 \times 365) / (\text{DCDbovCA value (g per animal per course)} \times \text{number of cows in the farm} \times \text{number of days in the study}) \quad (2)$$

Note that antimicrobials without a DCDbovCA value assigned (i.e., from products not labeled for cattle in Canada) were simply left on a gram unit basis. The AMU rates by antimicrobial agent and

route of administration were then collapsed to present total AMU, AMU by route of administration (intramammary for lactating cows, intramammary at dry-off, injectable, oral, intrauterine, or topical), and AMU by category of importance in human medicine according to the World Health Organization (**WHO**) [27] and to Health Canada [28].

To estimate the mean AMU in the target population (Québec dairy farms), for each method of quantification and for total AMU, AMU by route of administration, and AMU by antimicrobial category according to the WHO or to Health Canada, we used a negative binomial regression model with the non-standardized number of DCDBovCA as outcome, the natural logarithm of the number of cow-years of follow up as offset, and without including any fixed predictors. Intercept estimates and their 95% confidence interval (**95% CI**) were then back-transformed and multiplied by 100 to report AMU rates in DCDBovCA/100 cow-years. If a problem of dispersion was identified (defined as a Pearson's chi-square/degrees of freedom <0.80 or >1.20), then robust standard error was used to compute 95% CI [29].

To evaluate the strength of agreement between each alternative method and the REF method, Lin's concordance correlation coefficients (**CCC**) were computed for the total AMU rate, by route of administration, and by category of importance in human medicine, using R statistical software (R version 4.0.4 for Windows, package '**epiR**' version 2.0.19) [30,31]. We applied the scale developed by Landis and Koch [32] to interpret the observed CCC: almost perfect (0.81–1.00), substantial (0.61–0.80), moderate (0.41–0.60), fair (0.21–0.40), or slight agreement (0.00–0.20). Bland–Altman diagrams were plotted using R statistical software (package '**ggplot2**' version 3.3.3). Mean differences (biases) and 95% limits of agreement were determined between the total AMU rate obtained from the REF method vs. each alternative method (package '**epiR**' version 2.0.19) [33,34]. Mean differences were also reported by route of administration and by antimicrobial category.

To further describe the relationship between alternative methods and REF, we used the negative binomial models previously described with the number of DCDBovCA (total AMU only) obtained from VET, GOV, and FARM methods (one at a time) as outcome and the total AMU rate obtained from the REF method as sole predictor. The fit of each model was verified using a Pearson chi-

square test and adjusted using robust variance if needed. The linearity of each relationship was verified by visual inspection of a scatter plot with a loess curve. If a non-linear relationship was suspected visually, then polynomial terms were added to the model. Polynomial terms were considered statistically significant whenever the t-test for the coefficient of that term yielded a P-value  $\leq 0.05$  [35]. Predictions from the models were then used to estimate the total AMU rates that would be obtained with VET, GOV, and FARM methods, when a total usage rate of 0, 50, 100, 400, or 800 DCDbovCA/100 cow-years was identified with REF.

## Results

### Descriptive Data for the Different Methods of Quantification

Antimicrobial agents identified during the study by at least one of the quantification methods (REF, VET, GOV, or FARM) and quantified in DCDbovCA are presented in **Appendix B** with their route(s) of administration and categorization according to the WHO or to Health Canada. The 101 dairy producers recruited for the study bought veterinary products from 35 veterinary facilities. As billing systems, 24 veterinary facilities used only the Vet-Expert software throughout the project, four used only the Sysvet software, three changed from Sysvet to Vet-Expert software, and four used their own billing program. The four veterinary facilities that had their own billing system were not the primary veterinarians of the related farms of the project.

Most of the producers (84/101) bought products from only one veterinary facility for the entire project, 12 had invoices from two veterinary sources, and five from three sources. Among the producers that had several sources of invoices, 12 had invoices from the veterinary teaching hospital (**VTH**) of the faculty of veterinary medicine (Université de Montréal), because at least one animal was referred for evaluation and treatment during the timeframe of the project.

Thus, we extracted 4483 invoices from Vet-Expert software (87 farms had at least one invoice from Vet-Expert), 1196 invoices from Sysvet software (28 farms had at least one invoice from Sysvet), 26 invoices from VetView software of the VTH (12 farms), and 35 invoices from another billing program (3 farms).



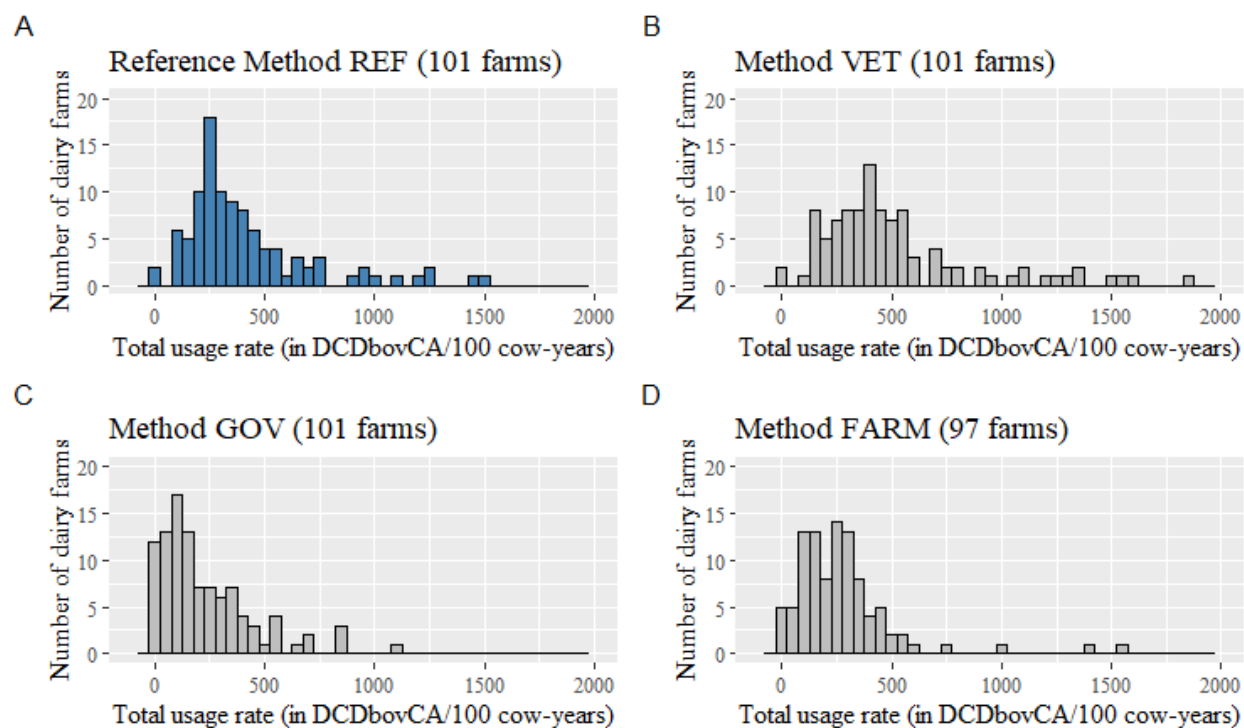
We obtained 22,616 sales observations (lines) from the combined veterinary sales data. After removal of lines with an amount to be paid equal to zero (565 lines, 2.5% of lines) and of lines specifically mentioned to be dedicated to canine, feline, or equine species (102 lines, 0.5% of lines), a total of 21,949 lines remained for analysis for the VET method. Similarly, 16,244 observations were eligible and submitted for the governmental ASAQ program. After removal of lines with an amount to be paid equal to zero (407 lines, 2.5% of lines) and of lines specifically mentioned to be dedicated to canine, feline, or equine species (75 lines, 0.5% of lines), a total of 15,762 lines remained for analysis for the GOV method.

Among herd management software used to compile animal treatments, DSA Laitier-Producteur (n = 48; DSAHR Inc., Saint-Hyacinthe, QC, Canada) and Lac-T (n = 17;

LactoLogic Inc., Drummondville, QC, Canada) were mainly represented, followed by T4C (n = 6; Lely, Maassluis, The Netherlands), DelPro™ (n = 2; DeLaval International AB, Tumba, Sweden), HerdMetrix (n = 2; UNIFORM-Agri, Assen, The Netherlands), and DairyPlan C21 (n = 2; GEA, Düsseldorf, Germany). Note that eight producers used two types of software. Four producers did not provide any treatment records at the end of the year project. They reported using a paper register but were not able to present it during the last visit nor after two reminders by phone call after the last visit.

### **Quantification of the AMU by the Four Methods**

Distributions of the total AMU rate for the 101 (REF, VET, and GOV methods) or 97 (FARM method) dairy farms are presented in **Figure 10** by quantification method. We estimated a total usage rate of **416** (95% CI: 362, 477), **520** (95% CI: 455, 595), **229** (95% CI: 189, 278), and **275** (95% CI: 232, 328) DCDbovCA/100 cow-years from **REF, VET, GOV, and FARM** methods, respectively. The total AMU rate was thus significantly lower for GOV and FARM methods, but not statistically different for the VET method, when compared to the rate estimated by the REF method, indicating that the VET method was more reliable than GOV and FARM methods for monitoring the total AMU in Québec dairy farms.



(A) garbage can audit (REF method), (B) all veterinary invoices (VET method), (C) veterinary invoices eligible for the Québec governmental program (GOV method), and (D) farm treatment records (FARM method; note that farm treatment records could be retrieved from only 97 dairy farms).

**Figure 10.** – Distribution of the total antimicrobial usage rate (from products other than medicated feed) in Canadian Defined Course Doses for cattle (DCDbovCA)/100 cow-years, quantified using four different methods from 101 Québec dairy farms.

Percentages of dairy producers using antimicrobials and estimates of the usage rate by route of administration and according to the categories of WHO and Health Canada are presented for the four methods of quantification in **Tableau 7**. All estimates of the usage rate according to VET were numerically greater than estimates from REF. Estimates according to VET were statistically different from those of the REF method for injectable, oral, and intrauterine formulations, as well as for highly important antimicrobials and antimicrobials not used in humans (according to WHO categorization), and, finally, for Health Canada’s Category III and Category IV antimicrobials.

Estimates of the usage rate according to GOV were all numerically lower than estimates from REF except for oral, intrauterine, and Health Canada’s Category III antimicrobials where they were higher. All GOV and REF estimates were statistically different, with the exception of injectable,

oral, and Health Canada’s Category III antimicrobials. Only for these exceptions, the GOV method showed AMU rates comparable to the REF method.

Finally, estimates of the usage rate according to FARM were all numerically lower than estimates from REF except for oral and intrauterine routes where they were higher. All FARM and REF estimates were statistically different, with the exception of dry cow intramammary and oral routes, antimicrobials not used in humans (WHO categorization) and Health Canada’s Categories III and IV antimicrobials. Only for these exceptions, the FARM method showed AMU rates comparable to the REF method.

Antimicrobial Category		Reference Method REF (101 Farms)		Method VET (101 Farms)		Method GOV (101 Farms)		Method FARM (97 Farms)	
		% of Users	Estimated Rate (95% CI)	% of Users	Estimated Rate (95% CI)	% of Users	Estimated Rate (95% CI)	% of Users	Estimated Rate (95% CI)
Route of administration	Intramammary for lactating cows	97	257 (210, 315)	95	275 (220, 344)	77	118 (89, 155)	92	137 (105, 178)
	Intramammary at dry-off	95	73 (65, 82)	93	73 (65, 83)	54	25 (19, 34)	94	65 (57, 75)
	Injectable	98	64 (54,76)	100	77 (65, 92)	99	46 (39, 55)	97	38 (29, 49)
	Oral <sup>1</sup>	36	19 (13, 27)	82	78 (58, 105)	64	29 (20, 42)	56	27 (20, 37)
	Intrauterine	29	3 (2, 5)	86	17 (12, 23)	83	13 (10, 17)	61	9 (6, 13)
	Topical	0	-	4	1 (0, 2)	3	0 (0, 1)	0	-
WHO <sup>2</sup>	Highest Priority Critically important	97	94 (77, 113)	99	101 (83, 122)	90	44 (35, 57)	96	53 (40, 69)
	High Priority Critically Important	82	55 (44, 70)	75	61 (48, 78)	58	25 (19, 34)	75	28 (21, 39)
	Highly important	99	178 (158, 200)	100	245 (216, 278)	99	112 (94, 133)	100	124 (107, 143)
	Not used in humans	92	89 (76, 105)	94	113 (99, 130)	73	48 (39, 60)	91	71 (59, 84)
Health Canada <sup>3</sup>	I-Very High Importance	97	88 (73, 107)	98	95 (78, 115)	88	42 (33, 53)	95	51 (39, 68)
	II-High Importance	98	221 (194, 252)	100	248 (218, 283)	99	114 (95, 138)	100	141 (122, 165)
	III-Medium Importance	60	17 (13, 23)	87	65 (45, 94)	75	25 (18, 35)	69	12 (8, 17)
	IV-Low Importance	92	89 (76, 105)	94	113 (99, 130)	73	48 (39, 60)	91	71 (59, 84)
<b>Total</b>		<b>99</b>	<b>416 (362, 477)</b>	<b>100</b>	<b>520 (455, 595)</b>	<b>100</b>	<b>229 (189, 278)</b>	<b>100</b>	<b>275 (232, 328)</b>

<sup>1</sup> Oral other than in the feed.

<sup>2</sup> World Health Organization’s ranking of medically important antimicrobials according to the 6th revision [27]. Note that no veterinary products for cattle are marketed in Canada in the category “Important antimicrobials”.

<sup>3</sup> Health Canada’s categorization of antimicrobial drugs based on importance in human medicine [28].

**95% CI** = 95% confidence interval; **DCDbovCA** = Canadian Defined Course Doses for cattle; **WHO** = World Health Organization.

**Tableau 7. –** Percentage of dairy producers using antimicrobial agents in products other than medicated feed, and estimates of the usage rate in Canadian Defined Course Doses for cattle /100 cow-years (95% confidence interval) by route of administration, by category according to the World Health Organization or to Health Canada, and in general, estimated using negative binomial regression models applied to four quantification methods in 101 or

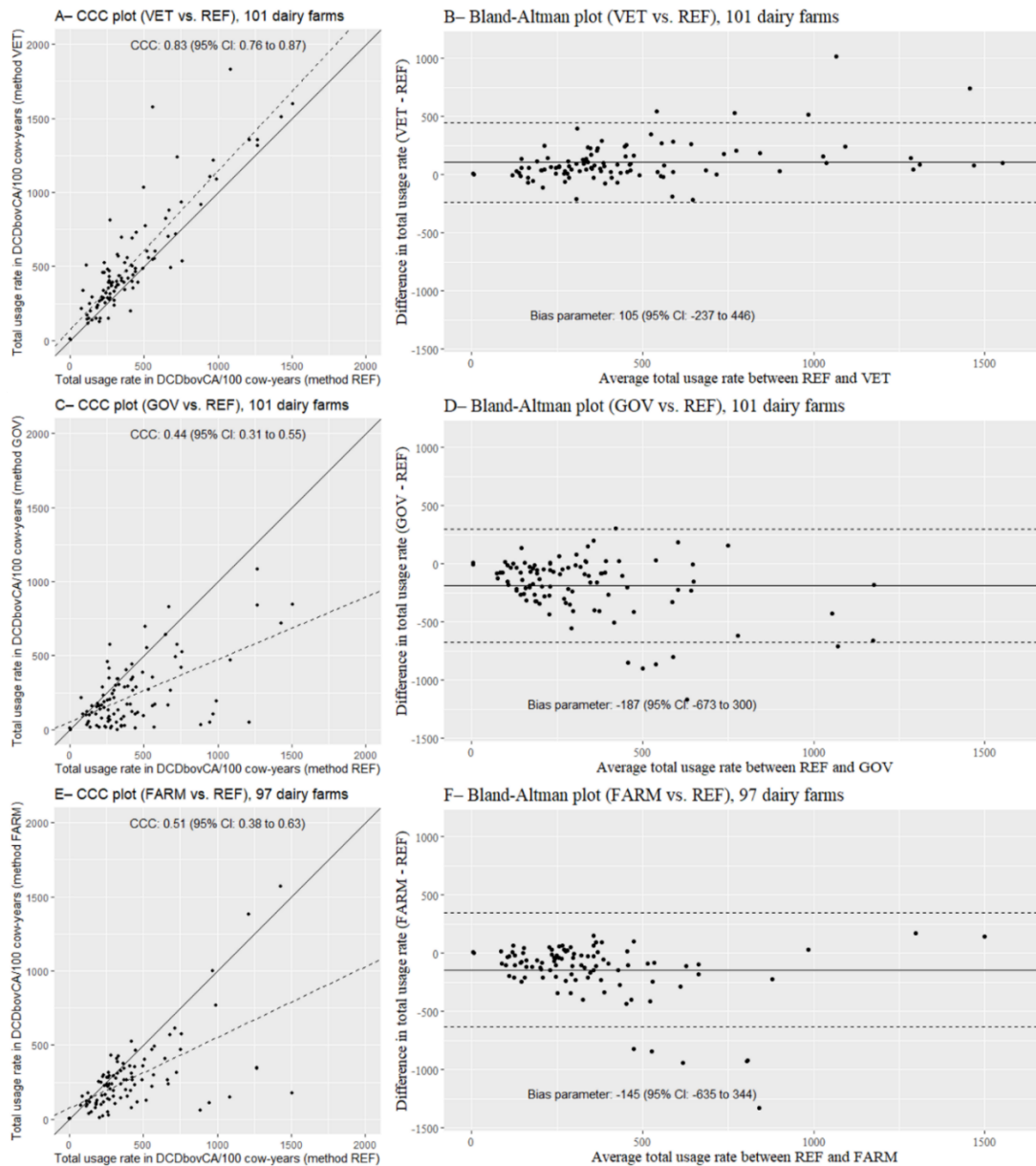
97 dairy farms from Québec, Canada: garbage can audit (REF method), all veterinary invoices (VET method), veterinary invoices eligible for the Québec governmental program (GOV method), and farm treatment records (FARM method).

### Comparisons between Methods of Quantification

Concordance plots (CCC plots) and Bland–Altman plots between the REF method and each alternative method (VET, GOV, and FARM) are presented for the total AMU rate in **Figure 11**. An almost perfect agreement was observed between VET and REF methods (Figure **11A**; CCC = 0.83; 95% CI: 0.76, 0.87). A moderate agreement was observed between GOV and REF methods (Figure **11C**; CCC = 0.44; 95% CI: 0.31, 0.55) and between FARM and REF methods (Figure **11E**; CCC = 0.51; 95% CI: 0.38, 0.63). The Bland–Altman plots did not highlight any obvious patterns of disagreement between methods. The farm-level mean difference between VET and REF methods was +105 DCDbovCA/100 cow-years (Figure **11B**; 95% CI: –237, 446). On the other hand, using the governmental database (GOV method) or the farm treatment records (FARM method), farm-level mean differences compared to the REF method were –187 DCDbovCA/100 cow-years (Figure **11D**; 95% CI: –673, 300) and –145 DCDbovCA/100 cow-years (Figure **11F**; 95% CI: –635, 344), respectively. Thus, the farm-level mean differences were not statistically different between the REF method and each alternative method.

Values of the CCC (95% CI) and mean difference (95% CI) are presented by route of administration and by category according to WHO and Health Canada in **Tableau 8**. An almost perfect agreement was identified between VET and REF methods for almost all routes and categories, except for the WHO's highly important antimicrobials (moderate agreement), Health Canada's Category III antimicrobials (slight agreement), oral (slight agreement) and intrauterine (fair agreement) routes. Health Canada's Category III belongs to phenicols (injectable products containing florfenicol), tetracyclines (injectable, intrauterine, and oral products containing oxytetracycline, oral products containing tetracycline), and sulfonamides (oral and intrauterine products). Substantial agreement was identified between GOV and REF methods only for the injectable route, and between FARM and REF methods for the intramammary route (drying-off), the

injectable route, and Health Canada’s Category I antimicrobials. For other routes of administration and categories, a moderate or poorer agreement was identified.



(A) Concordance plot between a garbage can audit (REF method) and veterinary invoices (VET method); (B) Bland–Altman plot between REF method and VET method; (C) Concordance plot between REF method and a governmental database (GOV method); (D) Bland–Altman plot between REF method and GOV method; (E) Concordance plot between REF method and farm treatment records (FARM method); (F) Bland–Altman plot between REF method and FARM method. Each black point represents one farm of the project (101 farms in A–D, 97 farms in E,F). In CCC plots, the solid and dashed lines represent, respectively, the line of perfect concordance and the reduced major axis; concordance correlation coefficients (CCC) are presented with their 95% confidence interval (95% CI). In Bland–Altman plots, the solid line and the dashed lines represent, respectively, the mean difference (estimated bias) and the 95% limits of agreement; the mean difference between the REF method and the alternative method is presented with its 95% confidence interval (95% CI).

**Figure 11.** – Concordance plots (concordance correlation coefficient plots) and Bland–Altman plots showing agreement in quantification of the total usage rate of antimicrobial agents in

products other than medicated feed (in DCDBovCA/100 cow-years) between a garbage can audit (REF method) and alternative methods using veterinary invoices (VET method), a governmental database (GOV method), and farm treatment records (FARM method).

Antimicrobial Category	REF vs. VET (101 Farms)		REF vs. GOV (101 Farms)		REF vs. FARM (97 Farms)		
	CCC (95% CI)	Mean Difference (95% CI)	CCC (95% CI)	Mean Difference (95% CI)	CCC (95% CI)	Mean Difference (95% CI)	
Route of administration	Intramammary for lactating cows	0.95 (0.93, 0.97)	18 (-154, 190)	0.49 (0.38, 0.59)	-141 (-538, 256)	0.50 (0.37, 0.62)	-123 (-553, 307)
	Intramammary at dry-off	0.86 (0.80, 0.90)	0 (-47, 47)	0.20 (0.09, 0.31)	-48 (-140, 44)	0.74 (0.63, 0.81)	-10 (-71, 51)
	Injectable	0.90 (0.85, 0.93)	13 (-40, 65)	0.64 (0.53, 0.73)	-18 (-97, 61)	0.68 (0.58, 0.77)	-26 (-101, 49)
	Oral <sup>1</sup>	0.11 (0.03, 0.20)	59 (-173, 291)	0.17 (-0.01, 0.34)	10 (-105, 125)	0.39 (0.21, 0.54)	7 (-77, 92)
	Intrauterine	0.28 (0.19, 0.36)	14 (-31, 59)	0.26 (0.14, 0.37)	10 (-23, 43)	0.14 (-0.02, 0.29)	6 (-26, 38)
	Topical	-	1 (-7, 8)	-	0 (-5, 6)	-	0 (0, 0)
WHO <sup>2</sup>	Highest Priority Critically important	0.96 (0.94, 0.97)	7 (-49, 63)	0.47 (0.36, 0.56)	-49 (-186, 87)	0.55 (0.42, 0.66)	-42 (-186, 102)
	High Priority Critically Important	0.93 (0.90, 0.95)	6 (-44, 56)	0.52 (0.41, 0.62)	-30 (-125, 65)	0.51 (0.37, 0.62)	-27 (-132, 78)
	Highly important	0.50 (0.38, 0.60)	67 (-190, 325)	0.43 (0.29, 0.55)	-66 (-251, 120)	0.60 (0.48, 0.70)	-56 (-201, 88)
	Not used in humans	0.82 (0.75, 0.87)	24 (-57, 105)	0.37 (0.23, 0.50)	-41 (-173, 91)	0.47 (0.30, 0.60)	-20 (-157, 117)
Health Canada <sup>3</sup>	I-Very High Importance	0.96 (0.94, 0.97)	6 (-46, 59)	0.46 (0.35, 0.56)	-46 (-176, 83)	0.62 (0.50, 0.72)	-38 (-164, 87)
	II-High Importance	0.92 (0.89, 0.94)	27 (-89, 144)	0.44 (0.32, 0.55)	-106 (-345, 132)	0.49 (0.36, 0.61)	-83 (-329, 164)
	III-Medium Importance	0.09 (0.03, 0.16)	47 (-186, 279)	0.22 (0.06, 0.37)	8 (-80, 95)	0.42 (0.25, 0.56)	-5 (-53, 43)
	IV-Low Importance	0.82 (0.75, 0.87)	24 (-57, 105)	0.37 (0.23, 0.50)	-41 (-173, 91)	0.47 (0.30, 0.60)	-20 (-157, 117)
<b>Total</b>	<b>0.83 (0.76, 0.87)</b>	<b>105 (-237, 446)</b>	<b>0.44 (0.31, 0.55)</b>	<b>-187 (-673, 300)</b>	<b>0.51 (0.38, 0.63)</b>	<b>-145 (-635, 344)</b>	

<sup>1</sup> Oral other than in the feed.

<sup>2</sup> World Health Organization's ranking of medically important antimicrobials according to the 6th revision [27]. Note that no veterinary products for cattle are marketed in Canada in the category "Important antimicrobials".

<sup>3</sup> Health Canada's categorization of antimicrobial drugs based on importance in human medicine [28].

**95% CI** = 95% confidence interval; **CCC** = Concordance correlation coefficient; **DCDBovCA** = Canadian Defined Course Doses for cattle; **WHO** = World Health Organization.

**Tableau 8.** – Concordance correlation coefficients with their 95% confidence interval, and mean differences with their 95% CI, calculated from 101 or 97 dairy farms from Québec, Canada, to report agreement between a garbage can audit (REF method) and veterinary invoices (VET method), a governmental database (GOV method), and farm treatment records (FARM method), for quantification of usage rate of antimicrobial agents from products other than medicated feed (in DCDBovCA/100 cow-years) by route of administration, by category according to the World Health Organization or to Health Canada, and in general.

Relationship between a given AMU rate estimated using the REF method and what would be observed using VET, GOV, or FARM methods is presented in **Tableau 9** to illustrate the relationship between quantification methods. The relationship between the total AMU rate according to each alternative method and REF was visually linear, and thus, no polynomial terms were added in the models.

Total AMU <sup>1</sup> Rate According to Method REF.	Estimated Total AMU <sup>1</sup> Rate According to Method VET	Estimated Total AMU <sup>1</sup> Rate According to Method GOV	Estimated Total AMU <sup>1</sup> Rate According to Method FARM
0	217	108	129
50	237	116	139
100	259	126	150
400	445	204	235
800	914	387	428

<sup>1</sup> **AMU rate:** antimicrobial usage rate (in DCDbovCA/100 cow-years). **DCDbovCA** = Canadian Defined Course Doses for cattle. Estimates were calculated using negative binomial regression models applied to 101 (VET and GOV methods) or 97 (FARM method) dairy farms with the total usage rate of antimicrobial agents according to the REF method as the only predictor in each model.

**Tableau 9.** – Estimates of the total usage rate of antimicrobial agents (from products other than medicated feed) in dairy farms from Québec, Canada, according to veterinary invoices (VET method), the governmental database (GOV method), or farm treatment records (FARM method) when a given total usage rate of 0, 50, 100, 400, or 800 DCDbovCA/100 cow-years is reported using a garbage can audit (REF method).

Products containing antimicrobials that could not be quantified in DCDbovCA were rarely identified by the four methods of quantification and are described in **Table S3** (compounded forms, veterinary products labeled for species different from cattle or no more labeled for cattle, and human products).

## Discussion

The VET method seemed really well suited for monitoring of farm-level AMU in Québec dairy farms. The billing software program Vet-Expert, used with this method, was employed by a majority of veterinary practitioners in our study, and was even more popular in 2021 (>90% of

large animal veterinarians in the province of Québec; personal communication, M.-È.P.). The software was maintained by the company DSAHR, a subsidiary of the Association des médecins vétérinaires praticiens du Québec (**AMVPQ**) and was used for dairy and beef cattle, small ruminants, and equine species. Thus, surveillance could possibly be enlarged to those species. Data were centralized and easily extracted by the DSAHR software's programmers, with the approval of producers and veterinarians. Programming could be standardized to generate benchmarking reports on AMU at different scales: at farm-level, veterinary-level (or veterinary facility-level), region-level, or province-level.

In Canada, a veterinary prescription is mandatory for a producer to legally buy a veterinary product, and thus a majority of veterinary products are prescribed, but also sold by the veterinarians to the producers [21]. However, one limitation when reporting AMU using prescriptions or invoices is the uncertainty that the product bought would be used without delay, entirely, for the targeted species (not always indicated in invoices) or as prescribed [36]. In Canada, most of the veterinary products are currently sold by bottle or complete packaging. The accuracy of the estimated AMU rate would be increased if a precise dose, calculated for a given animal, would be sold (the exact amount of product needed to treat a given animal). In our methodology, using veterinary prescriptions instead of invoices would have increased the risk of overestimation of the actual usage (all prescribed products are not necessarily bought).

A slight (oral route) and fair (intrauterine route) agreement was found between VET and REF methods. This finding may be due to the poor ability to collect individual units for oral and intrauterine formulations with the garbage can audit. This was corroborated by a recent Swedish study [12], especially for intrauterine drugs. The authors hypothesized that the drug packaging was routinely discarded by the veterinarian after treatment within the disposable sleeve, but did not reach the garbage can, and we believe that the same is happening in Canada. Furthermore, the majority of oral boluses were sold in boxes of several units, and these boxes were rarely collected from the garbage can. We can hypothesize that (i) veterinarians sometimes sold the bolus per unit, without the packaging (hence, there is nothing to throw in the garbage can after administration to the animal), or (ii) producers could have forgotten to throw the empty box in the garbage can for those specific products or (iii) the empty box could have been put in the



recycle bin instead of the dedicated garbage can of the project. The VET method was efficient in identification of oral and intrauterine units (present in veterinary invoices even if only one unit was sold from a several unit packaging).

In our study, the GOV method offered the advantage of being governmental and was originally considered as the best method to oversee the implementation of a monitoring system. However, the governmental database was not judged suitable for any level of AMU surveillance in Québec dairy farms (in general, but also by route of administration or by category). The database from the GOV method was a subset of the one from the VET method, therefore it was expected that the GOV method would not perform as well as the VET method. Interestingly, we did not use the database from the MAPAQ directly: our database for the GOV method was generated using veterinary invoices identified as eligible, and thus submitted for the governmental ASAQ program. Some of these invoices could further be discarded from the governmental database. Thus, the true governmental database may even yield lower AMU estimates than those obtained. Nevertheless, the database used as a proxy for the GOV database did not cover enough sales of antimicrobials to correlate adequately with the REF method.

Treatment records (FARM method) performed to an intermediate extent compared to VET and GOV methods. In particular, a substantial agreement was found between FARM and REF methods for Health Canada's Category I, meaning that products containing third generation cephalosporins, polymyxins, or fluoroquinolones could be monitored through analysis of treatment records. The agreement was moderate for WHO's highest priority critically important antimicrobials, the only difference of this category in comparison with Health Canada's Category I being macrolides [27,28]. Macrolides are not labeled for lactating cows in Canada, and we suspected that treatments for non-lactating animals were not always written in the treatment records, as compared to treatments for lactating cows (which have milk withdrawal). Even if the FARM method performed correctly for Health Canada's Category I, collecting data was difficult (no standardization, handwriting, in-complete information) and time-consuming with the problem of underreported AMU as observed by other authors [37,38]. Advantages of the FARM method were that results could be generalized to other Canadian provinces (the ProAction

program being pan-Canadian) and that we were confident that products were actually used to treat dairy animals.

We can hypothesize that our results could be generalized to the Québec province because we recruited 101 farms in three central dairy regions with a good veterinary service coverage (Montérégie, Centre-du-Québec, Estrie). Results could have been different in remote regions where veterinary services are sparse, with a small number of veterinarians per facility, or with smaller farms. Some authors showed a positive association between herd size and the AMU rates [8,39] meaning these rates were observed to be higher in larger herds. However, it is expected that the VET method would perform as well in the entire Québec province as in our sample, because Vet-Expert software is used uniformly in the province. Concerning the FARM method, the filling in of treatment records could vary in regions where access to veterinary care is limited. The 101 producers interviewed as part of this project believed that they recorded a mean of 91% (range from 20% to 100%, median 100%) of antimicrobial treatments in their farm records, in comparison with 84% (range from 0 to 100%, median 95%) of non-antimicrobial treatments. We believe that they overestimated the real proportion of written treatments, based on the FARM method performances.

According to a recent review on existing systems for AMU monitoring at the farm-level [4], as of March 2020, 13 active systems from 11 European countries were identified for dairy cattle. Input of AMU data for these 13 systems was mostly from veterinarians (11/13) but could be provided (completely or partially) by farmers (2/13), feed mills (2/13), pharmacies (3/13), researchers (1/13), or not specified (1/13). Participation of the farms to the monitoring system was compulsory by legislation in most of the cases (6/13). Only one system was characterized by a voluntary participation (DLN cattle in Czech Republic). Benchmarking and reporting at farm-level was part of the monitoring system in 8/13 cases. According to Sanders et al. [4], three general features need to be evaluated when developing a monitoring system: (i) the coverage (proportion of the animal population included from the animal sector targeted by the system), (ii) the main funder (private or government), and (iii) the participation in the system (voluntary or compulsory). Using the software Vet-Expert specifically to build a monitoring system of the AMU at the farm-level in the Québec province would present the following features: (i) coverage of

almost 86% (2018) to 90% (2020) of Québec dairy animals; (ii) funding (maintenance) of Vet-Expert is private, the company being owned equally by the AMVPQ and the Centre de Distribution de Médicaments Vétérinaires (**CDMV**), a Canadian distributor of veterinary products and services. However, development of a monitoring system through this software could be part of a collaboration and use governmental funding, and the government could, in return, commission benchmarking reports; (iii) participation in the system is expected to be voluntary (in Canada, invoices, once issued, belong to the producer, thus consent of producers should be obtained for farm-level reports). In addition to these characteristics, the fact that the data are centralized would facilitate data extraction.

## **Conclusions**

Quantification and monitoring of AMU at the farm-level is an essential step in the fight against antimicrobial resistance [40,41]. For the Québec province in Canada, several quantification methods were identified as candidates for becoming a monitoring system of AMU for dairy cattle. Invoices submitted to the governmental ASAQ program did not provide sufficient information to estimate adequately AMU, and this method was not well correlated with the REF method. Moreover, the ASAQ program is expected to mutate in coming years, and the database could no longer be available. Farm records provided precise data (exact doses per animal per treatment) on the real usage of antimicrobials for treatment of dairy animals on the farm, but they were suspected to be incomplete and were only moderately correlated with the reference method. These records were not standardized from one farm to another, and collection of data was difficult (missing data, handwritten or incomplete lines of treatment). The method using veterinary invoices for quantification of the AMU correlated almost perfectly with the reference method.

Using the database extracted from veterinary billing software is a promising method to quantify and monitor AMU in Québec dairy farms. The system has a nearly full coverage of the dairy farms in the province and would allow farmers or veterinarians to be benchmarked, which is comparable to other existing systems for AMU monitoring at the farm-level [4]. Additional

standardization of data entry would ease and reduce errors in analyses. The development of an interactive interface available online for presenting results at different scales (farm, veterinary practitioner, veterinary facility, region, province) to end-users (dairy farmers and their veterinarians) would strengthen this emerging surveillance system. In the future, this system would help fight antimicrobial resistance by guiding the development of new policies.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/microorganisms9051106/s1>, **Table S1:** The STROBE-Vet statement checklist, **Table S2:** Demographic data (number of farms recruited by region, herd size, and owned quota) of the 101 dairy farms recruited in the Québec province of Canada, **Table S3:** Antimicrobial agents identified by at least one quantification method in 101 (REF, VET, and GOV methods) or 97 (FARM method) dairy farms from Québec, Canada, but not quantified in Canadian Defined Course Doses for cattle (DCDbovCA).

**Author Contributions:** Conceptualization, all co-authors; methodology, H.L., D.F., J.-P.R. and S.D.; formal analysis, H.L., D.F. and S.D.; investigation, H.L. and J.M.; data curation, H.L., J.M. and M.-È.P.; writing—original draft preparation, H.L.; writing—review and editing, all co-authors; supervision, D.F. and S.D.; project administration, H.L. and D.F.; funding acquisition, D.F., J.-P.R., M.A. and S.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by a grant from the Agri-Food Innov'Action Program, a program resulting from the "Growing Forward 2" agreement between the MAPAQ and Agri-Food Canada (Project IA 115330 to D.F., collaborators S.D., M.A., J.-P.R., M.-È.P., Soulyvane Nguon, and Vincent Wellemans). Moreover, the first author was supported during that work by scholarships from the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) (Alexander Graham Bell Canada Graduate Scholarships – Doctoral Program CGSD2-518906-2018), from the "CREATE in Milk Quality Program" of the NSERC, and from the "Fonds de Recherche du Québec-Nature et Technologies" (FRQNT) "Op+lait Regroupement pour un lait de qualité optimale".

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Health Research Ethics Committee of the Université de Montréal (certificate number 16-163-CERES-D, approved on 11 January 2017).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** We thank Mahjoob Aghamohammadi, Sandra Botelho, Fabrice Coulombe, Avila Croisetière, Laurence Desjardins, Catherine Dupuis-Bernier, Frédérick Gallant, Laurence Leduc, Roxanne Mandeville, Alfredo Ordonez Iturriaga, and Maria Puerto Parada for their help in collecting data for this project. We also thank all participating dairy producers and their veterinarians for their involvement. Finally, we thank the DSAHR team, particularly Patrice Brunette, Bruno Lachance, Andrew Hamel, and Gino Vaillancourt, for their technical support, availability, and kindness throughout the project.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Appendix A

The source and type of data, as well as the extraction method used to collect information on antimicrobial usage, were different for each method of quantification used in this project. We present in **Tableau 10** the characteristics of data collection by method.

Source and Type of Data	Name of the Method	Characteristics of the Method	Data Collection Method
Garbage can audit	REF	This method was considered in our study as the reference method, since it can be generalized to different countries and settings.	We collected drug packaging used on each farm of the project in a dedicated garbage can, and we performed a thorough inventory of products containing antimicrobials per farm over one year [8].
Veterinary invoices from Vet-Expert billing software	VET	Vet-Expert is a veterinary practice management software owned equally by the AMVPQ and the CDMV [42].	Extraction of invoices could be done remotely, as data were already centralized on the Vet-Expert servers. The programmer of the AMVPQ performed the complete extraction in a single download and provided the research team with an Excel spreadsheet containing information for the 101 dairy farms of the project.
Veterinary invoices from Sysvet billing software	VET	Sysvet is a veterinary billing software available in two different versions, one version owned by the AMVPQ and the other one by a private owner. Data for our project were extracted from both versions (personal communication, M.-È.P., March 24, 2021).	A member of the research team (H.L.) had to download the data directly from the computer at the veterinary clinic. Consequently, invoices were extracted by the programmer of the AMVPQ and sent to the research team in the same format as Vet-Expert data (Excel spreadsheet).
Veterinary invoices from billing systems other than Vet-Expert or Sysvet	VET	Veterinary billing systems other than Vet-Expert or Sysvet were occasionally identified. Related invoices were generated by a billing system developed by a veterinarian in particular for its own usage, or through a billing software used only by one specific veterinary facility.	A copy of invoices was collected directly from the veterinarian (PDF files sent by email to the research team). Same information as Vet-Expert and Sysvet data were collected from those invoices and summarized in an Excel spreadsheet.
Veterinary invoices eligible through the ASAQ program	GOV	In Québec, the MAPAQ has set up in 1971 a provincial governmental program (ASAQ) that reimburses part of veterinary honoraria. Only invoices that are produced on the farm during a veterinary visit are submitted to the ASAQ program (vs. invoices for products bought over the counter). All ASAQ invoices are collected in a governmental database owned by the MAPAQ [22].	Veterinary invoices that were eligible as part of the governmental ASAQ program were identified as such in veterinary billing systems (originating from the VET method), and, for simplicity, were extracted in an Excel spreadsheet from the database of the VET method.
Farm treatment records	FARM	Completing a farm treatment record is mandatory for Canadian dairy farmers and is part of the ProAction on-farm food safety program (formerly the Canadian Quality Milk program) [23]. In the late 1990s, Dairy Farmers of Canada developed this program for dairy producers, designed to help producers prevent, monitor, and reduce food safety risks on their farms. Within this program, it is mandatory to keep a farm treatment record on the farm that must contain (among others): the animal identification number, the treatment administered (product, dosage, route of administration), the withdrawal times (milk and meat), and dates of treatment. Dairy producers can compile treatments using paper or electronic format.	Paper records were scanned using a cell phone application (CamScanner), then directly converted into a PDF file during the farm visit. Lines corresponding to the administration of a product containing at least one antimicrobial agent were identified and transcribed by one member of the research team from each PDF in an Excel spreadsheet.  For producers using a herd management software, a digital copy of the treatment records was downloaded at the farm. Information was converted into an Excel spreadsheet.

AMVPQ: Association des médecins vétérinaires praticiens du Québec; ASAQ: Amélioration de la Santé Animale au Québec; CDMV: Centre de distribution de médicaments vétérinaires; MAPAQ: Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec.

**Tableau 10.** – Source and type of data and characteristics of data extraction for each of four methods used in 101 Québec dairy farms for quantification of antimicrobial usage: garbage can audit

(REF method), all veterinary invoices (VET method), veterinary invoices eligible for the Québec governmental program (GOV method), and farm treatment records (FARM method).

## Appendix B

Antimicrobial agents identified by at least one of the quantification methods (REF, VET, GOV, or FARM) and quantified in Canadian Defined Course Doses for cattle (DCDbovCA) were grouped by route of administration or by category of importance in human medicine for comparison of AMU rates in this project (**Tableau 11**).

Antimicrobial Agent	WHO's Ranking <sup>1</sup>	Health Canada's Categorization <sup>2</sup>	Quantification Method(s) that Identified this Agent in the Project	Route(s) of Administration Identified in the Project
Ampicillin	High Priority Critically Important	II	REF, VET, GOV, FARM	INJ
Benzylpenicillin	Highly Important	II	REF, VET, GOV, FARM	INJ, IMM-lac, IMM-dry
Cefapirin	Highly Important	II	REF, VET, GOV, FARM	IMM-lac, IMM-dry, IU
Ceftiofur	Highest Priority Critically important	I	REF, VET, GOV, FARM	INJ, IMM-lac, IMM-dry
Chlortetracycline	Highly Important	III	VET, GOV	TOP
Cloxacillin	Highly Important	II	REF, VET, GOV, FARM	IMM-dry
Trimethoprim/sulfadoxine	Highly Important	II	REF, VET, GOV, FARM	INJ
Dihydrostreptomycin	High Priority Critically Important	II	REF, VET, GOV, FARM	IMM-lac
Enrofloxacin	Highest Priority Critically important	I	REF, VET, GOV, FARM	INJ
Florfenicol	Highly Important	III	REF, VET, GOV, FARM	INJ
Gamithromycin	Highest Priority Critically important	II	REF, VET, GOV, FARM	INJ
Monensin	Currently not used in Humans	IV	REF, VET, GOV, FARM	ORAL
Neomycin	High Priority Critically Important	II	REF, VET, GOV, FARM	ORAL
Novobiocin	Currently not used in Humans	IV *	REF, VET, GOV, FARM	IMM-lac, IMM-dry
Oxytetracycline	Highly Important	III	REF, VET, GOV, FARM	INJ, IU
Pirlimycin	Highly Important	II	REF, VET, GOV, FARM	IMM-lac
Polymyxin B	Highest Priority Critically important	I	REF, VET, GOV, FARM	IMM-lac
Sulfaguanidine	Highly Important	III	REF, VET, GOV, FARM	ORAL
Sulfamerazine	Highly Important	III	REF	ORAL
Sulfamethazine (Sulfadimidine)	Highly Important	III	REF, VET, GOV, FARM	ORAL
Sulfanilamide	Highly Important	III	REF, VET, GOV, FARM	IU, TOP
Sulfathiazole	Highly Important	III	REF, VET, GOV, FARM	ORAL, IU, TOP
Tetracycline	Highly Important	III	REF, VET, GOV, FARM	ORAL
Tilmicosin	Highest Priority Critically important	II	REF, VET, GOV, FARM	INJ
Tulathromycin	Highest Priority Critically important	II	REF, VET, GOV, FARM	INJ
Tylosin	Highest Priority Critically important	II	REF, VET, GOV, FARM	INJ

<sup>1</sup> World Health Organization's ranking of medically important antimicrobials according to the 6th revision [27]. Note that no veterinary products for cattle are marketed in Canada in the category "Important antimicrobials".

<sup>2</sup> Health Canada's categorization of antimicrobial drugs based on importance in human medicine [28]: **I** (Very High Importance), **II** (High Importance), **III** (Medium Importance), and **IV** (Low Importance). \*Novobiocin was not categorized by Health Canada but was considered as Category IV (not used in humans).

**INJ** = injectable; **IMM-lac** = intramammary for lactating cows; **IMM-dry** = intramammary at dry-off; **ORAL** = oral other than in the feed; **IU** = intrauterine; **TOP** = topical; **WHO** = World Health Organization.

**Tableau 11.** – Antimicrobial agents identified and quantified in Canadian Defined Course Doses for cattle in the study, with their route(s) of administration and their category of importance in human medicine according to the World Health Organization or to Health Canada.

## References

1. Collineau, L.; Belloc, C.; Stärk, K.D.C.; Hémonic, A.; Postma, M.; Dewulf, J.; Chauvin, C. Guidance on the Selection of Appropriate Indicators for Quantification of Antimicrobial Usage in Humans and Animals. *Zoonoses Public Health* **2017**, *64*, 165–184, doi:10.1111/zph.12298.
2. World Organization for Animal Health (OIE). Chapter 6.9. Monitoring of the Quantities and Usage Patterns of Antimicrobial Agents Used in Food-Producing Animals. In *Terrestrial Code Online Access*; OIE: Paris, France, 2019; pp. 1–4. Available online: <https://www.oie.int/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/> (accessed on 13 May 2021).
3. AACTING-Network. Guidelines for Collection, Analysis and Reporting of Farm-Level Antimicrobial Use, in the Scope of Antimicrobial Stewardship. 2019. pp. 1–10. Available online: <https://aacting.org/aacting-guidelines/> (accessed on 13 May 2021).
4. Sanders, P.; Vanderhaeghen, W.; Fertner, M.; Fuchs, K.; Obritzhauser, W.; Agunos, A.; Carson, C.; Borck Høgg, B.; Dalhoff Andersen, V.; Chauvin, C.; et al. Monitoring of Farm-Level Antimicrobial Use to Guide Stewardship: Overview of Existing Systems and Analysis of Key Components and Processes. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, 540, doi:10.3389/fvets.2020.00540.
5. Dunlop, R.H.; McEwen, S.A.; Meek, A.M.; Black, W.D.; Clarke, R.C.; Friendship, R.M. Individual and group antimicrobial usage rates on 34 farrow-to-finish swine farms in Ontario, Canada. *Prev. Vet. Med.* **1998**, *34*, 247–264, doi:10.1016/S0167-5877(97)00093-7.
6. Carson, C.A.; Reid-Smith, R.; Irwin, R.J.; Martin, W.S.; McEwen, S.A. Antimicrobial use on 24 beef farms in Ontario. *Can. J. Vet. Res.* **2008**, *72*, 110–118.



7. Saini, V.; McClure, J.T.; Léger, D.; Dufour, S.; Sheldon, A.G.; Scholl, D.T.; Barkema, H.W. Antimicrobial use on Canadian dairy farms. *J. Dairy Sci.* **2012**, *95*, 1209–1221, doi:10.3168/jds.2011-4527.
8. Lardé, H.; Dufour, S.; Archambault, M.; Massé, J.; Roy, J.-P.; Francoz, D. An observational cohort study on antimicrobial usage on dairy farms in Quebec, Canada. *J. Dairy Sci.* **2021**, *104*, 1864–1880, doi:10.3168/jds.2020-18848.
9. Nobrega, D.B.; De Buck, J.; Naqvi, S.A.; Liu, G.; Naushad, S.; Saini, V.; Barkema, H.W. Comparison of treatment records and inventory of empty drug containers to quantify antimicrobial usage in dairy herds. *J. Dairy Sci.* **2017**, *100*, 9736–9745, doi:10.3168/jds.2017-13116.
10. Stevens, M.; Piepers, S.; Supré, K.; Dewulf, J.; de Vliegher, S. Quantification of antimicrobial consumption in adult cattle on dairy herds in Flanders, Belgium, and associations with udder health, milk quality, and production performance. *J. Dairy Sci.* **2016**, *99*, 2118–2130, doi:10.3168/jds.2015-10199.
11. Redding, L.E.; Cubas-Delgado, F.; Sammel, M.D.; Smith, G.; Galligan, D.T.; Levy, M.Z.; Hennessy, S. Comparison of two methods for collecting antibiotic use data on small dairy farms. *Prev. Vet. Med.* **2014**, *114*, 213–222, doi:10.1016/j.prevetmed.2014.02.006.
12. Olmos Antillón, G.; Sjöström, K.; Fall, N.; Sternberg Lewerin, S.; Emanuelson, U. Antibiotic Use in Organic and Non-organic Swedish Dairy Farms: A Comparison of Three Recording Methods. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, 1–13, doi:10.3389/fvets.2020.568881.
13. AACTING-Network. Description of Existing Monitoring Systems for Collection, Analysis, Benchmarking and Reporting of Farm-Level Veterinary Antimicrobial Usage. 2020. pp. 1–53. Available online: <https://aacting.org/monitoring-systems/> (accessed on 13 May 2021).
14. Obritzhauser, W.; Trauffler, M.; Raith, J.; Kopacka, I.; Fuchs, K.; Köfer, J. Antimicrobial drug use on Austrian dairy farms with special consideration of the use of “highest priority critically important antimicrobials.” *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* **2016**, *129*, 185–195, doi:10.2376/0005-9366-129-15035.
15. Firth, C.L.; Käsbohrer, A.; Schleicher, C.; Fuchs, K.; Egger-Danner, C.; Mayerhofer, M.; Schobesberger, H.; Köfer, J.; Obritzhauser, W. Antimicrobial consumption on Austrian dairy

farms: An observational study of udder disease treatments based on veterinary medication records. *PeerJ* **2017**, *5*, e4072, doi:10.7717/peerj.4072.

**16.** Ferner, C.; Obritzhauser, W.; Fuchs, K.; Schmerold, I. Development and evaluation of a system to assess antimicrobial drug use in farm animals: Results of an Austrian study. *Vet. Rec.* **2014**, *175*, 429, doi:10.1136/vr.102577.

**17.** Pucken, V.-B.; Bodmer, M.; Lovis, B.; Pont, J.; Savioli, G.; Sousa, F.M.; Schüpbach-Regula, G. Antimicrobial consumption: Comparison of three different data collection methods. *Prev. Vet. Med.* **2020**, *186*, 105221, doi:10.1016/j.prevetmed.2020.105221.

**18.** Sjölund, M.; Postma, M.; Collineau, L.; Lösken, S.; Backhans, A.; Belloc, C.; Emanuelson, U.; Beilage, E.G.; Stärk, K.; Dewulf, J.; et al. Quantitative and qualitative antimicrobial usage patterns in farrow-to-finish pig herds in Belgium, France, Germany and Sweden. *Prev. Vet. Med.* **2016**, *130*, 41–50, doi:10.1016/j.prevetmed.2016.06.003.

**19.** Gow, S.P.; Waldner, C.L. Antimicrobial drug use and reason for treatment in 203 western Canadian cow-calf herds during calving season. *Prev. Vet. Med.* **2009**, *90*, 55–65, doi:10.1016/j.prevetmed.2009.03.010.

**20.** Ferroni, L.; Lovito, C.; Scoccia, E.; Dalmonte, G.; Sargenti, M.; Pezzotti, G.; Maresca, C.; Forte, C.; Magistrali, C.F. Antibiotic consumption on dairy and beef cattle farms of central Italy based on paper registers. *Antibiotics* **2020**, *9*, 273, doi:10.3390/antibiotics9050273.

**21.** Roy, J.-P.; Archambault, M.; Desrochers, A.; Dubuc, J.; Dufour, S.; Francoz, D.; Paradis, M.-È.; Rousseau, M. New Quebec regulation on the use of antimicrobials of very high importance in food animals: Implementation and impacts in dairy cattle practice. *Can. Vet. J.* **2020**, *61*, 193–196.

**22.** Ministère de l’Agriculture, des Pêcheries et de l’Alimentation du Québec (MAPAQ).

Amélioration de la santé Animale au Québec (ASAQ). Available online:

<https://www.mapaq.gouv.qc.ca/fr/Productions/md/programmesliste/santeanimale/Pages/ASAQ.aspx> (accessed on 13 May 2021).

**23.** Dairy Farmers of Canada. ProAction Reference Manual, July 2019 (Chapter 5.6.1 Treatment Records). 2019. Available online: <https://www.dairyfarmers.ca/proaction/resources/overview/> (accessed on 13 May 2021).

- 24.** O'Connor, A.M.; Sargeant, J.M.; Dohoo, I.R.; Erb, H.N.; Cevallos, M.; Egger, M.; Ersbøll, A.K.; Martin, S.W.; Nielsen, L.R.; Pearl, D.L.; et al. Explanation and Elaboration Document for the STROBE-Vet Statement: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology—Veterinary Extension. *Zoonoses Public Health* **2016**, *63*, 662–698, doi:10.1111/zph.12315.
- 25.** Sargeant, J.M.; O'Connor, A.M.; Dohoo, I.R.; Erb, H.N.; Cevallos, M.; Egger, M.; Ersbøll, A.K.; Martin, S.W.; Nielsen, L.R.; Pearl, D.L.; et al. Methods and Processes of Developing the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology—Veterinary (STROBE-Vet) Statement. *Zoonoses Public Health* **2016**, *63*, 651–661, doi:10.1111/zph.12314.
- 26.** Lardé, H.; Dufour, S.; Archambault, M.; Léger, D.; Loest, D.; Roy, J.-P.; Francoz, D. Assignment of Canadian Defined Daily Doses and Canadian Defined Course Doses for Quantification of Antimicrobial Usage in Cattle. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, 10, doi:10.3389/fvets.2020.00010.
- 27.** World Health Organization (WHO). Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 6th Revision. 2019, ISBN 978-92-4-151552-8. Available online: <https://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-sixth/en/> (accessed on 13 May 2021).
- 28.** Government of Canada, Health Canada. Categorization of Antimicrobial Drugs Based on Importance in Human Medicine. 2009. Available online: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/antimicrobial-resistance/categorization-antimicrobial-drugs-based-importance-human-medicine.html> (accessed on 13 May 2021).
- 29.** Dohoo, I.; Martin, W.; Stryhn, H. Linear Regression (Chapter 14). In *Veterinary Epidemiologic Research*, 2nd ed.; McPike, S.M., Ed.; VER Inc.: Charlottetown, PE, Canada, 2014; pp. 323–364.
- 30.** Lin, L.I. A Concordance Correlation Coefficient to Evaluate Reproducibility. *Biometrics* **1989**, *45*, 255–268.
- 31.** Lin, L.I. A Note on the Concordance Correlation Coefficient. *Biometrics* **2000**, *56*, 324–325.
- 32.** Landis, J.R.; Koch, G.G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* **1977**, *33*, 159, doi:10.2307/2529310.

- 33.** Bland, J.M.; Altman, D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* **1986**, *1*, 307–310.
- 34.** Dohoo, I.; Martin, W.; Stryhn, H. Screening and Diagnostic Tests (Chapter 5). In *Veterinary Epidemiologic Research*, 2nd ed.; McPike, S.M., Ed.; VER Inc.: Charlottetown, PE, Canada, 2014; pp. 91–134.
- 35.** Dohoo, I.; Martin, W.; Stryhn, H. Model-building strategies (Chapter 15). In *Veterinary Epidemiologic Research*, 2nd ed.; McPike, S.M., Ed.; VER Inc.: Charlottetown, PE, Canada, 2014; pp. 365–394.
- 36.** Rees, G.M.; Barrett, D.C.; Buller, H.; Mills, H.L.; Reyher, K.K. Storage of prescription veterinary medicines on UK dairy farms: A cross-sectional study. *Vet. Rec.* **2019**, *184*, 153, doi:10.1136/vr.105041.
- 37.** Wolff, C.; Espetvedt, M.; Lind, A.K.; Rintakoski, S.; Egenvall, A.; Lindberg, A.; Emanuelson, U. Completeness of the disease recording systems for dairy cows in Denmark, Finland, Norway and Sweden with special reference to clinical mastitis. *BMC Vet. Res.* **2012**, *8*, 1–11, doi:10.1186/1746-6148-8-131.
- 38.** Menéndez González, S.; Steiner, A.; Gassner, B.; Regula, G. Antimicrobial use in Swiss dairy farms: Quantification and evaluation of data quality. *Prev. Vet. Med.* **2010**, *95*, 50–63, doi:10.1016/j.prevetmed.2010.03.004.
- 39.** Krogh, M.A.; Nielsen, C.L.; Sørensen, J.T. Antimicrobial use in organic and conventional dairy herds. *Animal* **2020**, *14*, 2187–2193, doi:10.1017/S1751731120000920.
- 40.** Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance (IACG). Surveillance and Monitoring for Antimicrobial Use and Resistance. 2018. Available online: [http://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG Surveillance and Monitoring for AMU and AMR 110618.pdf](http://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_Surveillance_and_Monitoring_for_AMU_and_AMR_110618.pdf) (accessed on 13 May 2021).
- 41.** World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Organisation for Animal Health (OIE). Monitoring and Evaluation of the Global Action Plan on Antimicrobial Resistance: Framework and Recommended Indicators. 2019.

Available online: <https://www.oie.int/app/uploads/2021/03/en-mande-gap-amr.pdf> (accessed on 13 May 2021).

**42.** Vet-Expert Veterinary Practice Management Software. Available online: <http://www.vet-expert.com/en/home/> (accessed on 13 May 2021).

# Chapitre 6 – Comparison of Quantification Methods to Estimate Farm-Level Usage of Antimicrobials in Medicated Feed in Dairy Farms from Québec, Canada

Hélène Lardé <sup>1,2,3,4</sup>, David Francoz <sup>2,5</sup>, Jean-Philippe Roy <sup>2,5</sup>, Marie Archambault <sup>1,2</sup>, Jonathan Massé <sup>1,2,3</sup>, Marie-Ève Paradis <sup>6</sup> and Simon Dufour <sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Pathology and Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, 3200 Rue Sicotte, Saint-Hyacinthe, QC J2S 2M2, Canada

<sup>2</sup> Regroupement FRQNT Op+lait, 3200 Rue Sicotte, Saint-Hyacinthe, QC J2S 2M2, Canada

<sup>3</sup> Groupe de Recherche en Épidémiologie des Zoonoses et Santé Publique, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, 3200 Rue Sicotte, Saint-Hyacinthe, QC J2S 2M2, Canada

<sup>4</sup> Ross University School of Veterinary Medicine, P.O. Box 334, Basseterre, St. Kitts, West Indies

<sup>5</sup> Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, 3200 Rue Sicotte, Saint-Hyacinthe, QC J2S 2M2, Canada

<sup>6</sup> Association des Médecins Vétérinaires Praticiens du Québec, 1925 rue Girouard Ouest, Saint-Hyacinthe, QC J2S 3A5, Canada

This article was published in *Microorganisms*.

**Citation:** Lardé, H.; Francoz, D.; Roy, J.-P.; Archambault, M.; Massé, J.; Paradis, M.-È.; Dufour, S. Comparison of Quantification Methods to Estimate Farm-Level Usage of Antimicrobials in Medicated Feed in Dairy Farms from Québec, Canada. *Microorganisms* **2021**, *9*, 1834. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091834>

## Abstract

Monitoring antimicrobial usage (**AMU**) in dairy cattle is becoming common in a growing number of countries, with the ultimate goal to improve practices, reduce the development of antimicrobial resistance, and protect human health. However, antimicrobials delivered as feed additives can be missed by some of the quantification methods usually implemented. Our objective was to compare three methods of quantification of in-feed AMU in Québec dairy herds. We recruited 101 dairy producers for one year in the Québec province. Quantities of antimicrobials were calculated by farm from: (1) feed mills invoices (reference method); (2) veterinary prescriptions; and (3) information collected during an in-person interview of each producer. We standardized AMU rates in kilograms per 100 cow-years and compared the reference method to both alternative methods using concordance correlation coefficients and Bland–Altman plots. Antimicrobial usage was well estimated by veterinary prescriptions (concordance correlation coefficient (**CCC**) = **0.66**) or by the approximation using producer’s data (**CCC** = **0.73**) when compared with actual deliveries by feed mills. Users of medically important antimicrobials for human medicine (less than 10% of the farms) were easily identified using veterinary prescriptions. Given that veterinary prescriptions were mostly electronic (90%), this method could be integrated as part of a monitoring system in Québec.

**Keywords:** dairy cattle; medicated feed; feed additive; farm-level; monitoring; veterinary prescription; feed mill; antibiotic; ionophore; medically important antimicrobial

## Introduction

In-feed antimicrobials are given to livestock animals for the prevention or treatment of diseases, and, in some countries, as growth promotors for improvement in feed efficiency and weight gain [1,2]. With the current concern of residues from antimicrobials excreted in the environment and the emergence of antimicrobial resistance related to antimicrobial usage (**AMU**) in production animals, knowing how antimicrobials are used in animal feed is crucial [3].

In 2018, growth promotion claims were removed in Canada from drug labels [4] for medically important antimicrobials (**MIA**) as defined by the World Health Organization [5]. Because coccidiostats (ionophores and others) are not MIA, they were not targeted by this ban and can still be used as growth promoters. For the dairy industry in Canada, only three classes of antimicrobials are found in drug premixes authorized for use in feed: (1) tetracyclines (chlortetracycline, oxytetracycline); (2) ionophores (monensin, lasalocid); and (3) other antimicrobials (decoquinate, amprolium) [1]. Only monensin can be added to the diet of lactating dairy cows, however, the other mentioned antimicrobials can be used for non-lactating dairy animals. As of December 2018 in Canada, all MIA for veterinary use are sold by prescription only [4]. In the Québec province, a veterinary prescription is mandatory not only for MIA, but also for any medication (including coccidiostats) to be added in animal feed (chapter P-10, r. 12-Regulation respecting the terms and conditions for the sale of medications [6]). Therefore, a dairy producer has to obtain a prescription for medicated feed from their veterinarian. The veterinary prescription is then sent to a feed mill in charge of preparing and delivering the medicated feed in accordance with the prescription.

Quantification and monitoring of AMU is challenging [7,8]. In 2020, a study by our research team used feed mill invoices to quantify in-feed AMU in dairy cattle [9]. Results showed that ionophores represented the most commonly used antimicrobial class in Québec dairy farms. Because of this, in-feed usage was also the second most commonly reported route after intramammary usage (quantities reported in number of Canadian de-fined course doses for cattle (**DCDbovCA**)/100 cow-years). As expected, in-feed usage was the most important when quantities were reported in grams/100 cow-years. Monensin was the most frequently used antimicrobial; other antimicrobials (chlortetracycline, oxy-tetracycline, neomycin, sulfamethazine, and lasalocid) have been occasionally identified in feed. Recently, the authors compared different quantification methods to report AMU from products other than animal feed, and they identified veterinary invoices as a promising way to implement a surveillance system in Québec dairies [10]. However, because antimicrobials used in animal feed are usually not sold by veterinarians, veterinary invoices could not be used to report properly in-feed AMU.



Different methods of quantification could be used to report on AMU in medicated feed in dairy farms: (i) quantities sold and delivered by feed mills to dairy farms; (ii) quantities prescribed by veterinarians; and (iii) quantities approximated from information collected directly from dairy producers. The objective of the current paper was to compare the AMU rate estimated from veterinary prescriptions for medicated feed or from in-person interviews of dairy producers to the AMU rate calculated from feed mill invoices and deliveries (reference method) at Québec dairy farms. A secondary objective was to estimate the proportion of farms for which electronic veterinary prescription data would be available. We hypothesized that data obtained directly from veterinarians or producers would correlate well with data from feed mills, and that the coverage of the electronic prescriptions (vs. paper) would allow information to be easily gathered for further applications.

This study is part of a larger study on AMU and AMR in Québec dairy farms [9–11].

## **Materials and Methods**

The Health Research Ethics Committee of the Université de Montréal approved this study (project number 16-163-CERES-D) on January 2017. Throughout the article, we followed the STROBE-Vet statement guidelines [12,13] for reporting (**Table S1**). Medicated feed was defined as any feed for cattle containing an antimicrobial agent (MIA, ionophores, or other anticoccidial drugs).

### **Recruitment of Participants**

We recruited 101 dairy farms (including two organic farms) for one year (2017–2018) in the province of Québec, Canada. Details of the recruitment process are described elsewhere [9]. Briefly, dairy farms were randomly selected in three dairy regions in the province (Centre-du-Québec, Estrie, and Montérégie). The recruitment represented the actual region to province ratio regarding the number of farms: 19, 15, and 10% for Montérégie, Centre-du-Québec, and Estrie, respectively (stratified random sampling). Dairy farms were excluded if: (1) replacement animals were not raised on the farm or some animals were kept in a barn shared with cattle from another farm; (2) a cessation of activity was planned in the coming 12 months; or (3) the farm was already

recruited in a pilot stage for the current project. An in-person interview of each producer was performed between January and March 2018. The producer informed the research team whether they used medicated feed during the study, and if yes, which feed mill(s) delivered medicated feed on the farm, and which animals received the medicated feed. Producers also listed all the veterinary facilities they were working with.

### **Quantification of AMU in Medicated Feed Using Invoices Issued by Feed Mills**

After the end of the project (May 2018), a member of the research team contacted by phone each feed mill listed by the 101 producers to collect all invoices issued during the timeframe of the project (the start and end dates in the project slightly varied from one farm to another).

If several feed mills were identified for a farm, each of them was contacted. The complete label of each medicated feed was collected from feed mills to obtain the precise concentration of active ingredients in the delivered feed. The exact amount of medicated feed sold and delivered in each farm of the project was quantified from invoices (in kilograms or tons of feed). Then, precise antimicrobial quantities (in grams) were calculated by the farm (using the concentration in the feed). Commercial bags come in a standard weight with a stable concentration of active ingredient, whereas custom-made feed is usually sold in bulk, and the concentration of active ingredient in bulk-delivered feed can slightly vary from one delivery to another. For bulk feed, the associated tag containing the exact concentration of active ingredient was collected for each delivery; if a tag was not available, we assumed that the concentration in the feed was stable during the study year, or from one shipment to another.

Intervals between two deliveries for a farm could be variable. We kept for calculations only invoices issued between the start and end dates of the farm in the project. We hypothesized that the quantity of medicated feed already present in the farm at the beginning (not quantified because sold by the feed mill before the start date) would be equivalent to the quantity at the end of the project (sold before the end but used later).

## Quantification of AMU in Medicated Feed Using Veterinary Prescriptions

All veterinary prescriptions for medicated feed were collected for the 101 farms of the project. Electronic prescriptions were downloaded from the main veterinary billing soft-ware programs used by Québec's dairy practitioners (Vet-Expert and Sysvet, Saint-Hyacinthe, QC, Canada). Moreover, for prescriptions not generated in Vet-Expert or Sysvet (hand-written or electronic), a numeric copy was obtained directly from veterinarians listed by each producer as prescribers of medicated feed for the farm. Information kept for analyses were farm ID, animals to be treated (age, weight, and number of animals), treatment duration, and medicated feed information (type and quantity of feed to be medicated, antimicrobial prescribed in the feed, concentration or incorporation rate, prescription issue date and expiry).

We identified three main ways to prescribe an antimicrobial in feed, and thus, three approaches to deduce the quantity of antimicrobials prescribed: (1) prescription of an annual quantity of medicated feed for the farm; (2) prescription of a rate of incorporation of the antimicrobial in complete feed; or (3) prescription of an antimicrobial dose by head and by day for a given period.

Where an annual quantity of medicated feed was prescribed for the farm, the following equation was used to compute the quantity of antimicrobial prescribed:

$$\text{Antimicrobial quantity (g)} = \frac{\text{quantity of medicated feed (tons/year)} * \text{antimicrobial concentration in the medicated feed (g/ton)}}{\text{antimicrobial concentration in the medicated feed (g/ton)}} \quad (1)$$

When a rate of incorporation of the antimicrobial in complete feed was prescribed, a daily dry matter intake of 2% (0.02 kg of dry matter per kg bodyweight) was used irrespective of the characteristics of the animals (age, breed, lactating or not, etc.). This percentage (2%) was based on the one used by the European Medicines Agency (Appendix 4 of [14]) and is commonly used to estimate the average consumption of cattle, even if it is known to vary with individual and environmental factors. The following equation was used to compute the quantity of antimicrobial prescribed:

$$\text{Antimicrobial quantity (g)} = \text{number of animals} * \text{average weight of animals (kg)} * \text{treatment duration (days)} * \text{daily dry matter intake [0.02] (kg/kg-day)} \quad (2)$$

\* number of ppm of antimicrobial to be incorporated in the feed on a 100%  
dry matter basis (mg/kg) /1000

When the quantity of medicated feed was prescribed per animal and per day, the antimicrobial quantity was computed as followed:

$$\text{Antimicrobial quantity (g)} = \text{number of animals} * \text{quantity of medicated feed per animal and per day (kg/day)} * \text{treatment duration (days)} * \text{antimicrobial concentration in the medicated feed (mg/kg) /1000} \quad (3)$$

For incomplete veterinary prescriptions, the type of missing information was collected (quantity of medicated feed prescribed, number or average weight of the animals, or antimicrobial concentration in the feed). To compute an antimicrobial quantity, several assumptions were made depending on the type of medicated feed (milk replacer, calf feed, or supplement). When missing, we assumed that the lower weight of a newborn calf was 40 kg (for calculation of an average weight) and that the average weight of a calf (0–6 month-old), a heifer (6–24 month-old), and a cow (from first calving) was 100 kg, 300 kg, and 650 kg, respectively. Those standard weights were chosen because they were already used previously to assign Canadian defined doses in cattle [15]. When the lactation duration was not indicated, a 305-day lactation was used. For milk replacers (incomplete prescriptions), we assumed that 150 g of powder was used to prepare 1 L of solution (according to feeding directions of most milk replacers). We assumed a daily milk replacer intake of 10% (0.1 L per kg bodyweight). This percentage (10%) was based on the daily water intake percentage used by the European Medicines Agency (Appendix 4 of [14]) and is commonly used to estimate the average milk consumption of dairy calves, even if it is known to vary with individual and environmental factors. Using the antimicrobial concentration in the powder, we computed the quantity of medicated powder prescribed as follows:

$$\text{Quantity of medicated powder (kg)} = \text{number of calves} * \text{average weight of calves (kg)} * \text{treatment duration (days)} * \text{daily milk replacer intake [0.10] (L/kg-day)} * 0.150 \text{ (kg of powder per L of solution)} \quad (4)$$

Then, the antimicrobial quantity (in grams) was computed by multiplying the obtained quantity of medicated powder (in kg) by the prescribed antimicrobial concentration in the milk replacer (in mg/kg) and divided by 1000 mg/g. For calf feed, when the quantity prescribed was missing,

we assumed that 2 kg of medicated feed was prescribed daily per calf (according to feeding instructions of most feeds: 0.5–3.5 kg for calves 0–6 month-old). Finally, for supplements (incomplete prescriptions), we assumed (for any animals on the prescription) a daily intake of 200 mg of monensin or lasalocid per animal and per day (based on commonly used dosages). The goal was to compute a prescribed quantity each time a prescription was identified, using information from the prescription only. Only the number of animals could not be estimated from the prescription when missing. We identified prescriptions with missing number of animals and used the number of animals provided by the producer during the in-person interview.

Annual prescriptions did not necessarily match the project's start and end dates. We collected the prescription that overlapped with the study period. For prescriptions that did not change during the study, we calculated the antimicrobial quantity based on the prescription for one year. For prescriptions that were not renewed during the project, we calculated the antimicrobial quantity prorated to the number of days until the end date of the prescription. For new prescriptions generated during the project, we calculated the anti-microbial quantity prorated to the number of days from the start date of the prescription.

### **Quantification of AMU in Medicated Feed Using Information from the Producer**

We developed a method to approximate the quantities of antimicrobials used annually in medicated feed from information available on the farm. The in-person interview allowed us to collect important data from each producer: usage or not of medicated feed on the farm, and if so, antimicrobial(s) present in each feed, group of animals receiving medicated feed, number of heifers reared annually, and number of cows. Then, using the previously published Canadian defined daily dosage for cattle (**ddd<sub>bovCA</sub>**) of each anti-microbial [15] and the standard weight of each type of animal on a farm, we were able to estimate the quantity of antimicrobials. Specifically, for chlortetracycline, lasalocid, monensin, and oxytetracycline, a daily dosage of 0.66, 0.89, 0.53, and 1.1 mg/kg/day, respectively, was used [15]. For decoquinate, a daily dosage of 0.5 mg/kg/day was used according to the label of Canadian products. Because neomycin sulfate was

combined to oxytetracycline at the same concentration in premixes before December 2018, we decided to use the same daily dosage (1.1 mg/kg/day) for both antimicrobials. The same rule was applied to sulfamethazine, which was always combined to chlortetracycline and was assigned a daily dosage of 0.66 mg/kg/day. We only used three standard animal weights for calculations: 100 kg (calves 0–6 months), 300 kg (heifers 6–24 months), and 650 kg (dairy cows >24 months). The period during which the animals were exposed to medicated feed was estimated in days based on the producers' declaration. The annual quantity of antimicrobials used for each feed was calculated in grams by multiplying the number of animals at risk (number of calves or heifers raised annually, for example) by (1) the number of days medicated feed was distributed (90 days for a 3-month duration, for example), (2) the daily dosage for the antimicrobial used, and (3) the standard weight of animals at risk.

Quantification of AMU in medicated feed from feed mill sales, from veterinary prescriptions, and from producers' interviews were reported as methods **REF** (reference method), **VET**, and **FARM**, respectively.

### **Statistical Analyses**

The proportion of veterinary prescriptions that were in an electronic (vs. paper) format was computed along with its 95% confidence interval (**95% CI**). Then, for each quantification method (REF, VET, and FARM), quantities of antimicrobials (in grams per farm for the study period) were divided by 1000 and standardized by 100 cows to report AMU rates in kilograms of antimicrobials/100 cow-years. The number of cows was obtained from the in-person interview of the 101 producers (total of milking and dry cows at the time of the interview) and assumed to be stable over time.

For each method of quantification, the least square mean AMU rate was estimated by antimicrobial and globally using negative binomial regression models built in SAS software (SAS 9.4 TS Level 1M5, Copyright (c) 2016 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.), with the quantity of antimicrobials (in kilograms) as outcome, the natural logarithm of the number of cow-years of follow up as offset, and without including any fixed predictors. Intercept estimates and their 95%

CI were then back-transformed and multiplied by 100 to report AMU rate and 95% CI in kilograms/100 cow-years. If a problem of dispersion was identified (defined as a Pearson  $\chi^2/\text{degrees of freedom} < 0.80$  or  $> 1.20$ ), then robust variance was used to compute 95% CI.

Lin's concordance correlation coefficients (**CCC**) were then computed using statistical software R (R version 4.1.1 (2021-08-10)—“Kick Things”, Copyright (C) 2021 The R Foundation for Statistical Computing) to compare the total AMU rate obtained from the REF method to the total AMU rate obtained from the VET or FARM method. A value of 1 for the CCC indicates perfect agreement. Values lower than 1 could indicate a location-shift from the equality line (identical slope but different intercept), a scale-shift (different slope between the one obtained using the observed data and the equality line), or a dispersion of observed data around the observed regression line (i.e., the usual Pearson or Spearman coefficients) [16,17]. The CCC thus takes into consideration, not just clustering of observations around the regression line, but also systematic biases (i.e., difference of absolute values obtained by two methods). We applied the scale developed by **Landis and Koch** [18] for the kappa statistic to interpret the strength of agreement based on the CCC value obtained: **almost perfect** (0.81–1.00), **substantial** (0.61–0.80), **moderate** (0.41–0.60), **fair** (0.21–0.40), and **slight** (0.00–0.20). Bland–Altman diagrams were plotted using R statistical software (package ‘**ggplot2**’ version 3.3.5) to visualize the 95% limits of agreement and mean differences (biases) between total AMU rates obtained from method REF vs. from method VET or FARM [19,20]. Mean differences were reported with the 95% limits of agreement by antimicrobial, by category (MIA or non-MIA), and in general (package ‘**epiR**’ version 2.0.33).

For each quantification method, the analyses were repeated using the DCDbovCA unit instead of kilograms. The AMU rates were estimated in DCDbovCA/100 cow-years and the CCC and mean differences (Bland–Altman) were calculated as described for the AMU rates in kilograms/100 cow-years. Results from analyses using the DCDbovCA unit are presented in **Appendix A**.

## Results

### Descriptive Data for the Reference Method REF

Quantification of AMU from feed mill invoices has been previously described [9], except for the usage of decoquinatate (not reported previously because not listed by the WHO or Health Canada). A total of **73%** of dairy farms (74/101) had at least one medicated feed sold and delivered by one of the 31 feed mills identified during the timeframe of the project (including 13 farms that only used decoquinatate in medicated feed). In terms of number of different antimicrobials delivered, 27% (27), 50% (51), and 21% (21) of farms used no antimicrobial, one antimicrobial, and two different antimicrobials in feed, respectively; only two farms used three and five antimicrobials, respectively. Out of 137 different medicated feeds delivered by feed mills to the 74 farms, 133 contained only one antimicrobial: monensin (100 feeds), decoquinatate (30), oxytetracycline (two), or lasalocid (one). Two feeds contained two antimicrobials: combined chlortetracycline and monensin (one farm, feed for calves), and combined oxytetracycline and neomycin (one farm, milk replacer). Two feeds contained three antimicrobials: combined lasalocid, chlortetracycline, and sulfamethazine (one farm, supplement for calves), and combined monensin, chlortetracycline, and sulfamethazine (one farm, feed for calves). Among the 74 farms that purchased medicated feed from feed mills, 43% (32), 34% (25), 18% (13), and 5% (four) used 1, 2, 3, and 4 different medicated feeds, respectively. Most delivered medicated feeds were dedicated to calves **0–6 months** (102/137; **74%**), followed by feeds for cows (lactating or dry) aged 24 months or older (23/137; 17%), and then by feed for heifers 6–24 months (12/137; 9%). Only 4% (6/137) of medicated feed contained at least one MIA, and were delivered by feed mills to **5%** (5/101) of the farms (including one farm that used two different feeds containing MIA): milk replacer containing oxytetracycline alone (two farms) or combined with neomycin (one farm), and feed for calves containing chlortetracycline alone (one farm) or combined with sulfamethazine (two farms).



## Descriptive Data for the Alternative Method VET

Forty-eight different veterinarians (from 25 veterinary facilities) prescribed at least one medicated feed during the timeframe of the project, for **74%** of the farms (75/101). A median of one prescription for medicated feed was obtained by farm (mean of 1.5 prescriptions/farm, range 0–5). Out of 152 veterinary prescriptions, only 10% (15/152) were handwritten, whereas **90%** (137/152) were **electronic**. Among electronic prescriptions, 52% (71/137) originated from Vet-Expert software, 27% (37/137) from Sysvet software, and 21% (29/137) were computer-generated by the veterinarian. Twenty prescriptions (13%; 20/152) could not be associated with any purchase of medicated feed from a feed mill. For 11 of them, no purchase at all could be found, and for nine prescriptions, a direct purchase of the premix from the veterinarian could be associated. For the 11 prescriptions with no purchase at all (nine for monensin, one for decoquinatate, and one for lasalocid), the producer stopped using the medicated feed prescribed while the prescription was still in effect during the project. For the nine prescriptions with a purchase directly from the veterinarian, two were for a product containing decoquinatate, five for a product containing a combination of chlortetracycline and sulfamethazine, one for a compound containing sulfadiazine and trimethoprim, and one was for a compound containing sulfadiazine, trimethoprim, neomycin, benzylpenicillin, and streptomycin. Five products (5/137; **3.6%**) were delivered by feed mills without any veterinary prescription associated: one total mixed ration for calves containing 19.14 mg/kg monensin (only a prescription for complete feed for calves containing 40 mg/kg monensin was identified, but both products were delivered to the farm), one complete feed for calves containing 40 mg/kg monensin (limited purchases; only a prescription for decoquinatate was identified for the farm), one complete feed for calves containing 50 mg/kg monensin (limited purchases; only a prescription for decoquinatate was identified for the farm), one complete feed for calves containing 50 mg/kg decoquinatate (expired prescription for the duration of the project), and one milk replacer containing both 389 mg/kg oxytetracycline and 389 mg/kg neomycin sulfate (we found out that a prescription for another farm outside of the project was used for one of the participating farms). Eight percent (12/152) of prescribed medicated feed contained at least one MIA, and were aimed at **9%** (9/101) of the farms (including six farms with one feed prescribed, and three farms with two feeds prescribed): oxytetracycline

(two farms), chlortetracycline alone (one farm) or combined with sulfamethazine (seven farms), combined trimethoprim and sulfadiazine (one farm), combined trimethoprim, sulfadiazine, neomycin, benzylpenicillin, and streptomycin (one farm). In six prescriptions, the concentration of the antimicrobial to be introduced in the feed was missing. In 29 prescriptions, the antimicrobial concentration in the medicated feed delivered by feed mills was different from the concentration prescribed by the veterinarian. In 52% of the cases, the error in the concentration prescribed was due to a change in the concentration of monensin and decoquinate in all commercial products of one company in 2017 (the concentration changed in medicated feed for calves from 22.4 to 50 g of monensin per ton, and in milk replacer from 50.16 to 25 g of decoquinate per ton).

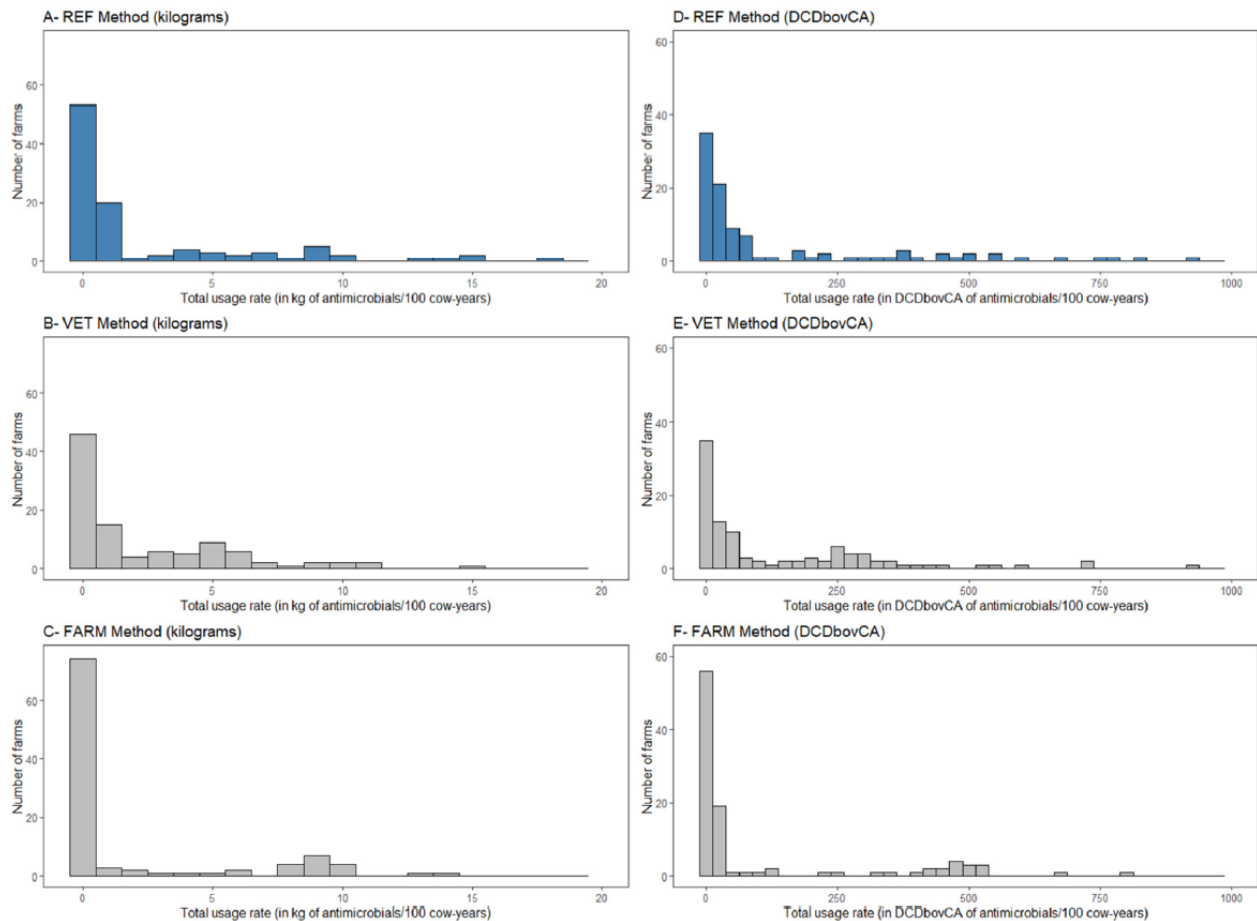
Equations (1), (2), (3), and (4) were used 59%, 15%, 25%, and 1% of the time for calculation of the prescribed quantity of antimicrobial. For 18% (30/167) of the antimicrobials prescribed, at least one form of information was missing from the prescription (age or weight of animals, concentration prescribed, or the number of animals), and an assumption had to be made to deduce an antimicrobial quantity. More importantly, for 13% (22/167) of antimicrobials prescribed (14% (22/157) of veterinary prescriptions), the number of animals to be treated was not indicated and this information was instead obtained from the interview with the producer (in order to avoid missing data for comparisons between methods of quantification). Thus, **14%** (22/157) of all prescriptions did not contain enough information to directly compute the antimicrobial quantity from prescription data.

### **Descriptive Data for the Alternative Method FARM**

Quantities calculated from the answers of producers to in-person interviews revealed 123 different medicated feeds. A total of **73%** (74/101) producers told us that they used antimicrobials in feed. Only **5%** (5/101) declared using MIA in feed (same five farms as the one identified by the reference method). Among these five producers, two reported using MIA temporarily for an outbreak of diarrhea and pneumonia in calves ( $n = 1$ ) or for an outbreak of diarrhea in calves ( $n = 1$ ).

## Comparisons between Methods of Quantification

One quarter of the farms (25/101) had no invoice from feed mills, no veterinary prescription, and no medicated feed declared in their in-person interview. For **75%** of the farms (76/101), at least one quantity was reported by one of the three quantification methods (REF, VET, or FARM). The distribution of total usage rates using methods REF, VET, or FARM was similarly right-skewed, as illustrated in **Figures 12A–C** (distributions in kg of antimicrobials/100 cow-years) and **12D–1F** (distributions in DCDbovCA/100 cow-years).



**Histograms (A,B,C):** Distribution of total usage rates of antimicrobials in feed in kg/100 cow-years for REF method (A), VET method (B), and FARM method (C); **Histograms (D,E,F):** Distribution of total usage rates of antimicrobials in feed in DCDbovCA/100 cow-years for REF method (D), VET method (E), and FARM method (F).

**Figure 12.** – Distribution of total usage rates of antimicrobials in feed (in kg/100 cow-years and in DCDbovCA/100 cow-years) calculated for 101 dairy farms from Québec, Canada, using three

quantification methods: invoices from feed mills (REF method), veterinary prescriptions (VET method), and in-person interviews of dairy producers (FARM method).

Proportions of dairy producers using medicated feed, and estimates of usage rates using each of the three methods are presented by antimicrobial, by category (MIA or non-MIA), and in general in **Tableau 12**. Regardless of the method used, the most importantly reported antimicrobial in feed was **monensin**, followed by **decoquinat**. The REF method estimated a numerically higher total usage rate than the VET and FARM methods, but this finding was not statistically significant.

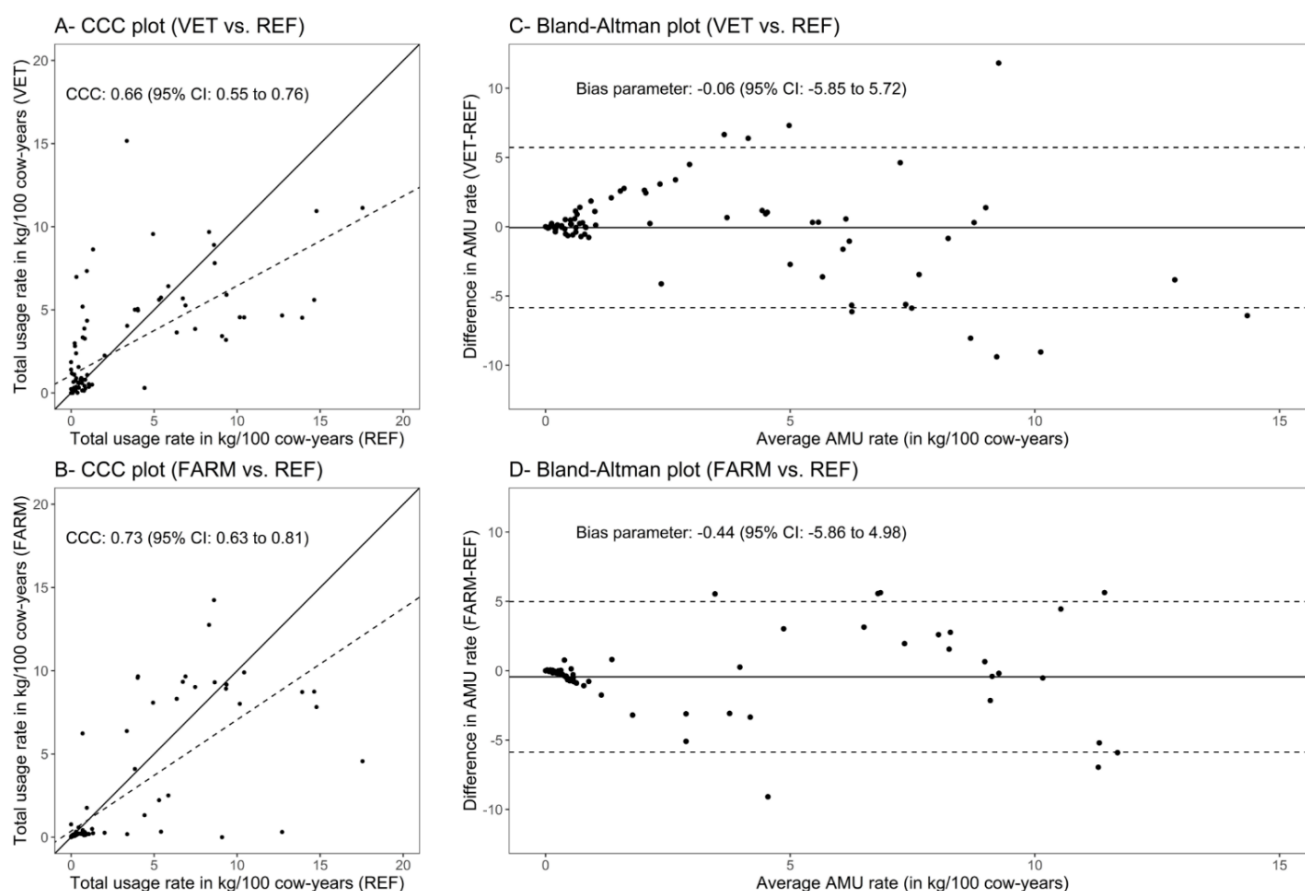
Antimicrobial Agent(s)	REF Method		VET Method		FARM Method	
	% of users (95% CI)	Estimated Rate (95% CI)	% of Users (95% CI)	Estimated Rate (95% CI)	% of Users (95% CI)	Estimated Rate (95% CI)
Monensin	59 (49, 69)	2.24 (1.56, 3.20)	58 (48, 68)	1.90 (1.43, 2.52)	56 (46, 66)	1.89 (1.30, 2.73)
Lasalocid	2 (0, 7)	0.04 (0.01, 0.22)	3 (1, 8)	0.13 (0.03, 0.50)	2 (0, 7)	0.10 (0.01, 0.65)
Decoquinat	28 (19, 38)	0.13 (0.08, 0.19)	29 (20, 39)	0.20 (0.11, 0.34)	27 (18, 36)	0.04 (0.03, 0.06)
Chlortetracycline <sup>1</sup>	3 (1, 8)	0.04 (0.01, 0.14)	7 (3, 14)	0.07 (0.02, 0.20)	3 (1, 8)	0.01 (0.00, 0.03)
Oxytetracycline <sup>1</sup>	3 (1, 8)	0.02 (0.01, 0.07)	2 (0, 7)	0.08 (0.02, 0.35)	3 (1, 8)	0.00 (0.00, 0.01)
Neomycin sulfate <sup>1</sup>	1 (0, 5)	0.00 (0.00, 0.02)	1 (0, 5)	0.02 (0.00, 0.12)	1 (0, 5)	0.00 (0.00, 0.02)
Streptomycin sulfate <sup>1</sup>	0 (0, 4)	0.00 (NA)	1 (0, 5)	0.00 (0.00, 0.00)	0 (0, 4)	0.00 (NA)
Benzylpenicillin <sup>1</sup>	0 (0, 4)	0.00 (NA)	1 (0, 5)	0.00 (0.00, 0.00)	0 (0, 4)	0.00 (NA)
Sulfadiazine <sup>1</sup>	0 (0, 4)	0.00 (NA)	1 (0, 5)	0.01 (0.00, 0.07)	0 (0, 4)	0.00 (NA)
Sulfamethazine <sup>1</sup>	2 (0, 7)	0.03 (0.01, 0.15)	7 (3, 14)	0.07 (0.02, 0.20)	2 (0, 7)	0.01 (0.00, 0.03)
Trimethoprim <sup>1</sup>	0 (0, 4)	0.00 (NA)	1 (0, 5)	0.00 (0.00, 0.01)	0 (0, 4)	0.00 (NA)
Total, non-MIA	73 (64, 82)	2.42 (1.78, 3.30)	74 (65, 82)	2.25 (1.73, 2.92)	72 (62, 81)	2.04 (1.42, 2.94)
Total, MIA	5 (2, 11)	0.09 (0.02, 0.39)	9 (4, 16)	0.22 (0.10, 0.49)	5 (2, 11)	0.04 (0.01, 0.16)
<b>Total</b>	<b>73 (64, 82)</b>	<b>2.50 (1.84, 3.39)</b>	<b>74 (65, 82)</b>	<b>2.46 (1.90, 3.18)</b>	<b>73 (64, 82)</b>	<b>2.06 (1.44, 2.96)</b>

<sup>1</sup> Medically important antimicrobials (MIA) according to the World Health Organization [5]. **95% CI** = 95% confidence interval; **NA** = not applicable.

**Tableau 12.** – Proportion of farms (with 95% confidence interval, 95% CI) using antimicrobials in feed, and estimates of usage rate in kilograms per 100 cow-years (with 95% CI) by antimicrobial, by category (medically important antimicrobials, MIA, or non-MIA) and totally, estimated using negative binomial regression models applied to three quantification methods in 101 dairy farms from Québec, Canada: invoices from feed mills (REF method), veterinary prescriptions (VET method), and in-person interviews of dairy producers (FARM method).

Agreement between the REF method and VET or FARM method is depicted for the total usage rate in **Figure 13A,B** (CCC plots), and in **Figure 13C,D** (Bland–Altman plots). When comparing VET

to REF, the regression line was strongly affected by values from 10 farms, for which veterinary prescriptions were observed, but with no (or a substantially lower) corresponding feed mill sale. When refitting the models without these 10 farms (farms with a total AMU rate greater than 2.5 kg/100 cow-years with the VET method and lower than 2.5 kg/100 cow-years with the REF method), a CCC of 0.73 (95% CI: 0.63 to 0.81) was obtained, instead of 0.66 (95%CI: 0.55, 0.76) when no farm was excluded from calculations.



(A) Concordance plot between REF and VET methods; (B) Concordance plot between REF and FARM methods; (C) Bland–Altman plot between REF and VET methods; (D) Bland–Altman plot between REF and FARM methods. For the concordance plots, the solid line represents the line of perfect concordance; the dashed line represents the reduced major axis. For the Bland–Altman plots, the solid line represents the mean difference (estimated bias); dashed lines represent the 95% limits of agreement. AMU = Antimicrobial Usage; CCC = Concordance Correlation Coefficient.

**Figure 13.** – Concordance Correlation Coefficient plots showing strength of association for quantification of total usage rate of antimicrobials (in kilograms /100 cow-years) between the reference method REF and methods VET or FARM. Bland–Altman plots showing

agreement in quantification of total usage rate of antimicrobials (in kilograms /100 cow-years) between the reference method REF and methods VET or FARM.

Agreement between methods is presented by antimicrobial, by category (MIA or non-MIA), and in general in **Tableau 13**. For the total AMU rate in feed, a substantial agreement was observed between REF and VET methods (CCC = **0.66**; CI 95%: 0.55, 0.76), and between REF and FARM methods (CCC = **0.73**; CI 95%: 0.63, 0.81). Alternative quantification methods VET and FARM quantified a total usage rate of 0.06 and 0.44 kg antimicrobials/100 cow-years lower than the REF method, but this difference was clinically small and not statistically significant. Between VET and REF methods, a substantial agreement (between 0.61 and 0.80) was identified for monensin, chlortetracycline, and sulfamethazine, a moderate agreement (between 0.41 and 0.60) for decoquinatate, and a fair agreement (between 0.21 and 0.40) for lasalocid and oxytetracycline. Between the FARM and REF methods, a substantial agreement was identified for monensin, lasalocid, and neomycin, and a moderate agreement for decoquinatate, chlortetracycline, and sulfamethazine. Other antimicrobials only showed a slight (between 0.00 and 0.21) agreement or were not evaluated by the CCC (no user according to one of the two methods compared). For the total of non-MIA, a substantial agreement was found between each alternative method (VET or FARM) and the reference method (REF). For the total of MIA, only a moderate agreement was found between each alternative method (VET or FARM) and the reference method (REF).

Antimicrobial Agent(s)	REF vs. VET		REF vs. FARM	
	CCC (95% CI)	Mean Difference (95% Limits of Agreement)	CCC (95% CI)	Mean Difference (95% Limits of Agreement)
Monensin	0.68 (0.57, 0.76)	-0.36 (-5.69, 4.98)	0.72 (0.61, 0.80)	-0.37 (-5.86, 5.13)
Lasalocid	0.37 (0.27, 0.47)	0.09 (-1.39, 1.57)	0.66 (0.65, 0.67)	0.06 (-1.08, 1.20)
Decoquinat	0.41 (0.29, 0.52)	0.07 (-0.91, 1.05)	0.43 (0.38, 0.49)	-0.08 (-0.50, 0.33)
Chlortetracycline <sup>1</sup>	0.73 (0.63, 0.81)	0.03 (-0.30, 0.35)	0.54 (0.50, 0.57)	-0.01 (-0.29, 0.26)
Oxytetracycline <sup>1</sup>	0.38 (0.31, 0.44)	0.06 (-0.90, 1.02)	0.20 (0.17, 0.22)	-0.02 (-0.31, 0.27)
Neomycin sulfate <sup>1</sup>	0.00 (-0.08, 0.07)	0.01 (-0.28, 0.30)	0.70 (0.69, 0.71)	0.00 (-0.04, 0.03)
Streptomycin sulfate <sup>1</sup>	<sup>2</sup>	0.00 (-0.01, 0.01)	<sup>2</sup>	0.00 (0.00, 0.00)
Benzylpenicillin <sup>1</sup>	<sup>2</sup>	0.00 (0.00, 0.00)	<sup>2</sup>	0.00 (0.00, 0.00)
Sulfadiazine <sup>1</sup>	<sup>2</sup>	0.01 (-0.14, 0.16)	<sup>2</sup>	0.01 (-0.14, 0.16)
Sulfamethazine <sup>1</sup>	0.73 (0.62, 0.80)	0.03 (-0.28, 0.33)	0.52 (0.51, 0.54)	0.00 (0.00, 0.00)
Trimethoprim <sup>1</sup>	<sup>2</sup>	0.00 (-0.02, 0.03)	<sup>2</sup>	0.00 (0.00, 0.00)
Total, non-MIA	0.63 (0.50, 0.73)	-0.19 (-6.07, 5.68)	0.71 (0.59, 0.79)	-0.39 (-6.01, 5.23)
Total, MIA	0.51 (0.38, 0.62)	0.13 (-1.13, 1.40)	0.51 (0.48, 0.54)	-0.05 (-0.73, 0.63)
<b>Total</b>	<b>0.66 (0.55, 0.76)</b>	<b>-0.06 (-5.85, 5.72)</b>	<b>0.73 (0.63, 0.81)</b>	<b>-0.44 (-5.86, 4.98)</b>

<sup>1</sup> Medically important antimicrobials (MIA) according to the World Health Organization [5].

<sup>2</sup> Antimicrobials for which both methods perfectly agreed and reported a usage of 0 kg/100 cow-years for all farms. In this case, a CCC could not be computed.

95% CI = 95% confidence interval; CCC = Concordance Correlation Coefficient.

**Tableau 13.** – Concordance correlation coefficients and their 95% confidence interval, and mean differences and their 95% limits of agreement, to report agreement for quantification of usage rate of antimicrobials in feed (in kilograms/100 cow-years) between quantification using feed mill invoices (reference method REF) and quantification using veterinary prescriptions (VET method) or in-person interviews of dairy producers (FARM method) by antimicrobial, category (medically important antimicrobials, MIA, or non-MIA), and totally from a sample of 101 dairy farms from Québec, Canada.

## Discussion

To our knowledge, this original study was the first to examine and compare different ways to quantify AMU in medicated feed of dairy cattle. Other authors have reported AMU in dairy cattle feed as a percentage of users, for example, 18.6% of producers used medicated milk replacers in Pennsylvania [21], 25.3% of producers of the United States used monensin in weaned calves on conventional farms (vs. 0% on organic farms) [22], and 4% of cow-calf herds used MIA in feed in

Western Canadian cow-calf herds [23]. Special characteristics of medicated feed in comparison to other routes of administration are that (1) a group of animals with common characteristics receives the medication for an extended period that could vary from one herd to another, and (2) the exact dose received per day and per individual is imprecise (the medication is incorporated to the feed for an average individual and based on an average consumption). Calculation of standardized doses for antimicrobials administered in animal feed is therefore a challenge, but has already been achieved to report AMU in dairy cattle in a number of Canadian defined course doses for cattle (**DCDbovCA**)/100 cow-day [9] and in beef feedlots in a number of animal daily doses (**nADD**)/100,000 cattle in placement cohort [24]. Results are not easily grasped using standardized doses for medicated feed, and authors in the study on beef feedlots also reported quantities in total grams of antimicrobial drug (**gAMD**)/100,000 cattle in placement cohort [24].

In the present study, we decided to report quantities primarily in kilograms of antimicrobials per 100 cow-year (the results in DCDbovCA per 100 cow-years are available in **Appendix A**). Reporting AMU from medicated feed in a net mass of antimicrobials instead of using defined doses should ease comparisons with other studies as no consensus currently exists on how defined doses are assigned for antimicrobials found in premixes in dairy cattle. Converting a mass (in kilograms) of antimicrobials into a number of defined daily (or course) doses is easily performed by dividing the mass by the chosen defined dose. An average of **2.5 kg** antimicrobials or **132 DCDbovCA** (method REF) was used annually in feed in a standard 100-cow Québec dairy farm. When using the unit “mg/PCU” developed by the European Medicines Agency (with the standard weight of 425 kg for a living dairy cow) [25], we found a median of **10.2 mg/PCU** (REF method), **15.5 mg/PCU** (VET method), or **4.4 mg/PCU** (FARM method). From previous data on the same sample of 101 dairy farms [9], we calculated a median of 29.7 mg/PCU for the overall AMU of other routes of administration (all routes apart from in-feed usage). Combined results (mg/PCU from in-feed usage and other routes of administration) for Québec dairy farms were similar to the findings of a larger study carried out in 2017 in 41 countries [26]. In this study, authors collected antimicrobial sales data for chicken, cattle, and pig systems and identified that pigs used 193 mg/PCU, chickens 68 g/PCU, and cattle 42 mg/PCU of antimicrobials on average.



We showed that quantification of AMU in medicated feed was feasible using veterinary prescriptions and found a substantial agreement with the quantification using feed mill invoices. Veterinary prescriptions identified a higher proportion of farms using MIA in feed in comparison with feed mill invoices (9% vs. 5%). The reason could be that MIA were prescribed and sold at the same time by the veterinarian to treat an outbreak of diseases, temporarily. However, the proportion of dairy farms using MIA in feed was low regardless of the method used, and questioned the necessity of surveillance of medicated feed in Québec dairy farms.

Collecting data directly from dairy producers showed a substantial agreement with feed mill invoices. The type of medicated feed used on a given farm seemed to be quite stable over time, which could facilitate the collection of information (once a year, for example). Only a few producers (7/101) changed from one feed to another during the timeframe of the study: cessation of the usage of antimicrobials for the benefit of essential oils and spice extracts as feed additives for lactating cows, or shift from decoquinatate to monensin (or inversely) for calves, as examples. Alternatives to antimicrobials as feed additives in dairy cattle is increasingly sought, and essential oils are promising candidates: some suggested improvement in feed efficiency after weaning compared to monensin [27], or a positive impact on milk yield, milk composition, and feed efficiency in lactating cows [28].

Both reference and alternative quantification methods had limitations. Regarding invoices obtained from feed mills, information can be imprecise, especially for bulk feed that was delivered six to 12 times a year. Feed mills consist of numerous private companies in Québec, and owners were sometimes reluctant to share the incorporation rate of active ingredients in custom-made feed (or did not always keep track of previous preparations; we had to assume that the incorporation rate did not drastically change from one preparation to another). Collecting invoices from feed mills was a long and tedious process that depended on the transparency and willingness of millers to share data. In addition, the number of invoices could be important to analyze for some farms (one invoice every two weeks, containing not only information on medicated feed), and data were not homogenous from one feed mill to another (different software and ways of invoicing).

Regarding veterinary prescriptions, collecting data was easily performed (90% of data being electronic, and veterinarians were inclined to share information), but time-consuming, especially for prescriptions not generated in Vet-Expert or Sysvet. Missing data in the prescriptions were the main limitations of the method (for 14% of prescriptions, the estimation of the quantity prescribed could not have been feasible without collecting information on the number of animals in the farm, directly from the producer). Some information was also incorrectly completed in prescriptions. The number of animals was sometimes recorded as the total number of calves or heifers raised on the farm per year or the average number of calves or heifers at a given time on the farm (for example, 30 or three animals on the prescription, for the same size of herd). The duration of treatment on the prescription was often mistaken for the period of validity of the prescription (duration of 365 days instead of four months, for example, if prescribed for calves aged two to six months). Veterinarians were rarely identified as sellers of premixes. This information was deemed important because without any conflicts of interest, veterinarians could be more willing to share their prescriptions (unbundling of prescription and sale of antimicrobials for medicated feed). Our results showed that prescriptions could miss 3.6% of medicated feed actually delivered to farms: in some cases, the prescription had expired or the medicated feed delivered was a small quantity (maybe for animals other than dairy cattle on the farm). One product only raised questioning (milk replacer containing MIA found on feed mills invoices for a given farm, with a prescription identified for a neighboring farm). This practice is illegal, but was an isolated occurrence in the project.

In Québec province specifically, because most veterinary practitioners use the same software for their accounting (Vet-Expert mainly and, to a lesser extent, Sysvet), most veterinary prescriptions were expected to be in an electronic, standardized format, and, for Vet-Expert software, centralized in a server. This database could, therefore, be used for 'one-stop' shopping of data on AMU in medicated feed in dairy farms, in addition to the other more common administration routes (already described in [10]).

Finally, gathering annual answers to surveys from every producer of the province may be a valuable way to obtain data on in-feed AMU in dairies. The method we used to estimate quantities of in-feed antimicrobials from questioning every producer of the project was based on

approximations (weight of animals, average daily dosage for each antimicrobial, average number of animals raised on the farm annually) and did not allow us to obtain precise quantities, but correlated well with the reference method. The FARM method was deemed good for periodic quantification of in-feed AMU.

In our study, antimicrobial agents identified in medicated feed were mainly monensin and decoquinatate (59% and 28% of users, respectively). In comparison, a similar proportion of users was found in Australian feedlots for monensin (61% of respondents), but higher proportions were identified for MIA (20%, 4%, and 15% of users for virginiamycin, tylosin, and tetracyclines) [29]. In a study on 36 beef feedlots in Western Canada, 97% of cattle were exposed to MIA in feed (mainly chlortetracycline) [23]. In intensive livestock operations, cattle have a higher infection pressure (higher density of animals from different origin, grain-based diet, rapid growth), and this could explain the preventive use of antimicrobials (prevention of liver abscesses, respiratory diseases, pink eye, foot rot, etc.). In a study on American conventional dairy farms (2000–2001 data), 17% reported using MIA in the feed, but only 4% continuously [22].

Ionophores are a class of compounds regarded as feed additive, Category IV (antimicrobial agents of low importance not used in human medicine) in Canada [30], and non-MIA [5], that exhibit both antimicrobial and anticoccidial activity. A recent study showed that monensin could be concentrated in surface water adjacent to cattle grazing areas [31]. Cross-resistance between different ionophores was reported [32], but cross-resistance between ionophores and other classes of antimicrobials were infrequently identified. However, recent findings showed that narasin and vancomycin resistance could be physically linked on transferrable plasmids in *Enterococcus faecium* [33]. A study also suggests that some ionophores (narasin, maduramicin, and salinomycin) could contribute to the persistence of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in poultry livestock [34]. However, research on mechanisms of resistance to ionophores, and co-selection of resistance for MIA is still in its infancy. A study on the bovine gut microbiome and antibiotic resistome did not show any correlation between the presence of antimicrobial resistance genes in the gut microbiota and the use of monensin and tylosin as feed additives [35]. Because ionophores are not used in human medicine, and co-selection of resistance is still

infrequent and not completely understood, ionophores are currently of little concern for human medicine.

## Conclusions

A substantial agreement was found between the method using veterinary prescriptions and the reference method using feed mill deliveries to quantify in-feed AMU in Québec dairy farms. A similar agreement was calculated between the method using answers of producers to an in-person interview and demographic data (herd size, number of cattle per age group) and the reference method. These key findings are essential to plan the development of a monitoring system, as existing systems frequently miss data on in-feed usage. In Québec province, using veterinary invoices, for example, without including data on prescriptions for medicated feed, could lead to an important underestimation of the quantities used in dairy farms through animal feed.

We showed that coccidiostats are the most commonly used antimicrobials in feed. The current usage of MIA in feed on Québec dairy farms appears to be extremely low, and was never identified for lactating or dry cows. Only monensin was identified as a feed additive for lactating cows. Thus, improving monitoring of antimicrobials in medicated feed will probably make little or no difference when estimating only the general usage of MIA in a population of dairy farms.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/microorganisms9091834/s1>, **Table S1:** The STROBE-Vet Statement Checklist.

**Author Contributions:** Conceptualization, All co-authors; Methodology, H.L., D.F., J.-P.R. and S.D.; Formal analysis, H.L., D.F. and S.D.; Investigation, H.L. and J.M.; Data curation, H.L., D.F. and M.-È.P.; Writing—original draft preparation, H.L.; Writing—review and editing, All co-authors; Supervision, D.F. and S.D.; Project administration, H.L. and D.F.; Funding acquisition, D.F., J.-P.R., M.A. and S.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by a grant from the Agri-Food Innov'Action Program, a program resulting from the “Growing Forward 2” agreement between the MAPAQ and Agri-Food Canada (Project IA 115330 to D.F., collaborators S.D., M.A., J.-P.R., M.-È.P., Soulyvane Nguon, and Vincent Wellemans). Moreover, the first author was supported during that work by scholarships from the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) (Alexander Graham Bell Canada Graduate Scholarships – Doctoral Program CGSD2 – 518906 – 2018), from the “CREATE in Milk Quality Program” of the NSERC, and from the “Fonds de Recherche du Québec – Nature et Technologies” (FRQNT) “Op+lait Regroupement pour un lait de qualité optimale”.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Health Research Ethics Committee of the Université de Montréal (certificate number 16-163-CERES-D, approved on 11 January 2017).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Restrictions apply to the availability of these data. Some information (veterinary prescriptions) was obtained from third party partners and may be available from the author with the permission of these partners.

**Acknowledgments:** We thank all participating dairy producers for their involvement and participation in this project, their veterinarians for their willingness to help in collecting data, and the feed mills that kindly accepted to share invoices and answer questions. The authors thank Dr. Younès Chorfi, professor in animal nutrition at the Faculty of veterinary medicine of the Université de Montréal for his availability, kindness, and valuable input concerning the equations used in this manuscript.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Appendix A

In order to estimate the antimicrobial usage rate in feed in a number of Canadian defined course doses (DCDbovCA) per 100 cow-years (instead of kilograms per 100 cow-years), the DCDbovCA value of each antimicrobial identified in feed had to be determined. One DCDbovCA represents the quantity of antimicrobials (in grams) required to complete a treatment course for an average animal (standardized weight). The DCDbovCA is an arbitrary assigned value expressed in grams per animal per course. In this study, four antimicrobials (chlortetracycline, lasalocid, monensin, and oxytetracycline) had a DCDbovCA value assigned previously for usage in medicated premixes [15]. For benzylpenicillin, neomycin sulfate, streptomycin sulfate, and sulfamethazine (no DCDbovCA value reported for usage in medicated premixes), we used the DCDbovCA value assigned for those antimicrobials when used (combined) in oral products other than medicated premixes [15]. For decoquinatate (no DCDbovCA value reported previously), we assigned a DCDbovCA value according to the label of products containing decoquinatate in Canada. Using a standard weight of 300 kg (products formulated for non-ruminating and ruminating calves and cattle) and a standard period of treatment of 90 days (same arbitrary rules as the ones used for assignment of DCDbovCA values for other antimicrobials), a DCDbovCA value of 13.5 g per animal per course was calculated. For the combination of trimethoprim and sulfadiazine, it was impossible to assign a DCDbovCA value because the combination was not identified in any product (whatever the route of administration) labeled for cattle in Canada. The estimated usage rates are presented in **Tableau 14** by antimicrobial agent, category (MIA or non-MIA), and for the total AMU in feed, in DCDbovCA per 100 cow-year. The same indicator (DCDbovCA per 100 cow-years) was used in previous studies to present the estimated rates of antimicrobial usage in products other than medicated feed from the same sample of 101 Québec dairy farms [9,10].

The estimated AMU rate in feed from the FARM method was statistically lower than the estimated rate from the REF method for decoquinatate, and statistically lower than the estimated rate from the VET method for decoquinatate, oxytetracycline, and total MIA.

Antimicrobial Agent(s)	DCDbovCA (g per animal per course)	REF Method	VET Method	FARM Method
		Estimated Rate (95% CI)	Estimated Rate (95% CI)	Estimated Rate (95% CI)
Monensin	18.77	115 (81, 163)	96 (72, 128)	95 (66, 138)
Lasalocid	23.94	1 (0, 10)	5 (1, 21)	4 (1, 27)
Decoquinate	13.5 <sup>2</sup>	9 (6, 14)	14 (8, 26)	3 (2, 5)
Chlortetracycline <sup>1</sup>	8.10	3 (1, 14)	6 (2, 16)	1 (0, 4)
Oxytetracycline <sup>1</sup>	8.33	3 (1, 11)	10 (2, 40)	0 (0, 1)
Neomycin sulfate <sup>1</sup>	5.11 <sup>3</sup>	1 (0, 4)	3 (0, 19)	0 (0, 2)
Streptomycin sulfate <sup>1</sup>	6.81 <sup>3</sup>	0.00 (NA)	0 (0, 1)	0.00 (NA)
Benzylpenicillin <sup>1</sup>	1.32 <sup>3</sup>	0.00 (NA)	0 (0, 1)	0.00 (NA)
Sulfamethazine <sup>1</sup>	44.35 <sup>3</sup>	0 (0, 3)	1 (0, 3)	0 (0, 1)
Combined trimethoprim and sulfadiazine <sup>1</sup>	None <sup>4</sup>	NE	NE	NE
Total, non-MIA	NA	125 (91, 172)	116 (90, 149)	102 (72, 145)
Total, MIA	NA	7 (2, 22)	20 (9, 45)	2 (1, 7)
<b>Total</b>	<b>NA</b>	<b>132 (96, 180)</b>	<b>135 (104, 176)</b>	<b>104 (74, 148)</b>

<sup>1</sup> Medically important antimicrobials (**MIA**) according to the World Health Organization [5].

<sup>2</sup> DCDbovCA not reported previously but determined according to the label of Canadian products containing decoquinate.

<sup>3</sup> DCDbovCA of antimicrobial agents used in oral products other than medicated premixes (no DCDbovCA assigned for usage in medicated premixes).

<sup>4</sup> No product labeled in Canada for usage in cattle containing the combination of trimethoprim and sulfadiazine.

**95% CI** = 95% confidence interval; **DCDbovCA** = Canadian defined course doses for cattle; **NA** = not applicable (no user according to this method); **NE** = no estimate (no DCDbovCA value).

**Tableau 14.** – Estimates of usage rate in DCDbovCA per 100 cow-years (with 95% confidence interval) by antimicrobial, category (medically important antimicrobials, MIA, or non-MIA), and totally, estimated using negative binomial regression models applied to three quantification methods in 101 dairy farms from Québec, Canada: invoices from feed mills (REF method), veterinary prescriptions (VET method), and in-person interviews of dairy producers (FARM method).

The CCC and mean differences were calculated to report agreement between the REF method and each of the alternative methods (VET and FARM), with usage rates in DCDbovCA per 100 cow-years. Results are presented in **Tableau 15**. The unit “DCDbovCA” did not change the values and 95% CI of CCC compared to the results obtained with the unit “kilograms”. Because no usage rate could be calculated in DCDbovCA/100 cow-years for combined trimethoprim and sulfadiazine,

the agreement for the MIA usage rate and for the total AMU rate was slightly different using the unit “DCDbovCA” compared to the results obtained using the unit “kilograms”, but it did not change the interpretation of the CCC (moderate agreement for MIA usage rate and substantial agreement for total AMU rate, between the REF method and each of the alternative methods).

Antimicrobial Agent(s)	REF vs. VET		REF vs. FARM	
	CCC (95% CI)	Mean Difference (95% Limits of Agreement)	CCC (95% CI)	Mean Difference (95% Limits of Agreement)
Monensin	0.68 (0.57, 0.76)	-19 (-303, 265)	0.72 (0.61, 0.80)	-19 (-312, 274)
Lasalocid	0.37 (0.27, 0.47)	4 (-58, 66)	0.66 (0.65, 0.67)	2 (-45, 50)
Decoquinat	0.41 (0.29, 0.52)	5 (-68, 78)	0.43 (0.38, 0.49)	-6 (-37, 25)
Chlortetracycline <sup>1</sup>	0.73 (0.63, 0.81)	3 (-37, 43)	0.54 (0.50, 0.57)	-2 (-36, 32)
Oxytetracycline <sup>1</sup>	0.38 (0.31, 0.44)	7 (-108, 122)	0.20 (0.17, 0.22)	-2 (-37, 32)
Neomycin sulfate <sup>1</sup>	0.00 (-0.08, 0.07)	2 (-54, 59)	0.70 (0.69, 0.71)	0 (-7, 6)
Streptomycin sulfate <sup>1</sup>	<sup>2</sup>	0 (-1, 2)	<sup>2</sup>	0 (0, 0)
Benzylpenicillin <sup>1</sup>	<sup>2</sup>	0 (-1, 2)	<sup>2</sup>	0 (0, 0)
Sulfamethazine <sup>1</sup>	0.73 (0.62, 0.80)	1 (-6, 8)	0.52 (0.51, 0.54)	0 (-7, 6)
Combined trimethoprim and sulfadiazine <sup>1</sup>	NE	NE	NE	NE
Total, non-MIA	0.63 (0.50, 0.73)	-10 (-321, 301)	0.71 (0.59, 0.79)	-23 (-321, 274)
Total, MIA	0.43 (0.31, 0.54)	13 (-127, 154)	0.50 (0.46, 0.54)	-5 (-66, 57)
<b>Total</b>	<b>0.68 (0.57, 0.77)</b>	<b>3 (-312, 319)</b>	<b>0.75 (0.65, 0.82)</b>	<b>-28 (-310, 254)</b>

<sup>1</sup> Medically important antimicrobials (**MIA**) according to the World Health Organization [5].

<sup>2</sup> Antimicrobials for which both methods perfectly agreed and reported a usage of 0 kg/100 cow-years for all farms. In such cases, a Concordance Correlation Coefficient (**CCC**) could not be computed.

**95% CI** = 95% confidence interval; **NE** = no estimate (quantities not reported in DCDbovCA /100 cow-years).

**Tableau 15.** – Concordance correlation coefficients and their 95% confidence interval, and mean differences and their 95% limits of agreement, to report agreement for quantification of usage rate of antimicrobials in feed (in DCDbovCA /100 cow-years) between quantification using feed mills invoices (reference method REF) and quantification using veterinary prescriptions (VET method) or in-person interviews of dairy producers (FARM method), by antimicrobial, category (medically important antimicrobials, MIA, or non-MIA), and totally, from a sample of 101 dairy farms from Québec, Canada.



## References

1. Canadian Food Inspection Agency, Government of Canada, Medicating Ingredients Approved for Cattle. Available online: <https://www.inspection.gc.ca/animal-health/livestock-feeds/medicating-ingredients/mib/livestock-species/eng/1522783196554/1522783196850#a4> (accessed on 20 August 2021).
2. Brown, K.; Uwiera, R.R.E.; Kalmokoff, M.L.; Brooks, S.P.J.; Inglis, G.D. Antimicrobial growth promoter use in livestock: A requirement to understand their modes of action to develop effective alternatives. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2017**, *49*, 12–24. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.08.006.
3. Ma, F.; Xu, S.; Tang, Z.; Li, Z.; Zhang, L. Use of antimicrobials in food animals and impact of transmission of antimicrobial resistance on humans. *Biosaf. Heal.* **2020**, *3*, 32–38. doi:10.1016/j.bsheal.2020.09.004.
4. Government of Canada, Responsible Use of Medically Important Antimicrobials in Animals. Available online: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/antibiotic-antimicrobial-resistance/animals/actions/responsible-use-antimicrobials.html> (accessed on 20 August 2021).
5. World Health Organization. *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine*; 6th revision; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2019; Licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Publications Québec, LégisQuébec Official Source p-10, r. 12-Regulation Respecting the Terms and Conditions for the Sale of Medications. Available online: <http://legisquebec.gouv.qc.ca/en/ShowDoc/cr/p-10,%20r.%2012> (accessed on 20 August 2021).
7. Collineau, L.; Belloc, C.; Stärk, K.D.C.; Hémonic, A.; Postma, M.; Dewulf, J.; Chauvin, C. Guidance on the Selection of Appropriate Indicators for Quantification of Antimicrobial Usage in Humans and Animals. *Zoonoses Public Health* **2017**, *64*, 165–184. doi:10.1111/zph.12298.
8. Werner, N.; McEwen, S.; Kreienbrock, L. Monitoring Antimicrobial Drug Usage in Animals: Methods and Applications. *Microbiol. Spectr.* **2018**, *6*, 1–25. doi:10.1128/microbiolspec.arba-0015-2017.
9. Lardé, H.; Dufour, S.; Archambault, M.; Massé, J.; Roy, J.-P.; Francoz, D. An observational cohort study on antimicrobial usage on dairy farms in Quebec, Canada. *J. Dairy Sci.* **2021**, *104*, 1864–1880. doi:10.3168/jds.2020-18848.

- 10.** Lardé, H.; Francoz, D.; Roy, J.-P.; Massé, J.; Archambault, M.; Paradis, M.-È.; Dufour, S. Comparison of quantification methods to estimate farm-level usage of antimicrobials other than in medicated feed in dairy farms from Québec, Canada. *Microorganisms* **2021**, *9*, 1106. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051106>.
- 11.** Massé, J.; Lardé, H.; Fairbrother, J.M.; Roy, J.-P.; Francoz, D.; Dufour, S.; Archambault, M. Prevalence of Antimicrobial Resistance and Characteristics of Escherichia coli Isolates From Fecal and Manure Pit Samples on Dairy Farms in the Province of Québec, Canada. *Front. Vet. Sci.* **2021**, *8*, 1–14. doi: 10.3389/fvets.2021.654125.
- 12.** O'Connor, A.M.; Sargeant, J.M.; Dohoo, I.R.; Erb, H.N.; Cevallos, M.; Egger, M.; Ersbøll, A.K.; Martin, S.W.; Nielsen, L.R.; Pearl, D.L.; et al. Explanation and Elaboration Document for the STROBE-Vet Statement: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology–Veterinary Extension. *Zoonoses Public Health* **2016**, *63*, 662–698. doi:10.1111/zph.12315.
- 13.** Sargeant, J.M.; O'Connor, A.M.; Dohoo, I.R.; Erb, H.N.; Cevallos, M.; Egger, M.; Ersbøll, A.K.; Martin, S.W.; Nielsen, L.R.; Pearl, D.L.; et al. Methods and Processes of Developing the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology–Veterinary (STROBE-Vet) Statement. *Zoonoses Public Health* **2016**, *63*, 651–661. doi:10.1111/zph.12314.
- 14.** European Medicines Agency. Principles on Assignment of Defined Daily Dose for Animals (DDDvet) and Defined Course Dose for Animals (DCDvet) (EMA/710019/2014, 23 June 2015). Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/principles-assignment-defined-daily-dose-animals-dddvet-defined-course-dose-animals-dcdvet\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/principles-assignment-defined-daily-dose-animals-dddvet-defined-course-dose-animals-dcdvet_en.pdf) (accessed on 20 August 2021).
- 15.** Lardé, H.; Dufour, S.; Archambault, M.; Léger, D.; Loest, D.; Roy, J.P.; Francoz, D. Assignment of Canadian Defined Daily Doses and Canadian Defined Course Doses for Quantification of Antimicrobial Usage in Cattle. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, 1–11. doi:10.3389/fvets.2020.00010.
- 16.** Lin, L.I.K. A Concordance Correlation Coefficient to Evaluate Reproducibility. *Biometrics* **1989**, *45*, 255–268. <https://doi.org/10.2307/2532051>.
- 17.** Lin, L.I.K. Total deviation index for measuring individual agreement with applications in laboratory performance and bioequivalence. *Stat. Med.* **2000**, *19*, 255–270. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(20000130\)19:2<255::AID-SIM293>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(20000130)19:2<255::AID-SIM293>3.0.CO;2-8).

- 18.** Landis, J.R.; Koch, G.G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* **1977**, *33*, 159–174. doi:10.2307/2529310.
- 19.** Bland, J.M.; Altman, D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* **1986**, *1*, 307–310. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90837-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90837-8).
- 20.** Dohoo, I.; Martin, W.; Stryhn, H. Screening and Diagnostic Tests (Chapter 5). In *Veterinary Epidemiologic Research 2nd Edition, Edition S Margaret McPike*; VER Inc.: Charlottetown, PEI, Canada, 2014; pp. 91–134.
- 21.** Redding, L.E.; Bender, J.; Baker, L. Quantification of antibiotic use on dairy farms in Pennsylvania. *J. Dairy Sci.* **2019**, *102*, 1494–1507. doi:10.3168/jds.2018-15224.
- 22.** Zwald, A.G.; Ruegg, P.L.; Kaneene, J.B.; Warnick, L.D.; Wells, S.J.; Fossler, C.; Halbert, L.W. Management practices and reported antimicrobial usage on conventional and organic dairy farms. *J. Dairy Sci.* **2004**, *87*, 191–201. doi:10.3168/jds.S0022-0302(04)73158-6.
- 23.** Waldner, C.L.; Parker, S.; Gow S.; Wilson D.J.; Campbell, J.R. Antimicrobial usage in western Canadian cow-calf herds. *Can. Vet. J.* **2019**, *60*, 255–267.
- 24.** Brault, S.A.; Hannon, S.J.; Gow, S.P.; Warr, B.N.; Withell, J.; Song, J.; Williams, C.M.; Otto, S.J.G.; Booker, C.W.; Morley, P.S. Antimicrobial Use on 36 Beef Feedlots in Western Canada: 2008–2012. *Front. Vet. Sci.* **2019**, *6*, 329. doi:10.3389/fvets.2019.00329.
- 25.** European Medicines Agency. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) Sales Data and Animal Population Data Reporting Protocol (EMA/210691/2015 Rev. 4, 9 March 2021). Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-webbased-sales-animal-population\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-webbased-sales-animal-population_en.pdf) (accessed on 20 August 2021).
- 26.** Tiseo, K.; Huber, L.; Gilbert, M.; Robinson, T.P.; Van Boeckel, T.P. Global Trends in Antimicrobial Use in Food Animals from 2017 to 2030. *Antibiotics* **2020**, *9*, 918. doi:10.3390/antibiotics9120918.
- 27.** Salazar, L.F.L.; Nero, L.A.; Campos-Galvão, M.E.M.; Cortinhas, C.S.; Acedo, T.S.; Tamassia, L.F.M.; Busato, K.C.; Morais, V.C.; Rotta, P.P.; Silva, A.L.; et al. Effect of selected feed additives to

improve growth and health of dairy calves. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0216066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216066>.

**28.** Belanche, A.; Newbold, C.J.; Morgavi, D.P.; Bach, A.; Zweifel, B.; Yáñez-Ruiz, D.R. A meta-analysis describing the effects of the essential oils blend agolin ruminant on performance, rumen fermentation and methane emissions in dairy cows. *Animals* **2020**, *10*, 620. doi:10.3390/ani10040620.

**29.** Badger, S.M.; Sullivan, K.F.; Jordan, D.; Caraguel, C.G.B.; Page, S.W.; Cusack, P.M.V.; Frith, D.; Trott, D.J. Antimicrobial use and stewardship practices on Australian beef feedlots. *Aust. Vet. J.* **2020**, *98*, 37–47. doi:10.1111/avj.12889.

**30.** Health Canada, Government of Canada, Categorization of Antimicrobial Drugs Based on Importance in Human Medicine (Version April 2009). Available online: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/antimicrobial-resistance/categorization-antimicrobial-drugs-based-importance-human-medicine.html> (accessed on 20 August 2021).

**31.** Naderi Beni, N.; Snow, D.D.; Berry, E.D.; Mittelstet, A.R.; Messer, T.L.; Bartelt-Hunt, S. Measuring the occurrence of antibiotics in surface water adjacent to cattle grazing areas using passive samplers. *Sci. Total Environ.* **2020**, *726*, 138296. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138296.

**32.** Nesse, L.L.; Bakke, A.M.; Eggen, T.; Hoel, K.; Kaldhusdal, M.; Ringø, E.; Yazdankhah, S.P.; Lock, E.-J.; Olsen, R.E.; Ørnstrud, R.; et al. The Risk of Development of Antimicrobial Resistance with the Use of Coccidiostats in Poultry Diets. *Eur. J. Nutr. Food Saf.* **2019**, *40–43*. doi:10.9734/ejnfs/2019/v11i130127.

**33.** Nilsson, O.; Myrenås, M.; Ågren, J. Transferable genes putatively conferring elevated minimum inhibitory concentrations of narasin in *Enterococcus faecium* from Swedish broilers. *Vet. Microbiol.* **2016**, *184*, 80–83. doi:10.1016/j.vetmic.2016.01.012.

**34.** Naemi, A.O.; Dey, H.; Kiran, N.; Sandvik, S.T.; Slette-meås, J.S.; Nesse, L.L.; Simm, R. NarAB Is an ABC-Type Transporter That Confers Resistance to the Polyether Ionophores Narasin, Salinomycin, and Maduramicin, but Not Monensin. *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 104. doi:10.3389/fmicb.2020.00104.

**35.** Thomas, M.; Webb, M.; Ghimire, S.; Blair, A.; Olson, K.; Fenske, G.J.; Fonder, A.T.; Christopher-Hennings, J.; Brake, D.; Scaria, J. Metagenomic characterization of the effect of feed additives on the gut microbiome and antibiotic resistome of feedlot cattle. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 12257. doi:10.1038/s41598-017-12481-6.

## Chapitre 7 – Discussion générale

Les objectifs généraux de cette thèse étaient de quantifier l'utilisation des antimicrobiens (**UAM**) dans les fermes bovines laitières québécoises et de proposer une méthode de surveillance de l'UAM au niveau provincial. Ces objectifs étaient ambitieux : aucun rapport sur les quantités d'antimicrobiens consommés annuellement pour le traitement des bovins laitiers n'était disponible à l'échelle de la ferme, à l'exception des résultats d'une étude pancanadienne dont les données dataient de 2007-2008 [58].

Cette discussion a pour vocation de résumer les principaux résultats des différents chapitres de la thèse et d'en souligner les limites. Les perspectives futures seront également discutées.

### 7.1. Principaux résultats

#### 7.1.1. Développement des doses définies canadiennes pour les bovins

Le développement des doses définies canadiennes pour les bovins (*Canadian defined daily doses*, **DDD<sub>bovCA</sub>**, et *Canadian defined course doses*, **DCD<sub>bovCA</sub>**) est un résultat important de ce projet. Avant 2020 et la publication des **DDD<sub>bovCA</sub>** et **DCD<sub>bovCA</sub>**, il n'existait aucune liste de doses définies pour les antimicrobiens utilisés chez les bovins au Canada. La quantification de l'UAM avait déjà été rapportée à l'aide d'une dose définie journalière animale (*Animal defined daily dose*, **ADD**), notamment par Saini et collaborateurs [58]. Cependant, la liste des **ADD** utilisées pour les calculs de quantités n'était pas disponible et la méthode pour établir ces doses n'était pas explicitée pour tous les produits (en particulier pour les produits à action longue tels que les intra-mammaires au tarissement).

Pour rapporter un taux d'UAM dans les fermes laitières québécoises, nous avons décidé de développer la liste des **DDD<sub>bovCA</sub>** et **DCD<sub>bovCA</sub>** et de la publier pour décrire la méthode utilisée, de façon rigoureuse, transparente et reproductible. De nombreux défis et enjeux ont été rencontrés pour l'établissement des doses. La collaboration avec le Programme intégré canadien

de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (**PICRA**), notamment avec Dr David Léger et son équipe, a été notable, en particulier grâce à l'expérience acquise avec les doses définies journalières établies en 2019 pour les porcs et la volaille (*Canadian defined daily doses for animals, DDDvetCA*) [79]. Des décisions arbitraires ont été prises concernant les poids standards canadiens pour les bovins, les durées standards de traitement, les combinaisons d'antimicrobiens, etc.

Le chapitre sur les DDDbovCA et DCDBovCA est le premier à répertorier l'ensemble des antimicrobiens disponibles au Canada pour le traitement des bovins (ensemble des médicaments vétérinaires listés dans les « *Supplementary Tables* » de l'article [124], lien disponible à l'**Annexe 2** de la thèse). Les antimicrobiens visés étaient ceux utilisés pour le traitement des bovins de tous types de production au Canada (pas juste les bovins laitiers du Québec). Toutes les décisions ayant mené à l'établissement des doses définies sont indiquées dans la publication, ce qui permettra de les mettre à jour. Les DDDbovCA et des DCDBovCA devrait probablement faire l'objet d'une réévaluation et d'une mise à jour au besoin (selon l'apparition ou la disparition de produits sur le marché canadien, notamment) tous les 2 à 3 ans (à titre d'exemple, en médecine humaine au niveau international, les DDD sont mises à jour annuellement [72]).

Un fait remarquable de notre liste de DDDbovCA et DCDBovCA est que nous avons réussi à définir une valeur pour tous les antimicrobiens (par voie d'administration) disponibles au Canada (avec au moins une indication pour les bovins), sans exception. En Europe, les intra-mammaires au tarissement ne peuvent être quantifiés d'en nombre de DCDvet (équivalent au quart du nombre de tubes intra-mammaires pour vaches au tarissement identifiés). Il nous apparaissait important de définir une valeur pour la dose définie journalière afin que les produits intra-mammaires au tarissement soient comptabilisés dans les rapports de quantités utilisant la dose définie journalière comme unité de mesure. Au Danemark, les produits intra-mammaires, gynécologiques (intra-utérins) et topiques ne sont pas inclus dans les rapports de quantités en DAPD (*Defined animal daily dose per 1000 animals per day*) mais sont inclus dans les rapports en kg de principes actifs [52]. Lorsque des quantités sont rapportées en kg de principes actifs par voie d'administration (systémique, intra-mammaire, etc.), il est important de réaliser que la dose d'un antimicrobien administré pour une action locale contient généralement 5 à 10 fois moins de

principe actif (en masse de principe actif administrée à l'animal) que la dose du même antimicrobien administré par voie systémique. Il n'est pas surprenant que les kg d'antimicrobiens intra-mammaires soient généralement bien plus bas que les quantités d'antimicrobiens administrés par voie systémique (mais l'inverse pourrait être vrai en nombre de doses).

Définir une DDDbovCA et une DCDBovCA pour tous les antimicrobiens disponibles a été possible en prenant certaines décisions arbitraires dont voici deux exemples importants :

- Pour les formulations injectables à action longue contenant un macrolide ou une fluoroquinolone, lorsque la durée d'action n'était pas indiquée sur l'étiquette du produit, une durée d'action arbitraire de 7 jours a été utilisée pour établir la dose journalière. Cette décision a notamment permis d'établir les valeurs pour la gamithromycine (Zactran®) et la tildipirosine (Zuprevo®). Les valeurs de DDDvet et DCDvet n'ont pas été définies par l'EMA pour ces deux antimicrobiens, ce qui pose le problème de leur quantification (sans unité disponible, les quantités rapportées excluent ces antimicrobiens). La durée de 7 jours n'est pas une recommandation vétérinaire « universelle » et pourrait s'avérer inexacte (dépendamment l'agent pathogène ciblé par exemple) mais elle nous a permis d'obtenir une valeur de DDDbovCA pour tous les macrolides, et donc de les comptabiliser dans nos rapports. Il est important de souligner ici que l'objectif d'une dose définie n'est pas de décrire la dose recommandée ou réellement utilisée sur le terrain. Il serait impossible de trouver un consensus sur une telle dose « recommandée » car elle varie avec la bactérie visée (concentration minimale inhibitrice propre à chaque bactérie pour un même antimicrobien) et qu'un même antimicrobien agit sur plusieurs bactéries différentes (la dose recommandée dépend donc de la situation clinique). La dose « définie » est au contraire une unité de mesure arbitraire se rapprochant le plus possible de la dose recommandée afin de pouvoir être comprise et interprétée par les utilisateurs (producteurs, vétérinaires et autres acteurs).
- Pour les intra-mammaires au tarissement (produits à « longue action » c'est-à-dire dont l'efficacité est supérieure à 24 heures), une durée de 10 jours a été utilisée afin de définir une dose journalière. La dose pour le traitement complet d'une vache est de 4 tubes intra-mammaires (un par trayon). Il a donc été décidé que la dose journalière pour



une vache était de 4/10 (quatre dixièmes) de tube (ou un dixième de tube par trayon). Cela ouvre la porte à la quantification des tubes intra-mammaires dans les calculs utilisant la dose journalière. Jusqu'à présent, les tubes intra-mammaires au tarissement étaient soit exclus ou présentés à part des autres antimicrobiens.

Les valeurs de DDDbovCA et DCDbovCA ont toutes été établies en **mg par animal** (quelle que soit la voie d'administration). L'ensemble des antimicrobiens peut donc être quantifié dans la même unité. L'EMA utilise des mg/kg pour les antimicrobiens administrés par voie parentérale et orale, des unités par trayon pour les intra-mammaires administrés pendant la lactation, des unités par pis pour les intra-mammaires administrés au tarissement, et des unités par animal pour les intra-utérins [7,81]. Le raisonnement est logique (administration locale des produits intra-mammaires et intra-utérins) mais la multiplication des unités rend difficile l'addition des quantités pour rapporter un total.

### **7.1.2. Portrait de l'utilisation des antimicrobiens dans les fermes laitières du Québec**

Pour le projet, 101 fermes ont été sélectionnées au hasard dans trois régions laitières du Québec (régions choisies en raison de leur proximité avec la Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal). Ces trois régions (Montérégie, Estrie et Centre-du Québec) représentent donc notre population source. La **validité interne** (généralisation des résultats obtenus à partir de notre échantillon à l'ensemble des fermes présentes dans les trois régions) est considérée excellente puisque les fermes ont été sélectionnées de façon aléatoire au sein de la population source. Aussi, si un producteur refusait de participer au projet (lors de la phase de recrutement téléphonique), certaines données démographiques de base étaient recueillies (nombre de vaches laitières et quota laitier possédé en kg de matière grasse par jour). Ces données n'étaient pas statistiquement différentes entre les producteurs refusant de participer au projet et ceux recrutés dans le projet. On pourrait cependant supposer que les producteurs acceptant de participer à cette recherche étaient potentiellement déjà sensibilisés à la problématique de l'UAM et de la RAM (et dans ce cas, les résultats obtenus pourraient différer

par rapport aux autres fermes non recrutées). La **validité externe** est la généralisation des résultats obtenus à partir de notre échantillon à la population cible. Définir la validité externe du projet implique donc de définir la population cible. Si la population cible est l'ensemble des fermes laitières du Québec, alors de la même manière que pour la validité interne, on peut facilement imaginer une homogénéité des fermes dans la province québécoises (nombre d'animaux, médicaments utilisés, type de stabulation et d'élevage en général, logiciels utilisés pour les suivis de santé des troupeaux, législation en vigueur sur l'UAM) et donc conclure que les résultats sont probablement généralisables à l'ensemble des fermes du Québec. L'accès à un service vétérinaire de proximité n'est pas égal partout dans la province (notamment dans les régions dites « éloignées » qui font face à une pénurie de médecins vétérinaires). Cela pourrait influencer l'UAM : l'accès aux médicaments est-elle homogène au Québec ? Les producteurs de fermes moins desservies par un service vétérinaire ont-ils tendance à moins utiliser d'antimicrobiens (du fait d'une rareté des médicaments disponibles) ou ont-ils des stocks de certains médicaments pour traiter plus facilement leurs animaux même en l'absence d'un médecin vétérinaire ? Si on considère que notre population source n'est pas représentative de la population cible alors il faudra plus de données avec un devis d'étude différent (échantillonnage aléatoire au sein de la province par exemple) pour estimer l'UAM dans les fermes laitières québécoises. À noter que certains résultats du projet sont probablement généralisables à l'ensemble des fermes laitières du Canada, notamment les résultats concernant les registres de traitement. Ces registres sont complétés dans le cadre d'un programme pancanadien (ProAction, anciennement Lait Canadien de Qualité).

Nous avons décidé d'analyser les quantités et de présenter nos résultats en utilisant l'unité **DCDbovCA** plutôt que la DDDbovCA principalement à cause de la multitude de formulations à action longue utilisés chez les bovins laitiers (tubes à tarissement chez les vaches, plusieurs injectables chez les veaux) et aussi à cause des aliments médicamenteux (qui sont distribués aux animaux sur plusieurs semaines à plusieurs mois). En utilisant la DCDbovCA, on s'affranchit de la durée d'action des antimicrobiens à longue action. L'unité est plus facile à concevoir pour les utilisateurs (producteurs ou vétérinaires) : 1 DCDbovCA correspond par exemple à 4 tubes à tarissement ou à une injection unique de Draxxin® (des exemples de produits à longue action). Si

on voulait présenter ces deux produits en doses journalières, alors il faudrait indiquer que 1 DDDbovCA correspond à 4/10 tubes à tarissement ou à 1/7 injection de Draxxin® (en utilisant respectivement 10 jours et 7 jours d'action pour ces deux produits). Nous avons fait le choix de rapporter nos quantités pour une ferme standard de 100 vaches (incluant les vaches en lactation et les vaches tarées) suivie pendant un an (**taux d'utilisation en nombre de DCDbovCA par 100 vache-années**). Les résultats nous semblent facilement interprétables pour les utilisateurs (producteurs laitiers et leurs vétérinaires) : avec la méthode de référence (*Garbage can audit*), nous avons estimé que 537 DCDbovCA étaient utilisées par 100 vache-années, soit annuellement un peu plus de 5 traitements par vache ou environ 2,5 traitements par bovin sur la ferme (si on émet l'hypothèse que le nombre d'animaux de remplacement sur la ferme est équivalent au nombre de vaches laitières).

Ces quantités sont difficilement comparables aux résultats obtenus pour les fermes laitières dans d'autres pays à cause de la multitude d'indicateurs utilisés mais aussi de la méthodologie employée pour analyser les quantités. Voici quelques exemples concrets :

- **Étude en Argentine parue en 2015** [67] : les auteurs rapportent une utilisation médiane annuelle de **5,21 DDDA** (nombre de doses définies journalières animales) par vache laitière et de **0,49 DDDA** par veau pré-sevrage. Dans notre étude, une moyenne annuelle de **17,12 DDDbovCA** par bovin (tous âges confondus) est estimée (voir le **Tableau 17** pour les résultats en DDDbovCA; la moyenne de 17,12 DDDbovCA correspond au total excluant les ionophores). Les auteurs ne donnent pas de détails sur la façon dont les valeurs de DDDA ont été déterminées :
  - Une combinaison d'antimicrobiens a-t-elle été comptabilisée comme une simple utilisation ou comme un nombre d'utilisations égal au nombre d'antimicrobiens présents dans le produit? Au Québec, chaque combinaison d'antimicrobiens utilisée est quantifiée en double, triple ou quadruple selon le nombre d'antimicrobiens présents dans la combinaison (2, 3 ou 4).
  - Comment les produits à action prolongée (intra-mammaires au tarissement, produits à injection unique dits « longue action ») ont-ils été quantifiés ? D'après l'article, les valeurs de DDDA sont parfois difficiles à comprendre et interpréter :

par exemple pour la cloxacilline dans les produits intra-mammaires au tarissement, la DDDA est de 2100 mg/animal-jour (voir la Table 4 de l'article). Comme la plupart des tubes intra-mammaires au tarissement contiennent chacun 500 mg de cloxacilline et que 4 tubes sont appliqués par vache au moment du tarissement, il semble donc que les auteurs aient utilisé la quantité de 4 tubes intra-mammaires au tarissement pour définir leur DDDA. Au Québec, cette quantité représente la valeur de la DCD<sub>bovCA</sub>, la DDD<sub>bovCA</sub> étant 10 fois plus petite (prenant en compte la durée d'action). Cela donne une différence d'un facteur 10 dans les calculs entre l'Argentine et le Canada (1 DDDA = 10 DDD<sub>bovCA</sub> donc pour une masse x de cloxacilline, on obtient un compte 10 fois plus élevé en DDD<sub>bovCA</sub> qu'en DDDA).

- **Étude en Autriche parue en 2016** [63] : une utilisation moyenne annuelle de **1,30 PrDD<sub>LU</sub>/LU** (*number of product-related daily doses used per livestock unit*) est rapportée, les HPCIA (Highest priority critically important antimicrobials) représentant 25% de l'utilisation (**0,31 PrDD<sub>LU</sub>/LU**). Ces chiffres sont plus de 10 fois plus bas que les quantités rapportées dans notre étude pour les fermes québécoises (HPCIA : 2,58 DDD<sub>bovCA</sub>/vache-années, voir le Tableau 17). Deux hypothèses sont émises : soit le Québec utilise beaucoup plus d'antimicrobiens que certains pays européens, soit la méthodologie est très différente entre les différentes études. À nouveau, la quantification des intra-mammaires au tarissement et des combinaisons d'antimicrobiens semble expliquer une partie de la discordance.
- **Étude en Autriche parue en 2019** [125] : l'étude est intéressante et se concentre sur les antimicrobiens utilisés au tarissement (différence d'UAM entre fermes conventionnelles utilisant le traitement universel ou sélectif et fermes biologiques). Les auteurs rapportent une médiane de **0,88 DCD<sub>vet</sub>/vache-années** (traitement universel au tarissement) et de **0,41 DCD<sub>vet</sub>/vache-années** (traitement sélectif). Dans notre projet, 75% (76/101) des producteurs ont déclaré utiliser le traitement universel, 22% (22/101) le traitement sélectif, et 3% (3/101) aucun traitement antimicrobien au tarissement. La moyenne était estimée à **0,73 DCD<sub>bovCA</sub>/vache-années** dans notre projet, donc un résultat similaire aux quantités de l'étude autrichienne. Les études sont comparables du fait d'une

méthodologie similaire utilisant l'unité DCD plutôt qu'une dose journalière pour rapporter les quantités.

- **Études au Royaume-Uni parues en 2017-2018** [126,127] : les quantités utilisant les doses définies comme unité de mesure sont rapportées soit en DDDvet soit en DCDvet (telles que définies par l'ESVAC) par animal et par année. Une moyenne de **4,60 DDDvet** ou **1,86 DCDvet** est rapportée [126] ce qui est à nouveau plus bas que les quantités rapportées au Québec dans notre projet (5,37 DCDbovCA par vache-années). L'utilisation d'ionophores au Canada pourrait expliquer une partie de cette différence (ionophores inclus dans les quantités pour les fermes laitières québécoises mais non utilisés en Europe).
- **Étude en Belgique parue en 2016** [59] : une moyenne de 20,78 DDDA/1000 vache-jours (donc **7,58 DDDA/vache-années**) était utilisée; uniquement les produits administrés aux vaches (à partir de leur premier vêlage) était recueillis. Au Québec, nous avons estimé une moyenne de 17,12 DDDbovCA/vache-années (tous produits confondus). Les antimicrobiens les plus utilisés dans cette étude belge étaient les céphalosporines de 4<sup>e</sup> génération, suivies par les pénicillines et les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération. Dans notre étude, les antimicrobiens les plus utilisés étaient les ionophores, suivis par les pénicilles et les aminocoumarines. Les céphalosporines arrivaient en 6<sup>e</sup> position dans l'ordre d'utilisation décroissante des classes d'antimicrobiens, et aucune céphalosporine de 4<sup>e</sup> génération n'a été identifiée.
- **Étude en Pennsylvanie parue en 2019** [69] : les auteurs rapportent une incidence de traitement de 4,2 ADD/1000 animal-jours (donc **1,53 ADD/animal-années**). Cela semble vraiment bas en comparaison avec les autres régions du monde. Cependant à nouveau, la façon dont les produits intra-mammaires sont traités dans les analyses pose problème pour comparer les études entre elles. Les auteurs indiquent dans leur méthodologie: « *The DDDvet for intramammary products was assigned according to guidelines of the European Medicines Agency, with 4 intramammary applicators representing 1 DDDvet for dry-cow therapy* ». Cependant, l'agence européenne des médicaments n'a pas défini les DDDvet pour les produits intra-mammaires utilisés au tarissement. Seules les DCDvet ont été définies (4 tubes représentent 1 DCDvet).

Au Québec, deux exemples de traitements administrés annuellement aux vaches sont : le traitement antibiotique universel au tarissement (utilisé par la plupart des producteurs de l'étude) et l'administration de monensin (capsules de Kexxtone® ou dans l'alimentation) pour prévenir l'acétonémie en début de lactation. Les traitements intra-mammaires et dans l'alimentation étaient les plus importants en quantité. Cependant, une faible quantité des antimicrobiens distribués dans l'alimentation étaient des antimicrobiens d'importance médicale. Un des aspects de l'antibiogouvernance pourrait donc viser la diminution de l'utilisation des antimicrobiens intra-mammaires dans les troupeaux laitiers. Cependant, l'impact de l'utilisation des antimicrobiens intra-mammaires sur la RAM n'est pas connu. On peut émettre l'hypothèse qu'ils jouent un rôle mineur sur le développement de RAM en comparaison aux antimicrobiens utilisés par voie systémique (moins de bactéries dans la glande mammaire que dans l'intestin, quantité (en mg) d'antimicrobiens utilisés localement dans la glande mammaire nettement moindre en comparaison avec la quantité (en mg) utilisée par voie systémique). Une étude récente [128] a quand même démontré que l'administration de pirlimycine intra-mammaire provoque un changement aigu significatif sur le microbiote fécal des bovins, et que ce changement est réversible et bref avec un traitement court (2 jours), mais prolongé avec un traitement de 8 jours. Les auteurs concluent que des études sont nécessaires pour comprendre précisément l'impact sur le développement de RAM.

Les antimicrobiens d'importance critique de plus haute priorité (**HPCIA**) représentaient 17,5% de l'utilisation (en DCDbovCA) et la polymyxine était la plus utilisée. Durant l'étude, le seul produit vétérinaire contenant de la polymyxine était un tube intra-mammaire pour vaches en lactation qui n'est maintenant plus commercialisé au Canada (Special Formula 17900-Forte®) dont le statut est « dormant » dans la base de données de Santé Canada, consultée en avril 2022).

### **7.1.3. Comparaison de différentes méthodes de quantification de l'utilisation des antimicrobiens**

La comparaison de méthodes de quantifications a permis de proposer un système qui aurait le potentiel de servir pour la surveillance de l'UAM de façon valide dans les fermes laitières du

Québec. Ce système repose sur l'analyse des factures vétérinaires et des prescriptions pour aliments médicamenteux. Comme les aliments médicamenteux contiennent principalement des antimicrobiens non utilisés en médecine humaine, ces derniers pourraient être laissés de côté. L'OIE fait la distinction entre le suivi (*monitoring*) et la surveillance (*surveillance*) de l'UAM [40]. Le suivi est une mesure ponctuelle (intermittente) afin de détecter des changements, alors que la surveillance est une mesure systématique et en continu avec la diffusion des informations « dans des délais compatibles avec la mise en œuvre des mesures nécessaires ». La surveillance permet aussi le *benchmarking* des utilisateurs si des données au niveau de l'utilisateur sont disponibles (information en continu sur l'utilisation d'un individu ou d'un sous-groupe d'individus par rapport à l'ensemble des utilisateurs d'un groupe).

Réaliser la surveillance de l'AMU à la ferme permet de suivre les fluctuations de l'UAM (quantité, nature des antimicrobiens utilisés) mais aussi de tendre significativement vers le développement de systèmes de surveillance qui peuvent servir de leviers pour changer les pratiques au niveau de la ferme [129]. Ce *benchmarking* n'est pas possible lorsqu'on recueille des données agrégées (données de ventes au niveau d'une région ou d'un pays notamment).

En 2020, Sanders et collaborateurs ont recensé les pays qui ont mis en place un système de surveillance au niveau de la ferme [55]. Ils ont identifié 38 systèmes fonctionnels (présents dans un total de 16 pays). Des éléments clés sont communs à tous les systèmes, mais les auteurs indiquent aussi que le développement d'un système de surveillance dépend de besoins régionaux spécifiques, des ressources disponibles et des objectifs de la surveillance dans le pays. Les éléments clés identifiés sont : la **collecte** et la **validation** (fiabilité) des données, l'**analyse** des données, le **benchmarking** (réfère à la comparaison de l'AMU d'un utilisateur en particulier à l'AMU de la population source dans laquelle la méthode de quantification est identique) et le **rapport**. Trois groupes sont identifiés pour le rapport : les utilisateurs (producteurs et vétérinaires), les parties prenantes (gouvernement, industrie, organisations, etc.) et les consommateurs (le grand public).

Dans le cadre de ce projet, nous avons réalisé les 4 étapes clés énoncées par Sanders et collaborateurs, à l'échelle de 101 fermes laitières. Nous avons fourni un rapport de *benchmarking*

à chaque producteur indiquant leur niveau d'UAM mais aussi leur niveau de RAM (projet de Jonathan Massé et collaborateurs, [130]). Un modèle du rapport est fourni en **Annexe 4** de la thèse.

Plusieurs autres pays utilisent déjà (ou envisagent d'utiliser) les données de prescription des vétérinaires pour la surveillance de l'UAM [131]. Par exemple en Espagne, une base de données nationale de l'ensemble des prescriptions vétérinaires pour les animaux de production est disponible, et le ministère de l'agriculture espagnol envisage d'utiliser ces informations pour rapporter l'UAM à l'échelle du pays (par espèce animale).


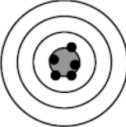
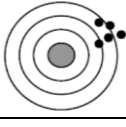
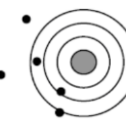
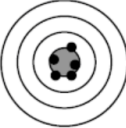
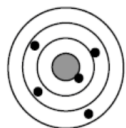
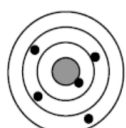
## 7.2. Limites de l'étude

### 7.2.1. Limites des méthodes de quantification

Chaque méthode de quantification de l'UAM peut être vue comme un test diagnostique permettant de mesurer une quantité. Chaque méthode a donc son niveau d'**exactitude** (aptitude à donner la vraie mesure, la vraie valeur de l'UAM) et son niveau de **précision** (aptitude à donner une mesure uniforme lorsque répétée) [132]. Dans le cadre de notre projet, aucune des méthodes n'était parfaitement exacte ou précise. Lorsque l'erreur de mesure est dans le même sens et concerne la plupart des fermes (sous-estimation ou surestimation en général), alors on parle d'erreur **systématique** (méthode inexacte). Lorsque l'erreur de mesure varie d'une ferme à l'autre (sans qu'on puisse prédire le sens), alors on parle d'erreur **aléatoire** (méthode imprécise).

Les erreurs suspectées pour les méthodes de quantification utilisées dans le projet sont présentées dans le **Tableau 16**. Dans le cas des meuneries, on s'attend à une erreur de mesure aléatoire mais l'erreur pourrait être systématique si la même meunerie livre les fermes d'une même région au même moment (toutes les fermes du projet de cette région pourraient alors avoir leur mesure biaisée).



	Exactitude	Précision	Représentation	Commentaires
<b>Méthodes de quantification pour les antimicrobiens autres que ceux distribués dans l'alimentation</b>				
<b>Garbage can audit (méthode REF)</b>	Moyenne	Excellente		Erreur systématique due à certaines formulations individuelles (intra-utérines, orales) qui semblaient être non quantifiées en général
<b>Factures vétérinaires (méthode VET)</b>	Excellente	Très bonne		Erreur aléatoire due à des stocks possibles de médicaments dans la ferme, aux médicaments expirés, donc à tout ce qui peut être acheté mais non utilisé ou non utilisé immédiatement
<b>Base de données ASAQ (méthode GOV)</b>	Faible	Très bonne		Sous-ensemble de la méthode VET donc quantité estimée toujours plus faible (inexactitude) mais la précision devrait être la même que la méthode VET
<b>Registres de traitement (méthode FARM)</b>	Faible	Faible		Erreur systématique due aux antibiotiques qui n'ont pas de temps de retrait dans le lait ou administrés aux veaux qui sont deux exemples de médicaments moins retranscrits en général. Imprécision car grande disparité parmi les producteurs dans la qualité du registre.
<b>Méthodes de quantification pour les antimicrobiens distribués dans l'alimentation</b>				
<b>Factures / Livraisons des meuneries (méthode REF)</b>	Excellente	Très bonne		Erreur aléatoire due à des stocks possibles d'aliments dans la ferme (livraison juste avant le recrutement = non quantifiée mais utilisée ; livraison juste avant la fin du projet = quantifiée mais non utilisée)
<b>Prescriptions vétérinaires pour aliments médicamenteux (méthode VET)</b>	Très bonne	Faible		Erreur aléatoire principalement car il est difficile pour un vétérinaire de prévoir précisément la quantité précise d'aliments médicamenteux qui sera utilisée dans l'année. Erreur systématique possible car on s'attend à ce que les quantités prescrites soient toujours un peu plus élevées que les quantités qui seront réellement utilisées.
<b>Information obtenue du producteur sur les aliments utilisés (méthode FARM)</b>	Très bonne	Faible		Erreur aléatoire principalement car information obtenue <b>de façon ponctuelle</b> auprès du producteur (nombre d'animaux, type d'aliment, groupe d'animaux recevant l'aliment). Ces informations ont été considérées stables dans le temps pour calculer les quantités utilisées annuellement. Erreur systématique possible due au fait qu'en général, les producteurs pourraient oublier de mentionner un aliment médicamenteux et à cause des formules utilisées pour calculer les quantités (pourraient systématiquement surestimer ou sous-estimer les quantités réelles).

**Tableau 16.** – Exactitude et précision attendues pour les différentes méthodes de quantification utilisées lors du projet.

Comme la méthode REF n'était pas parfaite (données manquantes pour certaines formulations), certains estimés sont à prendre avec un grain de sel (l'UAM oraux et intra-utérins pourrait

notamment être plus élevée que les estimés rapportés par cette méthode). C'est d'ailleurs l'article sur les comparaisons des méthodes qui nous a permis de conforter cette hypothèse : mauvaise corrélation entre REF et VET pour les antimicrobiens oraux et intra-utérins et taux d'UAM plus élevés estimés par VET. Avec une méthode de quantification imparfaite (*garbage can audit*), des analyses quantitatives de biais (*Quantitative Bias Analysis*, QBA) ou des analyses bayésiennes auraient pu être utilisées pour comparer les méthodes de quantification [133]. Pour cela, on pourrait définir un seuil d'UAM au-delà duquel un producteur est considéré comme un « fort utilisateur » pour dichotomiser les observations (fermes) entre forts et faibles utilisateurs (pour les différentes méthodes de quantification). Notre étude ne présentait pas de biais de sélection (recrutement aléatoire des fermes) mais pourrait présenter des biais de mauvaise classification (« faux positifs = classés de façon erronée comme forts utilisateurs » et « faux négatifs = classés de façon erronée comme faibles utilisateurs »). Les paramètres de sensibilité et de spécificité de chaque test (méthode) et la vraie prévalence de forts utilisateurs d'antimicrobiens dans la population (fermes québécoises) est inconnue mais les analyses bayésiennes donnent des résultats pour ces paramètres (postérieurs) en utilisant des paramètres antérieurs vagues (non connus au préalable des analyses). Cependant, le projet visait à rapporter de manière quantitative l'UAM (avec une mesure continue en DCDBovCA). Cet objectif n'aurait pas été atteint en utilisant une mesure discrète de l'AMU (catégories d'utilisateurs selon l'importance de leur utilisation des antimicrobiens).

Plusieurs hypothèses, confortées par d'autres auteurs [60,61], ont été émises pour expliquer que certains produits n'étaient pas jetés dans la poubelle de récupération du GCA :

- Les formulations orales sont principalement utilisées pour les veaux. On peut imaginer que la localisation de la poubelle de récupération (habituellement placée proche des vaches ou de la laiterie) n'ait pas été appropriée pour collecter les médicaments des veaux. De plus, la personne en charge des soins aux veaux aurait pu être moins au courant du projet que le producteur en charge des vaches, ce qui est propice aux oublis dans le cas des veaux. À noter que dans le cadre de notre projet, chaque producteur pouvait choisir au début de l'étude (ou en cours d'année) le nombre de poubelles de récupérations désiré (en fonction du nombre ou de la configuration des bâtiments d'élevage, des

- habitudes de traitement ou encore des préférences personnelles). Uniquement 2 producteurs sur 101 ont demandé 2 poubelles (en raison de 2 bâtiments d'élevage distincts sur la ferme); les 99 autres producteurs préféraient recevoir une seule poubelle.
- Certains médicaments oraux pour les veaux ne sont pas connus comme contenant des antimicrobiens par les producteurs laitiers. Cela n'aurait pas dû affecter le fait de jeter l'emballage dans la poubelle de récupération étant donné que nous demandions que l'ensemble des médicaments soit recueilli (pas juste les antimicrobiens).
  - Nous avons découvert que certains contenants sont « pratiques » dans une fermes (pots de plastiques contenant les bolus oraux qui peuvent être « recyclés » comme vide-poches par exemple) et n'étaient donc pas récupérés dans la poubelle.
  - Certains contenants peuvent être longs à vider (par exemple, un pot contenant 50 bolus oraux), notamment dans les fermes de petite taille ou ayant une faible UAM, et n'ont peut-être pas été terminés durant l'année de l'étude, bien que plusieurs traitements individuels aient été administrés.
  - Si les bolus sont vendus à l'unité par le vétérinaire (hors de leur emballage), alors il n'y a aucun emballage à jeter dans la poubelle de récupération une fois le bolus administré à l'animal (et donc aucun moyen « physique » de recueillir cette information).
  - Pour les produits intra-utérins en formulation individuelle (Metricure®), en pratique une fois administrés à l'aide d'une pipette, le gant de fouille du vétérinaire était possiblement retourné sur l'ensemble et le gant jeté dans une poubelle usuelle (et non dans la poubelle de récupération du projet).

### **7.2.2. Standardisation des indicateurs de mesure**

En 2001, Chauvin et collaborateurs publiaient un article « *The crucial question of standardisation when measuring drug consumption* » [83]. Vingt ans plus tard, de nombreuses réflexions ont eu lieu pour s'attaquer au problème [6,37,74] mais il n'existe toujours pas de consensus international pour rapporter les quantités d'antimicrobiens utilisés. Plusieurs auteurs ont montré qu'avec la même base de données, des résultats discordants peuvent être obtenus selon

l'indicateur choisi [76,86,89,127,134–139]. L'utilisation d'un indicateur peut orienter les politiques (réduction ciblée d'une classe d'antimicrobiens) ou affecter les rapports de *benchmarking* [71].

Dans notre projet, le classement des antimicrobiens (ou des catégories d'antimicrobiens) variait aussi en fonction de l'indicateur choisi pour présenter les résultats. Dans l'article sur la quantification de l'UAM selon la méthode du GCA (*garbage can audit*), la majorité des résultats est présentée en nombre de DCDBovCA par 100 vache-années [140]. Le **Tableau 17** met en évidence les taux moyens estimés d'UAM en fonction de trois indicateurs différents (toujours par 100 vache-années) : nombre de **DCDBovCA** (ce sont les résultats publiés dans l'article), **grammes** et nombre de **DDDBovCA**. Les lignes du tableau sont classées (comme dans l'article) par ordre décroissant d'utilisation selon l'indicateur **DCDBovCA**, successivement pour la voie d'administration, la classe d'antimicrobiens, la catégorie selon Santé Canada, la catégorie selon l'OMS et le total (dernière ligne). On note que la différence majeure entre l'unité DCDBovCA et les deux autres unités (gramme ou DDDBovCA) se situe pour les antimicrobiens consommés oralement, en particulier dans l'alimentation. Les quantités pour ces antimicrobiens sont très importantes en utilisant les grammes ou la dose journalière. Lorsqu'on regarde le détail des classes d'antimicrobiens, on se rend compte que les ionophores contribuent pour la majorité de l'utilisation (antimicrobiens non utilisés en médecine humaine, catégorie IV selon Santé Canada).

Dans notre article, nous avons décidé de rapporter les quantités en utilisant à la fois les grammes par 100 vache-années (*mass-based metric*) et les DCDBovCA par 100 vache-année (*dose-based metric*) afin de donner un meilleur portrait de l'UAM et de tenir compte des forces et faiblesses de chacun des indicateurs. Les quantités en DDDBovCA sont données dans le **Tableau 17** à titre d'information. Il est intéressant de constater que l'ordre d'importance des catégories d'antimicrobiens varie entre les résultats en DDDBovCA par rapport aux résultats en DCDBovCA (pourtant deux unités basées sur la dose). Les antimicrobiens oraux utilisés dans l'alimentation (essentiellement des ionophores) sont de loin les plus utilisés en quantifiant avec la DDDBovCA (facteur x100 par rapport aux autres voies d'administration).

Les ionophores restent la classe d'antimicrobiens la plus utilisée dans les fermes laitières québécoises quelle que soit l'unité de mesure utilisée (**Tableau 17**). Les ionophores sont majoritairement du monensin (rarement du lasalocide) et ils peuvent être distribués soit dans un aliment médicamenteux soit en capsule orale (Kexxtone®) aux vaches en pré-vêlage. Nos résultats montrent donc (de façon logique) certaines fermes présentant un total élevé pour la voie orale « sauf aliments » (fermes utilisant les capsules de Kexxtone®) et d'autres présentant un total élevé pour la voie orale « aliments » (fermes utilisant le monensin en prémélange).

Les **capsules orales de Kexxtone®** ont deux indications :

- Comme aide dans la **prévention de l'acétonémie** clinique ou subclinique chez les bovins laitiers en lactation,
- Pour **réduire l'excrétion fécale de *Mycobacterium avium paratuberculosis*** (MAP) chez les bovins laitiers adultes faisant partie des troupeaux à risque élevé d'être atteints de la paratuberculose, et par conséquent aider à lutter contre la paratuberculose à l'échelle du troupeau dans le cadre d'un programme à multicomposants de lutte contre la paratuberculose.

Les **prémélanges contenant du monensin** (Coban® Premix, Rumensin® Premix, et Monensin Premix) ont six indications :

- Pour **améliorer l'efficacité alimentaire** des bovins de boucherie destinés à l'abattage et élevés en parquets,
- Pour aider à **prévenir la coccidiose** causée par *Eimeria bovis* et *Eimeria zuernii* chez les bovins,
- Pour **augmenter le taux de gain pondéral** chez les bovins au pâturage, y compris les bovins destinés à l'abattage, les bovins d'embouche (court ou long engraissement) et les génisses de remplacement de type laitier ou de boucherie, dont le poids est supérieur à 180 kg,
- Pour **réduire la teneur en matières grasses du lait** chez les vaches laitières,
- Pour **minimiser la perte d'état de chair durant la lactation** chez les vaches laitières,
- Pour **améliorer l'efficacité alimentaire pour la production de protéine du lait** chez les vaches laitières.

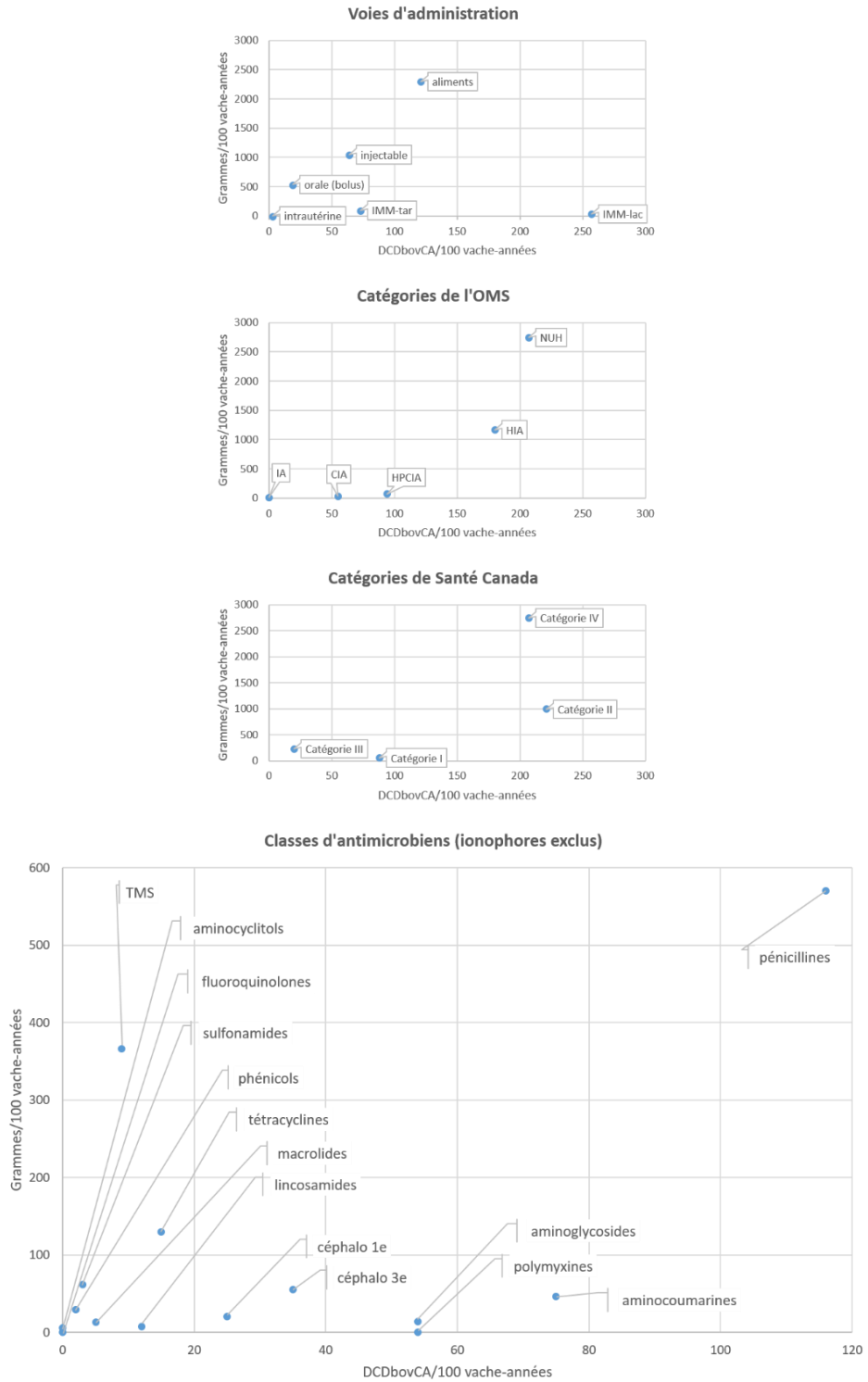
<b>Antimicrobial agents</b>	<b>Moyenne (IC 95%) estimée en DCDbovCA par 100 vache-années</b>	<b>Moyenne (IC 95%) estimée en g par 100 vache-années</b>	<b>Moyenne (IC 95%) estimée en DDDbovCA par 100 vache-années</b>
<b>VOIES D'ADMINISTRATION</b>			
<b>Intra-mammaire (en lactation)</b>	257 (210; 315)	38 (32; 45)	431 (355; 524)
<b>Oralement (dans les aliments)</b>	121 (85; 170)	2 297 (1 639; 3 218)	10 821 (7 700; 15 209)
<b>Intra-mammaire (au tarissement)</b>	73 (65; 82)	96 (87; 106)	732 (653; 821)
<b>Injectable</b>	64 (54; 76)	1 045 (874; 1 250)	278 (233; 333)
<b>Oralement (formulations individuelles)</b>	19 (13; 27)	538 (370; 782)	1 403 (955; 2 061)
<b>Intra-utérine</b>	3 (2; 5)	3 (2; 7)	3 (2; 5)
<b>CLASSES D'ANTIMICROBIENS</b>			
<b>Ionophores</b>	133 (97; 181)	2 698 (2 025; 3 596)	11 957 (8 818; 16 213)
<b>Pénicillines</b>	116 (100; 134)	570 (473; 687)	543 (480; 614)
<b>Aminocoumarines</b>	75 (63; 89)	46 (37; 56)	290 (239; 352)
<b>Aminoglycosides</b>	54 (43; 69)	14 (8; 22)	83 (65; 104)
<b>Polymyxines</b>	54 (43; 68)	0 (0; 1)	81 (64; 102)
<b>Céphalosporines de 3e génération</b>	35 (27; 44)	55 (42; 71)	142 (106; 191)
<b>Céphalosporines de 1e génération</b>	25 (19; 33)	20 (15; 27)	141 (102; 195)
<b>Tétracyclines</b>	15 (10; 22)	130 (80; 210)	287 (87; 952)
<b>Lincosamides</b>	12 (9; 16)	7 (4; 11)	59 (45; 78)
<b>Triméthoprime/sulfonamides</b>	9 (7; 11)	366 (292; 458)	35 (28; 44)
<b>Macrolides</b>	5 (3; 10)	13 (6; 29)	35 (18; 70)
<b>Sulfonamides</b>	3 (1; 5)	62 (26; 150)	7 (3; 15)
<b>Phénicoles</b>	2 (1; 5)	29 (15; 56)	10 (5; 19)
<b>Fluoroquinolones</b>	0 (0; 1)	0 (0; 2)	0 (0; 2)
<b>Aminocyclitols</b>	NA	6 (2; 14)	NA
<b>CATÉGORIES DE SANTÉ CANADA</b>			
<b>Catégorie I</b>	88 (73; 107)	55 (43; 72)	223 (182; 273)
<b>Catégorie II</b>	221 (194; 252)	990 (833; 1 176)	896 (813; 986)
<b>Catégorie III</b>	20 (15; 27)	227 (143; 361)	304 (98; 942)
<b>Catégorie IV</b>	207 (168; 256)	2 744 (2 068; 3 640)	12 249 (8 824; 17 002)
<b>CATÉGORIES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ</b>			
<b>Antimicrobiens d'importance critique les plus prioritaires</b>	94 (77; 113)	69 (54; 87)	258 (210; 317)
<b>Antimicrobiens d'importance critique hautement prioritaires</b>	55 (44; 70)	34 (24; 48)	88 (70; 110)
<b>Antimicrobiens hautement importants</b>	180 (160; 203)	1 165 (977; 1 388)	1 076 (774; 1 497)
<b>Antimicrobiens importants</b>	NA	6 (2; 14)	NA
<b>Antimicrobiens non utilisés en médecine humaine</b>	207 (168; 256)	2 744 (2 068; 3 640)	12 249 (8 824; 17 002)
<b>TOTAL</b>	<b>537 (466; 619)</b>	<b>4 017 (3 271; 4 932)</b>	<b>13 669 (10 574; 17 671)</b>

IC = intervalle de confiance; NA = non applicable.

**Tableau 17.** – Comparaison des taux moyens d'utilisation des antimicrobiens en fonction de différents indicateurs (DCDbovCA, grammes et DDDbovCA par 100 vache-années) par voie

d'administration, par classe et par catégorie d'importance selon Santé Canada et l'Organisation mondiale de la Santé, estimés par des modèles de régression binomiale négative à partir des données de « *garbage can audit* » de 101 fermes laitières du Québec.

La **Figure 14** montre la relation (non linéaire) entre le taux d'UAM en DCDBovCA par 100 vache-années et le taux d'UAM en grammes par 100 vache-années. Des exemples d'antimicrobiens qui ont une quantité faible en DCDBovCA mais élevée en grammes sont la combinaison de triméthopri- me et sulfonamides et les tétracyclines. Au contraire, des antimicrobiens qui ont une quantité faible en grammes mais élevée en DCDBovCA sont les aminocoumarines et les polymyxines. L'explication est facile : seule la novobiocine (aminocoumarines) et la polymyxine B (polymyxines) ont été identifiées pour ces deux classes. Ces deux antimicrobiens ne sont trouvés que dans deux produits intra-mammaires commercialisés par Zoetis au Québec : le *Novodry® Plus* (suspension stérile de pénicilline et de novobiocine pour vaches au tarissement) et le *Special Formula 17900-Forte®* (suspension stérile de pénicilline, dihydrostreptomycine, novobiocine et polymyxine B pour vaches en lactation). La quantité d'antimicrobiens en grammes dans un tube pour administration intra-mammaire est faible (action locale). En revanche, l'administration d'un traitement complet (4 tubes dans le cas du *Novodry® Plus* et 2 tubes dans le cas du *Special Formula 17900-Forte®*) compte pour 2 et 4 DCDBovCA respectivement (combinaison de 2 antimicrobiens pour le *Novodry Plus®* et de 4 antimicrobiens pour le *Special Formula 17900-Forte®*).



TMS = combinaison de triméthoprime et sulfonamides; **Céphalo 1<sup>e</sup>** = céphalosporines de première génération; **Céphalo 3<sup>e</sup>** = céphalosporines de troisième génération

**Figure 14.** – Nuage de point représentant les taux d'utilisation moyens en DCDbovCA/100 vache-années (axe des abscisses) et en grammes/100 vache-années (axe des ordonnées) pour les



voies d'administration, les catégories selon l'Organisation mondiale de la Santé et Santé Canada, et les classes d'antimicrobiens.

Les antimicrobiens non utilisés en médecine humaine (ionophores, novobiocine, décoquinat) ont été un défi en termes de quantification dans ce projet. Dans l'étude observationnelle [140], le **décoquinat** n'a pas été intégré aux résultats. La raison est que le décoquinat ne figure pas dans la sixième révision de la liste des antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine de l'OMS [95], pas même dans l'annexe 2 « Classes d'antimicrobiens actuellement non utilisés chez l'homme », alors que les aminocoumarines (novobiocine) et les ionophores (lasalocide, monensin) y figurent. Le décoquinat n'apparaît pas non plus explicitement dans la catégorie IV de Santé Canada qui contient les flavophospholipols et les ionophores [99]. Pour les mêmes raisons, la valeur de DCD<sub>bovCA</sub> du décoquinat n'a pas été assignée dans notre premier article [124]. Cependant, on peut parler de zone grise pour les antimicrobiens non utilisés en médecine humaine (ionophore, aminocoumarines, antiprotozoaires en général) : ce sont des antimicrobiens, mais posent-ils réellement un risque d'antibiorésistance en santé publique, et devraient-ils être quantifiés pour rapporter l'UAM en médecine vétérinaire ? Pour l'article sur la comparaison de méthodes de quantification de l'UAM dans les aliments médicamenteux, nous avons intégré le décoquinat aux quantités afin de pouvoir rapporter l'ensemble des ingrédients actifs présents au Québec dans les aliments des bovins laitiers.

Les doses définies ne permettent pas de quantifier les antimicrobiens identifiés dans des produits humains utilisés chez les animaux, les préparations magistrales ou les produits vétérinaires non homologués pour les bovins (car les valeurs de DDD<sub>bovCA</sub> et DCD<sub>bovCA</sub> ont été assignées uniquement à partir des produits vétérinaires ayant au moins une homologation pour les bovins au Canada). Dans les rapports utilisant les grammes, tous les antimicrobiens peuvent cependant être quantifiés. Cependant, les produits non homologués pour les bovins étaient rarement identifiés quelle que soit la méthode de quantification utilisée lors de mon projet.

Les poudres hydrosolubles ont rarement été identifiées et étaient comptabilisées dans les produits oraux pour administration individuelle. En effet, en production laitière, ces poudres ne sont quasiment jamais utilisées pour un traitement « de masse » (dans l'eau de boisson d'un

groupe d'animaux par exemple). Elles sont utilisées soit en bolus pour traiter un veau malade (diluées dans le lait ou dans une seringue d'eau) soit de façon topique pour traiter des problèmes de dermatite digitée ou d'autres infections des onglons. La voie topique n'a pas été tenue en compte dans l'établissement des valeurs de DDD<sub>bovCA</sub> et DCDB<sub>bovCA</sub> car c'est une utilisation en dehors de l'étiquette (hors-homologation). Dans les rapports de l'ESVAC, les poudres hydrosolubles sont traitées comme les prémélanges [81], pour une utilisation dans l'alimentation. Une réflexion sur le statut des poudres hydrosolubles dans la quantification des antimicrobiens devrait être faite pour les futurs rapports (peu d'impact pour les bovins laitiers car faible utilisation en général des poudres hydrosolubles, à de rares exceptions).

Le marché canadien des médicaments vétérinaires était instable au moment de l'établissement des valeurs de DDD<sub>bovCA</sub> et DCDB<sub>bovCA</sub> ce qui a été un défi pour répertorier les produits réellement disponibles (avec l'étiquette mise à jour). Au Canada, depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2018, une prescription d'un vétérinaire est obligatoire pour acheter tout médicament vétérinaire. À noter que cette obligation était déjà en vigueur dans la province de Québec depuis 1984 [101]. De plus, depuis 2018, il est interdit d'utiliser les antimicrobiens d'importance en médecine humaine (selon les catégories de l'OMS) comme promoteurs de croissance ou pour améliorer l'efficacité alimentaire. Les compagnies pharmaceutiques ont donc été contraintes de corriger les homologations de certains médicaments. De nombreux produits en 2018-2019 (au moment de l'établissement des valeurs de DDD<sub>bovCA</sub> et DCDB<sub>bovCA</sub>) ont disparu du marché par la suite ou ont été modifié (étiquette). Aussi, plusieurs rachats de compagnies pharmaceutiques ont eu lieu, ce qui a aussi conduit à la disparition de certains produits du marché. Ces changements ont fait en sorte que plusieurs produits n'ont plus été disponibles du jour au lendemain, ou n'ont plus été utilisés de la même façon (notamment les prémélanges qui avaient, avant 2018, une indication comme promoteur de croissance).

## 7.3. Perspectives futures

### 7.3.1. Indicateurs et doses définies

**Comparer l'indicateur utilisé dans ce projet (nombre de DCDBovCA/100 vache-années) avec d'autres indicateurs utilisés à l'international (kg/PCU, nombre de DCDvet/1000 vache-jours, etc.).** Il serait intéressant de comparer une même base de données (nos données de quantification par exemple) en utilisant les doses définies animales développées par l'EMA et les doses définies canadiennes utilisées dans nos rapports. Cela permettrait notamment de comparer nos résultats aux résultats de quantification des autres pays ou régions de façon standardisée et objective (même unité de mesure). Plusieurs auteurs ont montré que les quantités peuvent varier grandement selon l'indicateur choisi [89,127]. L'impact sur les futures décisions politiques ou les sanctions appliquées à l'échelle internationales (*benchmarking* des pays les plus forts utilisateurs par exemple) pourrait dépendre de l'unité de mesure choisie pour rapporter les quantités.

**Mise à jour des DDDbovCA et DCDBovCA.** Il est important de mettre à jour les valeurs de DDDbovCa et de DCDBovCA (nombreux changements dans les produits disponibles dans les dernières années au Canada), mais de garder en tête que pour comparer les quantités d'années en années, il est important de ne pas trop modifier les valeurs des doses définies déjà existantes. Lorsque les valeurs de DDDbovCA et DCDBovCA ont été développées, il était planifié de les mettre à jour tous les 3 à 5 ans (projet coordonné par le PICRA et Dr David Léger). Les appellations pour les doses définies animales canadiennes pourraient être uniformisées (appellations DDDvetCA et DCDvetCA utilisées pour les porcs et la volaille). Les DDD humaines sont réévaluées et mises à jour au besoin annuellement [72]. Le système ATCvet pourrait être ajouté aux rapports canadiens sur l'UAM (par soucis d'uniformisation avec l'Europe).

**Harmonisation à l'international des valeurs pour les doses définies animales et pour les poids standards.** L'avenir des différentes listes de doses définies (DDDvet et DCDvet de l'EMA [7], DDDbovCA et DCDBovCA pour Canada [124], DDD<sub>ch</sub> et DCD<sub>ch</sub> pour la Suisse [78], DDD<sub>UK</sub> et DCD<sub>UK</sub> pour le Royaume-Uni [127], etc.) est de fusionner (par espèce animale) pour n'avoir qu'une liste de valeurs utilisables pour les rapports à visée internationale, comme c'est le cas en médecine

humaine. Le projet est envisageable notamment avec la mondialisation (de plus en plus de produits similaires disponibles dans de nombreux pays) et permettrait une standardisation des rapports sur l'UAM (et donc la possibilité de comparer les utilisations d'un pays à une autre de façon plus transparente et aisée). Les poids standards pour les animaux-types devraient également être uniformisés (même s'ils ne représentent pas parfaitement une population en particulier) pour faciliter les comparaisons. À titre d'exemple, la médecine humaine utilise un poids-type de 70 kg pour un adulte (ce poids moyen pourrait varier en fonction du pays d'origine mais est utilisé dans tous les rapports sur l'UAM quel que soit la population humaine concernée).

**Développement des doses définies animales pour les autres espèces animales au Canada.** Notre étude a permis de définir une méthode systématique qui va pouvoir être appliquée pour l'établissement des doses définies pour d'autres espèces animales : petits ruminants, chevaux, chiens et chats, par exemple. Pour les petits ruminants, un premier rapport préliminaire a été émis en mars 2021 dans le rapport final de l'Étude de faisabilité pour un système de monitoring des antibiotiques pérenne au Québec (projet financé par le MAPAQ dans le cadre de la Politique gouvernementale de prévention en santé [110], équipe de Luc DesCôteaux, Cécile Ferrouillet, Jasmin Laroche, Ida Ngueng Feze)

### **7.3.2. Évaluation des pratiques d'utilisation des antimicrobiens dans les fermes laitières du Québec**

L'UAM dans les fermes laitières québécoise a été décrite quantitativement à travers cette thèse. Il va être important de déterminer les pratiques d'UAM par les producteurs de lait du Québec et leurs vétérinaires. Cette évaluation devrait s'appuyer sur une méthodologie mixte impliquant la recherche qualitative afin de comprendre les facteurs influençant ces pratiques (facteurs sociaux, économiques, démographiques des producteurs, niveau de connaissance des producteurs, convictions personnelles, etc. pouvant expliquer le niveau d'utilisation des antimicrobiens ou la nature des antimicrobiens utilisés). Cette recherche est essentielle pour apporter du changement dans les pratiques (améliorer l'UAM) de façon durable et acceptée. Dans la littérature, de plus en plus d'études s'intéressent aux facteurs qui motivent le choix d'un antibiotique pour un

producteur laitier [119,121,141–143] tels que le milieu social, les impacts financiers, la façon dont le producteur pense être perçu aux yeux des consommateurs ou de ses pairs, l'expérience (les antécédents de succès ou échecs pour le traitement d'une maladie) et la relation avec son vétérinaire. De la même façon, des études évaluent les facteurs influençant la façon de prescrire et d'utiliser les antibiotiques par les vétérinaires [144–148].

Ces facteurs ont été partiellement explorés dans le cadre de ce projet de recherche à l'aide d'entrevues individuelles réalisées auprès des 101 producteurs laitiers du projet (analyses quantitatives principalement, en cours) et d'un sondage réalisé en ligne auprès des médecins vétérinaires praticiens membres de l'AMVPQ (questionnaires développés et fournis en **Annexe 3** de cette thèse) :

- Le questionnaire destiné aux **éleveurs de bovins laitiers du Québec** a été utilisé pour des entrevues individuelles réalisées en personne (Hélène Lardé, Jonathan Massé) début 2018 auprès des 101 producteurs laitiers recrutés pour le projet. Au préalable, le questionnaire avait été testé dans une phase pilote auprès de 10 producteurs laitiers de la clientèle du service ambulatoire de la FMV (en mars 2017). Les objectifs généraux étaient de décrire les pratiques d'UAM par les producteurs, d'évaluer leur niveau de connaissance des catégories d'antimicrobiens (avec une emphase pour les antimicrobiens de catégorie I) et de déterminer leurs perceptions générales vis-à-vis de l'UAM et de la RAM dans les fermes laitières québécoises. L'hypothèse principale était que l'UAM n'est pas toujours basée sur de la médecine factuelle et varie en fonction des habitudes du producteur et de certains paramètres d'élevage.
- Le questionnaire à l'attention de l'ensemble des **médecins vétérinaires membres de l'AMVPQ travaillant avec les bovins laitiers** a été utilisé sous la forme d'un sondage en ligne envoyé via SurveyMonkey®. Au préalable, le sondage en ligne avait été testé en juillet 2018 dans une phase pilote auprès des 14 médecins vétérinaires du service ambulatoire de la FVM (9/14 réponses obtenues). Le questionnaire a été envoyé avec plusieurs rappels aux membres de l'AMVPQ à l'automne 2018 puis au début 2019 (pour valider la répétabilité des questions). Les objectifs généraux étaient de déterminer les pratiques et les motifs de prescription des agents antimicrobiens dans les fermes laitières

du Québec. L'hypothèse principale était que l'UAM par les médecins vétérinaires est relativement uniforme, mais rarement fondée sur l'identification de l'agent infectieux, et que certains facteurs autres que ceux basés sur la médecine factuelle influencent la prescription des agents antimicrobiens par les médecins vétérinaires. Ce questionnaire a été complété par 194 médecins vétérinaires (qui ont pu répondre complètement ou partiellement à l'ensemble des questions) sur environ 400 médecins vétérinaires membres de l'AMVPQ. Il est important de préciser que certains médecins vétérinaires de l'AMVPQ ne pratiquent pas dans les bovins laitiers (ils n'étaient donc pas concernés par le sondage en ligne mais font quand même partie des 400 membres visés par l'invitation par courriel). Le taux de réponse était donc de plus de 50%  $((194+9)/400)$  ce qui est excellent ! Environ 60 médecins vétérinaires ont répondu une seconde fois au sondage après 5-6 mois (répétabilité).

L'objectif général des deux questionnaires était d'identifier des pratiques à risque (ou des pratiques pouvant être améliorées) et d'orienter les futures stratégies dans le cadre d'une meilleure antibiogouvernance (*stewardship*) dans les fermes laitières québécoises. Une partie seulement des réponses à ces questionnaires a été exploitée pour la rédaction des articles de cette thèse. Des analyses plus complètes sont en cours pour publier les résultats complets.

Les analyses préliminaires de ces deux questionnaires ont mené à l'élaboration d'un projet de **vitrine web pour l'auto-formation des médecins vétérinaires et des producteurs de lait pour un usage plus judicieux des antibiotiques en élevage laitier** (investigateurs principaux D. Francoz et J.-P. Roy, en collaboration avec le service de la formation continue de la FMV, H. Lardé et A. Fréchette). Ce projet est en cours et vise à proposer des outils en ligne d'auto-formation pour les producteurs et/ou les vétérinaires via notamment des capsules d'information, des fiches techniques, des démonstrations vidéo et des cas cliniques interactifs. L'objectif général est d'améliorer les pratiques d'UAM (*stewardship*) : identifier les agents pathogènes grâce à la bonne technique d'échantillonnage, choisir une analyse de laboratoire adaptée à la situation, justifier le choix d'un antibiotique et le cas échéant, utiliser un antibiotique de façon judicieuse. La plateforme web devrait voir le jour courant 2022.

Nos résultats montrent que les données combinées des factures vétérinaires et des prescriptions vétérinaires pour aliments médicamenteux peuvent être utilisées pour décrire de manière valide le taux d'UAM par ferme laitière. Un logiciel de facturation est majoritairement utilisé par les vétérinaires de l'AMVPQ, le logiciel Vet-Expert®. Ce logiciel est prometteur en termes de monitoring de l'UAM, et permettrait de comparer l'utilisation d'une ferme en particulier aux autres fermes de la province ou d'une région, ou encore d'une clinique vétérinaire (ou d'un vétérinaire) aux autres cliniques de la province. Un projet a récemment reçu une subvention pour **le développement, la validation et la mise en place d'un outil de *benchmarking* de l'utilisation des antibiotiques dans les troupeaux laitiers du Québec** (projet IA120634 du programme Innov'Action agroalimentaire 2018-2023, investigateur principal S. Dufour, collaborateurs D. Francoz, J.-P. Roy, C. Aenishaenslin, H. Lardé). Albaaj et collaborateurs travaillent actuellement sur le développement d'une interface de *benchmarking* de l'utilisation des antimicrobiens pour les producteurs, mais aussi les vétérinaires (A. Albaaj, M. Sautié-Castellanos, D. Francoz, J.-P. Roy, C. Aenishaenslin, S. Buczinski, H. Lardé, S. Dufour. *Development of a new interface to monitor the use of antimicrobials by dairy farms in Quebec*. Abstract accepted for presentation at the 16<sup>th</sup> International Symposium of Veterinary Epidemiology and Economics, August 2022).

Les résultats de cette thèse serviront également à développer des rapports annuels de l'UAM pour le secteur laitier au Québec tel que demandé par le MAPAQ (S. Buczinski et collaborateurs, en cours). Enfin, les scripts pour transformer les données de ventes vétérinaires sont actuellement réutilisés et appliqués à d'autres logiciels de facturation vétérinaire utilisés dans les autres provinces canadiennes (S. Dufour et collaborateurs).

### **7.3.3. Association entre AMU et AMR**

De façon concomitante à la collecte des données d'UAM sur les 101 fermes laitières, une étude sur la RAM a été menée par Jonathan Massé et collaborateurs [130]. Un échantillon de fèces provenant des veaux pré-sevrage, des vaches et de la fosse à fumier était obtenu au printemps et à l'automne pour chaque ferme (pour un total de 6 échantillons par ferme). Un isolat de *Escherichia coli* (*E. coli*) commensal était aléatoirement isolé de chaque échantillon. La technique

de microdilution en milieu liquide (*broth microdilution*) a été utilisée pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour chaque antimicrobien (20 antimicrobiens testés) et définir le profil de résistance de chaque isolat. La plupart des isolats (70%) était sensible à tous les antimicrobiens testés ; les plus hauts niveaux de résistance étaient envers la tétracycline (26% des isolats), le sulfisoxazole (23%) et la streptomycine (19%). Seulement 3% des isolats était résistant à un antimicrobien de la catégorie des HPCIA. Les veaux étaient porteurs d'isolats plus résistants aux antimicrobiens que ceux provenant des vaches ou de la fosse à fumier. Un milieu de sélection (enrichi avec du céfotaxime) était ensuite utilisé pour isoler des *E. coli* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (*extended-spectrum  $\beta$ -lactamase*, ESBL) et AmpC. La production de  $\beta$ -lactamases était confirmée par un test de référence et le phénotype (ESBL, AmpC, ESBL/AmpC, autre) était défini selon des seuils préétablis. Une majorité (85%) des fermes se sont révélées positives pour *E. coli* ESBL ou AmpC dans au moins un échantillon. Les *E. coli* ESBL ou AmpC étaient identifiées plus fréquemment à l'automne qu'au printemps. Les deux phénotypes prédominants étaient AmpC (51% des isolats positifs pour ESBL ou AmpC) et ESBL (46%). Dans cette étude, les gènes de résistance étaient décrits et le séquençage du génome entier a été réalisé sur les 16 isolats les plus résistants aux antimicrobiens.

Il est prévu de mettre en commun les résultats de Massé et collaborateurs (RAM) avec ceux de cette thèse (UAM) afin de déterminer les associations possibles entre UAM et RAM. Les 101 fermes ont été sélectionnées aléatoirement ce qui est un avantage non négligeable (pas de biais de sélection). Il serait possible d'évaluer la relation entre UAM et RAM (pour l'ensemble des antimicrobiens ou pour les HPCIA). Des variables comme le taux de maladies dans la ferme, le niveau de connaissances du producteur sur les antimicrobiens, des caractéristiques de la ferme (taille du troupeau, nombre d'employés, nombre de visites vétérinaires par année, etc.) pourraient être intégrées dans le modèle (possibles facteurs confondants).



### **7.3.4. Impact d'un nouveau règlement restreignant l'utilisation des antimicrobiens de catégorie I au Canada sur les pratiques d'utilisation des antimicrobien et la résistance aux antimicrobiens**

Au Québec, un nouveau règlement est entré en vigueur le 25 février 2019 restreignant l'utilisation des antimicrobiens de catégorie I selon Santé Canada pour les animaux de production (Décret 1110-2018 du 15 août 2018, Règlement modifiant le Règlement sur l'administration de certains médicaments, publié dans la Gazette officielle du Québec du 29 août 2018) [149]. Ce règlement interdit l'usage en prévention des antimicrobiens de catégorie I et autorise leur usage en curatif uniquement si un antimicrobien d'une autre catégorie ne peut traiter la maladie (avec justificatif d'utilisation de l'antimicrobien de catégorie I le cas échéant). Les données d'utilisation des antimicrobiens sur nos 101 fermes s'est terminé en juin 2018, soit plus de 6 mois avant l'entrée en vigueur du nouveau règlement. Nos observations sont donc essentielles et importantes pour connaître l'UAM et la RAM avant ces restrictions :

- Nikky Millar et collaborateurs étudient actuellement les changements dans l'UAM au niveau provincial grâce aux données de Vet-Expert® entre la période « avant l'entrée en vigueur du règlement » (2017-2018) et la période « après l'entrée en vigueur du règlement » (2019-2020). La méthodologie de quantification de l'UAM développée dans la présente thèse [150] a été adaptée et appliquée à presque l'ensemble des fermes québécoises pour quantifier l'UAM entre les 2 périodes. Millar et collaborateurs ont montré que l'utilisation des antimicrobiens de catégorie I a drastiquement diminué suite à l'entrée en vigueur du règlement : une réduction de 19 DCDBovCA/troupeau-années a été mise en évidence (alors que la moyenne d'utilisation était de 26 DCDBovCA/troupeau-années avant le règlement), sans augmentation significative de l'utilisation des antimicrobiens des autres catégories [151]. De plus, l'établissement vétérinaire en charge d'un troupeau est un déterminant important dans le niveau de réduction des antimicrobiens de catégorie 1 pour la ferme.
- Millar et collaborateurs ont également utilisé une partie des résultats des questionnaires de cette thèse (**Annexe 3**) pour orienter leur question de recherche visant à investiguer les principales barrières et les éléments favorisant la mise en œuvre de cette nouvelle

règlementation (méthodologie qualitative utilisant des entrevues individuelles semi-dirigées). Les analyses sont actuellement en cours (Millar N, Dufour S, Lardé H, Roy JP, Fourichon C, Francoz D, Paradis MÈ, Aenishaenslin C. *Barriers and facilitators to the implementation of a regulation restricting the use of antimicrobials in dairy production in Quebec, Canada*. Abstract submitted for the 2021 International ISESSAH Conference).

- Maud de Lagarde et collaborateurs travaillent actuellement sur les mêmes fermes que celles recrutées pour cette thèse (excluant les producteurs qui ont vendu leur quota depuis 2018 ou qui ont refusé de participer à cette nouvelle phase du projet). De Lagarde et collaborateurs (investigateur principal : J.-P. Roy, collaborateurs C. Aenishaenslin, S. Dufour, D. Francoz, M. Archambault, J.M. Fairbrother, M.-È. Paradis, H. Lardé) évaluent l'évolution de l'UAM et de la RAM dans les troupeaux avant et après la mise en application du règlement. La collecte des données a eu lieu et un premier article a été publié en 2022 [152]. Les principaux résultats sont les suivants : la proportion d'isolats de *E.coli* multi-résistants a diminué (au niveau de la ferme) de 83% à 71% entre la période avant et la période après la mise en application du règlement sur les antimicrobiens de catégorie I. La diminution la plus marquée concernait la résistance aux inhibiteurs de folate et aux aminoglycosides. Cependant, au niveau du type d'échantillon (veaux, vaches ou fosses à fumier), la diminution n'était pas significative. Aucune différence significative de la résistance n'a été mise en évidence entre les deux périodes pour les *E.coli* ESBL/AmpC.

## Chapitre 8 – Conclusion

Cette étude a permis de quantifier l'utilisation des antimicrobiens et de proposer un système d'antimicrobiosurveillance dans les fermes laitières québécoises. Les principales conclusions sont les suivantes :

Les unités de mesure pour quantifier l'utilisation des antimicrobiens ont été développées en collaboration avec le Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens pour les bovins au Canada. Elles prennent le nom de DDDbovCA (*Canadian defined daily doses*) et DCDbovCA (*Canadian defined course doses*). Elles ont été établies à partir d'un inventaire de l'ensemble des médicaments vétérinaires commercialisés au Canada en 2019 contenant au moins un antimicrobien et ayant une indication pour le traitement des bovins. Nous avons utilisé les poids-standards suivants pour définir les doses : 650 kg (vache laitière), 300 kg (tout type de bovin autre qu'une vache laitière ou un veau) et 100 kg (veau).

Nous avons recruté 101 fermes laitières aléatoirement dans trois régions du Québec, et nous avons mesuré la consommation réelle des antimicrobiens à l'aide d'une poubelle de récupération et des reçus de livraison des aliments médicamenteux (factures émises par les meuneries). Dans une ferme standard de 100 vaches laitières, un total de 537 DCDbovCA était utilisé en moyenne annuellement. Les antimicrobiens les plus utilisés étaient ceux administrés par la voie intra-mammaire. Les antimicrobiens d'importance critiques les plus prioritaires étaient surtout la polymyxine B (identifiée uniquement dans une formulation intra-mammaire) et le ceftiofur, et comptaient pour 17% de l'utilisation totale.

La taille du troupeau était positivement associée au taux d'utilisation total. L'incidence des maladies infectieuses courantes (principalement diarrhée et pneumonie) expliquait environ 50% de la variance du taux d'utilisation total, mettant en lumière la présence d'autres facteurs qui influencent l'utilisation des antimicrobiens.

Concernant les antimicrobiens autres que ceux distribués dans l'alimentation, les données de trois méthodes potentielles de quantification ont été comparées aux données collectées par la

poubelle de récupération. Un accord presque parfait a été identifié entre les quantités calculées à partir des factures vétérinaires et celles issues de la collecte par les poubelles. Les autres méthodes de quantification (base de données du programme provincial « Amélioration de la Santé Animale au Québec » et registres de de traitements présents dans les fermes) performaient moins bien que les factures vétérinaires lorsque comparées aux données des poubelles.

La collecte des formulations orales et intra-utérines semblait incomplète par l'utilisation des poubelles de récupération (méthode imparfaite de quantification pour ces voies d'administration).

Concernant les antimicrobiens distribués dans l'alimentation, les données de deux méthodes potentielles de quantification ont été comparées aux quantités collectées à partir des factures de meunerie. La quantification par chacune des deux méthodes potentielles était bien corrélée aux quantités provenant des factures de meunerie. Les antimicrobiens d'importance en médecine humaine étaient faiblement utilisés dans l'alimentation (environ 5% des fermes selon la quantification par les factures de meunerie).

Un logiciel de facturation (Vet-Expert®) est utilisé par la majorité des médecins vétérinaires praticiens du Québec pour la production de factures/prescriptions et de prescriptions pour aliments médicamenteux. Ce logiciel qui est devenu propriété de l'Association des médecins vétérinaires praticiens du Québec en novembre 2021 présente de nombreux atouts : centralisation des données (extraction facilitée), possibilité de standardisation de l'entrée des données et de leur analyse, et couverture quasi-complète des fermes du Québec. Le potentiel de développement d'un système de surveillance de l'utilisation des antimicrobiens à l'échelle de la ferme, d'un vétérinaire (ou d'un regroupement de vétérinaires), d'une région, ou même de la province, est donc exceptionnel.

Plus généralement, ce projet valide l'utilisation des données de prescriptions vétérinaires comme source fiable de quantification de l'utilisation des antimicrobiens au niveau des fermes laitières. Cette conclusion ne s'applique pas aux pays dans lesquels les antimicrobiens sont encore en vente libre tels que les pays à bas et moyen revenu (pratique qui tend néanmoins à disparaître dans le

contexte « Une seule santé » impliquant une utilisation judicieuse des antimicrobiens pour réduire le développement d'antimicrobiorésistance).

## Références bibliographiques

1. Giguère, S. Antimicrobial Drug Action and Interaction : An Introduction. In *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, Fifth Edition*; 2013; pp. 3–10.
2. Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) Code sanitaire pour les animaux terrestres (2021) Available online: <https://www.oie.int/fr/ce-que-nous-faisons/normes/codes-et-manuels/acces-en-ligne-au-code-terrestre/>.
3. Gouvernement du Canada *Lutter contre la résistance aux antimicrobiens et optimiser leur utilisation : un cadre d'action*; 2017; ISBN 9780660081717.
4. Scott, H.M.; Acuff, G.; Bergeron, G.; Bourassa, M.W.; Gill, J.; Graham, D.W.; Kahn, L.H.; Morley, P.S.; Salois, M.J.; Simjee, S.; et al. Critically important antibiotics: criteria and approaches for measuring and reducing their use in food animal agriculture. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2019**, *1441*, 8–16, doi:10.1111/nyas.14058.
5. Health Canada (Government of Canada) Drug Product Database: Access the database (Version 3.8.0) Available online: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>.
6. Werner, N.; McEwen, S.; Kreienbrock, L. Monitoring Antimicrobial Drug Usage in Animals: Methods and Applications. *Microbiol. Spectr.* **2018**, *6*, 1–25, doi:10.1128/microbiolspec.arba-0015-2017.
7. European Medicine Agency Defined Daily Doses for Animals (DDDvet) and Defined Course Doses for Animals (DCDvet).
8. Stockwell, V.O.; Duffy, B. Use of antibiotics in plant agriculture. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* **2012**, *31*, 199–210.
9. Government of Canada Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS) 2018 Integrated Findings Available online: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/surveillance/canadian-integrated->

program-antimicrobial-resistance-surveillance-cipars/cipars-reports/2018-annual-report-integrated-findings.html.

10. Prescott, J.F. Antimicrobial use in food and companion animals. *Anim. Health Res. Rev.* **2008**, *9*, 127–133, doi:10.1017/S1466252308001473.
11. Thacker, S.B.; Berkelman, R.L. Public health surveillance in the United States. *Epidemiol. Rev.* **1988**, *10*, 164–190, doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a036021.
12. Grant, J.; Saxinger, L.; Patrick, D.; Keen, P. *Surveillance of Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Utilization in Canada*; 2014; ISBN 9781927988169.
13. Fishman, N. Antimicrobial Stewardship. *Am. J. Med.* **2006**, *119*, 53–61, doi:10.1016/j.amjmed.2006.04.003.
14. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2012**, *33*, 322–327, doi:10.1086/665010.
15. Institut National de Santé Publique du Québec *Proposition d'un plan de surveillance intégrée de la résistance aux antibiotiques*; 2017; ISBN 9782550799085.
16. Weese, J.S.; Page, S.W.; Prescott, J.F. Antimicrobial Stewardship in Animals (Chapter 7). In *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, Fifth Edition*; Giguère, S., Prescott, J.F., Dowling, P.M., Eds.; 2013; pp. 117–132.
17. Lloyd, D.H.; Page, S.W. Antimicrobial Stewardship in Veterinary Medicine. *Microbiol. Spectr.* **2018**, *6*, 1–22, doi:10.1128/microbiolspec.arba-0023-2017.
18. World Health Organization Antimicrobial resistance.
19. Boerlin, P.; White, D.G. Chapter 3 Antimicrobial Resistance and Its Epidemiology. In *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, Fifth Edition*; © 2013 John Wiley & Sons Inc., Ed.; Published 2013 by John Wiley & Sons, Inc., 2013; pp. 21–40.

20. Barbosa, T.M.; Levy, S.B. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist. Updat.* **2000**, *3*, 303–311, doi:10.1054/drup.2000.0167.
21. O’Neill, J. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *UK Gov.* **2014**, 1–16.
22. Conseil des académies canadiennes *Quand les antibiotiques échouent*; 2019;
23. Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance *No time to wait: Securing the future from drug-resistant infections*; 2019;
24. Benedict, K.M.; Gow, S.P.; McAllister, T.A.; Booker, C.W.; Hannon, S.J.; Checkley, S.L.; Noyes, N.R.; Morley, P.S. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* recovered from feedlot cattle and associations with antimicrobial use. *PLoS One* **2015**, *10*, 1–21, doi:10.1371/journal.pone.0143995.
25. Cameron, A.; McAllister, T.A. Antimicrobial usage and resistance in beef production. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* **2016**, *7*, doi:10.1186/s40104-016-0127-3.
26. Harada, K.; Asai, T. Role of antimicrobial selective pressure and secondary factors on antimicrobial resistance prevalence in *Escherichia coli* from food-producing animals in Japan. *J. Biomed. Biotechnol.* **2010**, *2010*, doi:10.1155/2010/180682.
27. Baptiste, K.E.; Kyvsgaard, N.C. Do antimicrobial mass medications work? A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials investigating antimicrobial prophylaxis or metaphylaxis against naturally occurring bovine respiratory disease. *Pathog. Dis.* **2017**, *75*, 1–12, doi:10.1093/femspd/ftx083.
28. Brown, K.; Uwiera, R.R.E.; Kalmokoff, M.L.; Brooks, S.P.J.; Inglis, G.D. Antimicrobial growth promoter use in livestock: a requirement to understand their modes of action to develop effective alternatives. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2017**, *49*, 12–24, doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.08.006.
29. Ma, F.; Xu, S.; Tang, Z.; Li, Z.; Zhang, L. Use of antimicrobials in food animals and impact of transmission of antimicrobial resistance on humans. *Biosaf. Heal.* **2021**, *3*, 32–38,



doi:10.1016/j.bsheal.2020.09.004.

30. McCrackin, M.A.; Helke, K.L.; Galloway, A.M.; Poole, A.Z.; Salgado, C.D.; Marriott, B. p. Effect of Antimicrobial Use in Agricultural Animals on Drug-resistant Foodborne Campylobacteriosis in Humans: A Systematic Literature Review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2016**, *56*, 2115–2132, doi:10.1080/10408398.2015.1119798.
31. Palma, E.; Tilocca, B.; Roncada, P. Antimicrobial resistance in veterinary medicine: An overview. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 1–21, doi:10.3390/ijms21061914.
32. Pires, S.M.; Duarte, A.S.; Hald, T. Source Attribution and Risk Assessment of Antimicrobial Resistance. *Microbiol. Spectr.* **2018**, *6*, 1–17, doi:10.1128/microbiolspec.arba-0027-2017.
33. Scott, A.M.; Beller, E.; Glasziou, P.; Clark, J.; Ranakusuma, R.W.; Byambasuren, O.; Bakhit, M.; Page, S.W.; Trott, D.; Mar, C. Del Is antimicrobial administration to food animals a direct threat to human health? A rapid systematic review. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2018**, *52*, 316–323, doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.04.005.
34. Tang, K.L.; Caffrey, N.P.; Nóbrega, D.B.; Cork, S.C.; Ronksley, P.E.; Barkema, H.W.; Polachek, A.J.; Ganshorn, H.; Sharma, N.; Kellner, J.D.; et al. Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet. Heal.* **2017**, *1*, e316–e327, doi:10.1016/S2542-5196(17)30141-9.
35. Helke, K.L.; McCrackin, M.A.; Galloway, A.M.; Poole, A.Z.; Salgado, C.D.; Marriott, B.P. Effects of antimicrobial use in agricultural animals on drug-resistant foodborne salmonellosis in humans: A systematic literature review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2017**, *57*, 472–488, doi:10.1080/10408398.2016.1230088.
36. World Health Organization *WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals*; 2017; ISBN 9241550139.
37. Collineau, L.; Belloc, C.; Stärk, K.D.C.; Hémonic, A.; Postma, M.; Dewulf, J.; Chauvin, C. Guidance on the Selection of Appropriate Indicators for Quantification of Antimicrobial Usage in Humans and Animals. *Zoonoses Public Health* **2017**, *64*, 165–184,

doi:10.1111/zph.12298.

38. European Medicines Agency *ESVAC - Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020. Trends from 2010 to 2020. Eleventh ESVAC report; 2021*; ISBN 9789291550685.
39. U.S. Food & Drug Administration (Center for Veterinary Medicine) *2020 Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals*; 2021;
40. World Organisation for Animal Health *OIE Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals, Fifth Report*;
41. Verrette, L.; Fairbrother, J.M.; Boulianne, M. Effect of Cessation of Ceftiofur and Substitution with Lincomycin-Spectinomycin on Extended-Spectrum-B-Lactamase/AmpC Genes and Multidrug Resistance in *Escherichia coli* from a Canadian Broiler Production Pyramid. **2019**, *85*, 1–12.
42. WHO FAO and OIE The FAO-OIE-WHO Collaboration. **2010**.
43. WHO FAO and OIE High-Level Technical Meeting to Address Health Risks at the Human-Animal-Ecosystems Interfaces.
44. WHO Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens.
45. Unies, N. Déclaration politique issue de la réunion de haut niveau de l'Assemblée générale sur la résistance aux agents antimicrobiens.
46. Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) La stratégie de l'OIE sur la résistance aux agents antimicrobiens et leur utilisation prudente. **2016**, 1–12.
47. Food and Agriculture Organization of the United Nations The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020 Available online: <http://www.fao.org/3/a-i5996e.pdf>.
48. Food and Agriculture Organization of the United Nations Plan d'action de la FAO contre la résistance aux antimicrobiens (2021-2025).
49. Government of Canada *Antimicrobial Resistance and Use in Canada, A Federal Framework*

*for Action*; 2014;

50. Public Health Agency of Canada *Federal Action Plan on Antimicrobial Resistance and Use in Canada, Building on the Federal Framework for Action*; 2015;
51. Canadian Veterinary Medical Association Veterinary Oversight Of Antimicrobial Use; A Pan-Canadian Framework Of Professional Standards For Veterinarians . **2019**.
52. DANMAP 2020 *Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark.*; 2021;
53. UK-VARSS *Veterinary Antibiotic Resistance and Sales Surveillance Report UK-VARSS 2019; 2020*;
54. Fonseca, M.; Heider, L.C.; Léger, D.; McClure, J.T.; Rizzo, D.; Dufour, S.; Kelton, D.F.; Renaud, D.; Barkema, H.W.; Sanchez, J. Canadian Dairy Network for Antimicrobial Stewardship and Resistance (CaDNetASR): An On-Farm Surveillance System. *Front. Vet. Sci.* **2022**, *8*, doi:10.3389/fvets.2021.799622.
55. Sanders, P.; Vanderhaeghen, W.; Fertner, M.; Fuchs, K.; Obritzhauser, W.; Agunos, A.; Carson, C.; Borck Høg, B.; Dalhoff Andersen, V.; Chauvin, C.; et al. Monitoring of Farm-Level Antimicrobial Use to Guide Stewardship: Overview of Existing Systems and Analysis of Key Components and Processes. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, doi:10.3389/fvets.2020.00540.
56. AACTING Overview of farm-level AMU monitoring systems.
57. Rees, G.M.; Barrett, D.C.; Buller, H.; Mills, H.L.; Reyher, K.K. Storage of prescription veterinary medicines on UK dairy farms: A cross-sectional study. *Vet. Rec.* **2019**, *184*, 153, doi:10.1136/vr.105041.
58. Saini, V.; McClure, J.T.; Léger, D.; Dufour, S.; Sheldon, A.G.; Scholl, D.T.; Barkema, H.W. Antimicrobial use on Canadian dairy farms. *J. Dairy Sci.* **2012**, *95*, 1209–1221, doi:10.3168/jds.2011-4527.
59. Stevens, M.; Piepers, S.; Supré, K.; Dewulf, J.; de Vlieghe, S. Quantification of antimicrobial consumption in adult cattle on dairy herds in Flanders, Belgium, and associations with

- udder health, milk quality, and production performance. *J. Dairy Sci.* **2016**, *99*, 2118–2130, doi:10.3168/jds.2015-10199.
60. Olmos Antillón, G.; Sjöström, K.; Fall, N.; Sternberg Lewerin, S.; Emanuelson, U. Antibiotic Use in Organic and Non-organic Swedish Dairy Farms: A Comparison of Three Recording Methods. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, 1–13, doi:10.3389/fvets.2020.568881.
  61. Redding, L.E.; Cubas-Delgado, F.; Sammel, M.D.; Smith, G.; Galligan, D.T.; Levy, M.Z.; Hennessy, S. Comparison of two methods for collecting antibiotic use data on small dairy farms. *Prev. Vet. Med.* **2014**, *114*, 213–222, doi:10.1016/j.prevetmed.2014.02.006.
  62. Firth, C.L.; Käsbohrer, A.; Schleicher, C.; Fuchs, K.; Egger-Danner, C.; Mayerhofer, M.; Schobesberger, H.; Köfer, J.; Obritzhauser, W. Antimicrobial consumption on Austrian dairy farms: An observational study of udder disease treatments based on veterinary medication records. *PeerJ* **2017**, *2017*, doi:10.7717/peerj.4072.
  63. Obritzhauser, W.; Trauffer, M.; Raith, J.; Kopacka, I.; Fuchs, K.; Köfer, J. Antimicrobial drug use on Austrian dairy farms with special consideration of the use of “highest priority critically important antimicrobials.” *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* **2016**, *129*, 185–195, doi:10.2376/0005-9366-129-15035.
  64. Lava, M.; Schüpbach-Regula, G.; Steiner, A.; Meylan, M. Antimicrobial drug use and risk factors associated with treatment incidence and mortality in Swiss veal calves reared under improved welfare conditions. *Prev. Vet. Med.* **2016**, *126*, 121–130, doi:10.1016/j.prevetmed.2016.02.002.
  65. Producteurs laitiers du Canada ProAction, Cahier de travail, version juillet 2021 Available online: <http://www.producteurslaitiers.ca/proaction/ressources/apercu-des-ressources-techniques>.
  66. Pol, M.; Ruegg, P.L. Treatment practices and quantification of antimicrobial drug usage in conventional and organic dairy farms in Wisconsin. *J. Dairy Sci.* **2007**, *90*, 249–261, doi:10.3168/jds.S0022-0302(07)72626-7.
  67. González Pereyra, V.; Pol, M.; Pastorino, F.; Herrero, A. Quantification of antimicrobial

- usage in dairy cows and preweaned calves in Argentina. *Prev. Vet. Med.* **2015**, *122*, 273–279, doi:10.1016/j.prevetmed.2015.10.019.
68. Brunton, L.A.; Duncan, D.; Coldham, N.G.; Snow, L.C.; Jones, J.R. A survey of antimicrobial usage on dairy farms and waste milk feeding practices in England and Wales. *Vet. Rec.* **2012**, *171*, 296, doi:10.1136/vr.100924.
69. Redding, L.E.; Bender, J.; Baker, L. Quantification of antibiotic use on dairy farms in Pennsylvania. *J. Dairy Sci.* **2019**, *102*, 1494–1507, doi:10.3168/jds.2018-15224.
70. Pucken, V.-B.; Bodmer, M.; Lovis, B.; Pont, J.; Savioli, G.; Sousa, F.M.; Schüpbach-Regula, G. Antimicrobial consumption: Comparison of three different data collection methods. *Prev. Vet. Med.* **2020**, *186*, 105221, doi:10.1016/j.prevetmed.2020.105221.
71. O’Neill, L.; Rodrigues da Costa, M.; Leonard, F.; Gibbons, J.; Calderón Díaz, J.A.; McCutcheon, G.; Manzanilla, E.G. Does the Use of Different Indicators to Benchmark Antimicrobial Use Affect Farm Ranking? *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, 1–13, doi:10.3389/fvets.2020.558793.
72. Norwegian Institute of Public Health; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2021.
73. Grave, K.; Greko, C.; Nilsson, L.; Odensvik, K.; Mørk, T.; Rønning, M. The usage of veterinary antibacterial drugs for mastitis in cattle in Norway and Sweden during 1990-1997. *Prev. Vet. Med.* **1999**, *42*, 45–55, doi:10.1016/S0167-5877(99)00057-4.
74. Jensen, V.F.; Jacobsen, E.; Bager, F. Veterinary antimicrobial-usage statistics based on standardized measures of dosage. *Prev. Vet. Med.* **2004**, *64*, 201–215, doi:10.1016/j.prevetmed.2004.04.001.
75. Timmerman, T.; Dewulf, J.; Catry, B.; Feyen, B.; Opsomer, G.; Kruif, A. de; Maes, D. Quantification and evaluation of antimicrobial drug use in group treatments for fattening pigs in Belgium. *Prev. Vet. Med.* **2006**, *74*, 251–263, doi:10.1016/j.prevetmed.2005.10.003.
76. Menéndez González, S.; Steiner, A.; Gassner, B.; Regula, G. Antimicrobial use in Swiss dairy

- farms: Quantification and evaluation of data quality. *Prev. Vet. Med.* **2010**, *95*, 50–63, doi:10.1016/j.prevetmed.2010.03.004.
77. Postma, M.; Sjölund, M.; Collineau, L.; Lösken, S.; Stärk, K.D.C.; Dewulf, J. Assigning defined daily doses animal: A European multi-country experience for antimicrobial products authorized for usage in pigs. *J. Antimicrob. Chemother.* **2015**, *70*, 294–302, doi:10.1093/jac/dku347.
  78. Echtermann, T.; Müntener, C.; Torgerson, P.; Sidler, X.; Kümmerlen, D. Defining daily doses and total doses for the measurement of antibiotic usage in Swiss pig production (Article in German). *Schweiz Arch Tierheilkd.* **2018**, *160*, 597–605, doi:10.17236/sat00179.
  79. Bosman, A.L.; Loest, D.; Carson, C.A.; Agunos, A.; Collineau, L.; Léger, D.F. Developing Canadian Defined Daily Doses for Animals: A Metric to Quantify Antimicrobial Use. *Front. Vet. Sci.* **2019**, *6*, 1–17, doi:10.3389/fvets.2019.00220.
  80. Trauffer, M.; Griesbacher, A.; Fuchs, K.; Köfer, J. Antimicrobial drug use in Austrian pig farms: Plausibility check of electronic on-farm records and estimation of consumption. *Vet. Rec.* **2014**, *175*, 405, doi:10.1136/vr.102520.
  81. European Medicines Agency Principles on assignment of defined daily dose for animals (DDDvet) and defined course dose for animals (DCDvet) Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/principles-assignment-defined-daily-dose-animals-dddvet-defined-course-dose-animals-dcdvet\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/principles-assignment-defined-daily-dose-animals-dddvet-defined-course-dose-animals-dcdvet_en.pdf).
  82. Pardon, B.; Catry, B.; Dewulf, J.; Persoons, D.; Hostens, M.; De bleecker, K.; Deprez, P. Prospective study on quantitative and qualitative antimicrobial and anti-inflammatory drug use in white veal calves. *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 1027–1038, doi:10.1093/jac/dkr570.
  83. Chauvin, C.; Madec, F.; Guillemot, D.; Sanders, P. The crucial question of standardisation when measuring drug consumption. *Vet. Res.* **2001**, *32*, 533–543, doi:10.1051/vetres:2001145.
  84. Merle, R.; Robanus, M.; Hegger-Gravenhorst, C.; Mollenhauer, Y.; Hajek, P.; Käsbohrer, A.;

- Honscha, W.; Kreienbrock, L. Feasibility study of veterinary antibiotic consumption in Germany - comparison of ADDs and UDDs by animal production type, antimicrobial class and indication. *BMC Vet. Res.* **2014**, *10*, 1–13, doi:10.1186/1746-6148-10-7.
85. Joosten, P.; Sarrazin, S.; Van Gompel, L.; Luiken, R.E.C.; Mevius, D.J.; Wagenaar, J.A.; Heederik, D.J.J.; Dewulf, J.; Graveland, H.; Schmitt, H.; et al. Quantitative and qualitative analysis of antimicrobial usage at farm and flock level on 181 broiler farms in nine European countries. *J. Antimicrob. Chemother.* **2019**, *74*, 798–806, doi:10.1093/jac/dky498.
86. Kasabova, S.; Hartmann, M.; Werner, N.; Käsbohrer, A.; Kreienbrock, L. Used daily dose vs. defined daily dose-contrasting two different methods to measure antibiotic consumption at the farm level. *Front. Vet. Sci.* **2019**, *6*, 1–10, doi:10.3389/fvets.2019.00116.
87. Callens, B.; Persoons, D.; Maes, D.; Laanen, M.; Postma, M.; Boyen, F.; Haesebrouck, F.; Butaye, P.; Catry, B.; Dewulf, J. Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. *Prev. Vet. Med.* **2012**, *106*, 53–62, doi:10.1016/j.prevetmed.2012.03.001.
88. Persoons, D.; Dewulf, J.; Smet, A.; Herman, L.; Heyndrickx, M.; Martel, A.; Catry, B.; Butaye, P.; Haesebrouck, F. Antimicrobial use in Belgian broiler production. *Prev. Vet. Med.* **2012**, *105*, 320–325, doi:10.1016/j.prevetmed.2012.02.020.
89. Taverne, F.J.; Jacobs, J.H.; Heederik, D.J.J.; Mouton, J.W.; Wagenaar, J.A.; van Geijlswijk, I.M. Influence of applying different units of measurement on reporting antimicrobial consumption data for pig farms. *BMC Vet. Res.* **2015**, *11*, 1–9, doi:10.1186/s12917-015-0566-7.
90. European Medicines Agency Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries. *Report. period 2005-2009* **2011**, *77*.
91. Merle, R.; Meyer-Kühling, B. Sales data as a measure of antibiotics usage: Concepts, examples and discussion of influencing factors. *Vet. Med. Sci.* **2020**, 154–163, doi:10.1002/vms3.205.
92. Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine *Guidance for Industry #152*

- Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern*; 2003;
93. Prescott, J.F. Sulfonamides, Diaminopyrimidines, and Their Combinations. In; Giguère, S., Prescott, J.F., Dowling, P.M., Eds.; 2013 ISBN 978-1-118-67510-6.
  94. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Organisation for Animal Health; World Health Organization Second Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial resistance: Management options 2004, 1–34.
  95. World Health Organization Critically Important Antimicrobials for Human Medicine: 6th revision 2018 Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>.
  96. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Organisation for Animal Health; World Health Organization Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Scientific assessment.
  97. World Organisation for Animal Health (OIE) *OIE List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance (July 2019)*; 2019;
  98. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology *Guidelines for ATCvet Classification 2021*; 2021;
  99. Government of Canada Categorization of Antimicrobial Drugs Based on Importance in Human Medicine Available online: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/antimicrobial-resistance/categorization-antimicrobial-drugs-based-importance-human-medicine.html>.
  100. World Health Organization *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine - 5th Revision 2016 (Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use)*; 2017; ISBN 978-92-4-151222-0.
  101. Roy, J.-P.; Archambault, M.; Desrochers, A.; Dubuc, J.; Dufour, S.; Francoz, D.; Paradis, M.-È.; Rousseau, M. New Quebec regulation on the use of antimicrobials of very high



- importance in food animals: Implementation and impacts in dairy cattle practice. *Can. Vet. J.* **2020**, *61*, 193–196.
102. Government of Canada Responsible use of Medically Important Antimicrobials in Animals Available online: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/antibiotic-antimicrobial-resistance/animals/actions/responsible-use-antimicrobials.html>.
  103. Government of Canada Liste A et antimicrobiens importants en médecine humaine.
  104. Government of Canada Rapports sur les ventes de médicaments vétérinaires antimicrobiens.
  105. Gouvernement du Québec Gazette officielle du Québec, Décret 1110-2018, 15 août 2018 Available online: <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=1&file=69441.pdf>.
  106. Agence de la santé publique du Canada *Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens, Mise à jour 2020*; 2020;
  107. Health Canada (Government of Canada) 2018 Veterinary Antimicrobial Sales Highlights Report.
  108. Health Canada (Government of Canada) 2019 Veterinary Antimicrobial Sales Highlights Report.
  109. Health Canada (Government of Canada) 2020 Veterinary Antimicrobial Sales Highlights Report.
  110. Gouvernement du Québec Plan d'action interministériel 2017-2021 de la Politique gouvernementale de prévention en santé Available online: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2017/17-297-02W.pdf>.
  111. Gouvernemnt du Québec (Programme québécois d'antibiosurveillance vétérinaire) Résultat de la surveillance passive de l'antibiorésistance, Rapport 2020 2020.

112. Léger, D.F.; Newby, N.C.; Reid-Smith, R.; Anderson, N.; Pearl, D.L.; Lissemore, K.D.; Kelton, D.F. Antimicrobial dispensing by Ontario dairy veterinarians. *Can. Vet. J.* **2015**, *56*, 723–729.
113. Léger, D.F.; Newby, N.C.; Reid-smith, R.; Anderson, N.; Pearl, D.L.; Lissemore, K.D.; Kelton, D.F. cow therapy by Ontario dairy veterinarians. **2017**, *58*.
114. Nobrega, D.B.; De Buck, J.; Naqvi, S.A.; Liu, G.; Naushad, S.; Saini, V.; Barkema, H.W. Comparison of treatment records and inventory of empty drug containers to quantify antimicrobial usage in dairy herds. *J. Dairy Sci.* **2017**, *100*, 9736–9745, doi:10.3168/jds.2017-13116.
115. Producteurs laitiers du Canada ProAction.
116. Ordre des médecins vétérinaires du Québec Histoire de la profession.
117. MAPAQ Amélioration de la santé animale au Québec (ASAQ).
118. Government of Canada Drug Product Database Available online: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>.
119. McDougall, S.; Compton, C.W.R.; Botha, N. Factors influencing antimicrobial prescribing by veterinarians and usage by dairy farmers in New Zealand. *N. Z. Vet. J.* **2017**, *65*, 84–92, doi:10.1080/00480169.2016.1246214.
120. Jones, P.J.; Marier, E.A.; Tranter, R.B.; Wu, G.; Watson, E.; Teale, C.J. Factors affecting dairy farmers' attitudes towards antimicrobial medicine usage in cattle in England and Wales. *Prev. Vet. Med.* **2015**, *121*, 30–40, doi:10.1016/j.prevetmed.2015.05.010.
121. Swinkels, J.M.; Hilken, A.; Zoche-Golob, V.; Krömker, V.; Buddiger, M.; Jansen, J.; Lam, T.J.G.M. Social influences on the duration of antibiotic treatment of clinical mastitis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* **2015**, *98*, 2369–2380, doi:10.3168/jds.2014-8488.
122. Stevens, M.; Piepers, S.; De Vlieghe, S. Mastitis prevention and control practices and mastitis treatment strategies associated with the consumption of (critically important)

- antimicrobials on dairy herds in Flanders, Belgium. *J. Dairy Sci.* **2016**, *99*, 2896–2903, doi:10.3168/jds.2015-10496.
123. Stevens, M.; Piepers, S.; De Vliegher, S. The effect of mastitis management input and implementation of mastitis management on udder health, milk quality, and antimicrobial consumption in dairy herds. *J. Dairy Sci.* **2019**, *102*, 2401–2415, doi:10.3168/jds.2018-15237.
124. Lardé, H.; Dufour, S.; Archambault, M.; Léger, D.; Loest, D.; Roy, J.-P.; Francoz, D. Assignment of Canadian Defined Daily Doses and Canadian Defined Course Doses for Quantification of Antimicrobial Usage in Cattle. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, doi:10.3389/fvets.2020.00010.
125. Firth, C.L.; Käsbohrer, A.; Egger-Danner, C.; Fuchs, K.; Pinior, B.; Roch, F.F.; Obritzhauser, W. Comparison of defined course doses (Dcdvet) for blanket and selective antimicrobial dry cow therapy on conventional and organic farms. *Animals* **2019**, *9*, doi:10.3390/ani9100707.
126. Hyde, R.M.; Remnant, J.G.; Bradley, A.J.; Breen, J.E.; Hudson, C.D.; Davies, P.L.; Clarke, T.; Critchell, Y.; Hylands, M.; Linton, E.; et al. Quantitative analysis of antimicrobial use on British dairy farms. *Vet. Rec.* **2017**, *181*, 1–8, doi:10.1136/vr.104614.
127. Mills, H.L.; Turner, A.; Morgans, L.; Massey, J.; Schubert, H.; Rees, G.; Barrett, D.; Dowsey, A.; Reyher, K.K. Evaluation of metrics for benchmarking antimicrobial use in the UK dairy industry. *Vet. Rec.* **2018**, *182*, 379, doi:10.1136/vr.104701.
128. Adkins, P.R.F.; Ericsson, A.C.; Middleton, J.R.; Witzke, M.C. The effect of intramammary pirlimycin hydrochloride on the fecal microbiome of early-lactation heifers. *J. Dairy Sci.* **2020**, *103*, 3459–3469, doi:10.3168/jds.2019-17554.
129. Aenishaenslin, C.; Häslér, B.; Ravel, A.; Parmley, J.; Stärk, K.; Buckeridge, D. Evidence needed for antimicrobial resistance surveillance systems. *Bull. World Health Organ.* **2019**, *97*, 283–289, doi:10.2471/BLT.18.218917.
130. Massé, J.; Lardé, H.; Fairbrother, J.M.; Roy, J.P.; Francoz, D.; Dufour, S.; Archambault, M.

- Prevalence of Antimicrobial Resistance and Characteristics of Escherichia coli Isolates From Fecal and Manure Pit Samples on Dairy Farms in the Province of Québec, Canada. *Front. Vet. Sci.* **2021**, *8*, doi:10.3389/fvets.2021.654125.
131. AACTING-network Description of existing monitoring systems for collection, analysis, benchmarking and reporting of farm-level veterinary antimicrobial usage. **2020**, 1–53.
  132. Dohoo, I.; Martin, W.; Stryhn, H. Screening and Diagnostic Tests (Chapter 5). In *Veterinary Epidemiologic Research 2nd Edition*; 2014; pp. 91–134.
  133. Dohoo, I.; Dufour, S.; Stryhn, H. *Bias in Observational Studies, Epi-on-the-Island Epidemiology Course*; 2021;
  134. Benedict, K.M.; Gow, S.P.; Reid-Smith, R.J.; Booker, C.W.; Morley, P.S. Metrics for quantifying antimicrobial use in beef feedlots. *Can. Vet. J.* **2012**, *53*, 841–848.
  135. Brault, S.A.; Hannon, S.J.; Gow, S.P.; Otto, S.J.G.; Booker, C.W.; Morley, P.S. Calculation of Antimicrobial Use Indicators in Beef Feedlots—Effects of Choice of Metric and Standardized Values. *Front. Vet. Sci.* **2019**, *6*, 1–12, doi:10.3389/fvets.2019.00330.
  136. Sargeant, J.M.; O’Connor, A.M.; Winder, C.B. Editorial: Systematic reviews reveal a need for more, better data to inform antimicrobial stewardship practices in animal agriculture. *Anim. Heal. Res. Rev.* **2019**, *20*, 103–105, doi:10.1017/S1466252319000240.
  137. More, J.B. What are the best metrics to monitor antibiotic use? *Vet. Rec.* **2019**, *184*, 388, doi:10.1136/vr.l1269.
  138. Agunos, A.; Gow, S.P.; Léger, D.F.; Deckert, A.E.; Carson, C.A.; Bosman, A.L.; Kadykalo, S.; Reid-Smith, R.J. Antimicrobial Use Indices—The Value of Reporting Antimicrobial Use in Multiple Ways Using Data From Canadian Broiler Chicken and Turkey Farms. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, 1–20, doi:10.3389/fvets.2020.567872.
  139. Hommerich, K.; Vogel, C.; Kasabova, S.; Hartmann, M.; Kreienbrock, L. Standardization of Therapeutic Measures in Antibiotic Consumption Monitoring to Compare Different Livestock Populations. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, 1–9, doi:10.3389/fvets.2020.00425.

140. Lardé, H.; Dufour, S.; Archambault, M.; Massé, J.; Roy, J.-P.; Francoz, D. An observational cohort study on antimicrobial usage on dairy farms in Quebec, Canada. *J. Dairy Sci.* **2020**, doi:10.3168/jds.2020-18848.
141. Scherpenzeel, C.G.M.; Tijds, S.H.W.; den Uijl, I.E.M.; Santman-Berends, I.M.G.A.; Velthuis, A.G.J.; Lam, T.J.G.M. Farmers' attitude toward the introduction of selective dry cow therapy. *J. Dairy Sci.* **2016**, *99*, 8259–8266, doi:10.3168/jds.2016-11349.
142. Kayitsinga, J.; Schewe, R.L.; Contreras, G.A.; Erskine, R.J. Antimicrobial treatment of clinical mastitis in the eastern United States: The influence of dairy farmers' mastitis management and treatment behavior and attitudes. *J. Dairy Sci.* **2017**, *100*, 1388–1407, doi:10.3168/jds.2016-11708.
143. Poizat, A.; Bonnet-Beaugrand, F.; Rault, A.; Fourichon, C.; Bareille, N. Antibiotic use by farmers to control mastitis as influenced by health advice and dairy farming systems. *Prev. Vet. Med.* **2017**, *146*, 61–72, doi:10.1016/j.prevetmed.2017.07.016.
144. Coyne, L.A.; Pinchbeck, G.L.; Williams, N.J.; Smith, R.F.; Dawson, S.; Pearson, R.B.; Latham, S.M. Understanding antimicrobial use and prescribing behaviours by pig veterinary surgeons and farmers: A qualitative study. *Vet. Rec.* **2014**, *175*, 593, doi:10.1136/vr.102686.
145. Coyne, L.A.; Latham, S.M.; Williams, N.J.; Dawson, S.; Donald, I.J.; Pearson, R.B.; Smith, R.F.; Pinchbeck, G.L. Understanding the culture of antimicrobial prescribing in agriculture: A qualitative study of UK pig veterinary surgeons. *J. Antimicrob. Chemother.* **2016**, *71*, 3300–3312, doi:10.1093/jac/dkw300.
146. Speksnijder, D.C.; Jaarsma, A.D.C.; van der Gugten, A.C.; Verheij, T.J.M.; Wagenaar, J.A. Determinants associated with veterinary antimicrobial prescribing in farm animals in the Netherlands: A qualitative study. *Zoonoses Public Health* **2015**, *62*, 39–51, doi:10.1111/zph.12168.
147. Speksnijder, D.C.; Jaarsma, D.A.C.; Verheij, T.J.M.; Wagenaar, J.A. Attitudes and perceptions of Dutch veterinarians on their role in the reduction of antimicrobial use in

- farm animals. *Prev. Vet. Med.* **2015**, *121*, 365–373, doi:10.1016/j.prevetmed.2015.08.014.
148. Postma, M.; Speksnijder, D.C.; Jaarsma, A.D.C.; Verheij, T.J.M.; Wagenaar, J.A.; Dewulf, J. Opinions of veterinarians on antimicrobial use in farm animals in Flanders and the Netherlands. *Vet. Rec.* **2016**, *179*, 68, doi:10.1136/vr.103618.
149. Roy, J.-P.; Archambault, M.; Desrochers, A.; Dubuc, J.; Dufour, S.; Francoz, D.; Paradis, M.-È.; Rousseau, M. New Quebec regulation on the use of antimicrobials of very high importance in food animals: Implementation and impacts in dairy cattle practice. *Can. Vet. J.* **2020**, *61*, 193–196.
150. Lardé, H.; Francoz, D.; Roy, J.-P.; Massé, J.; Archambault, M.; Paradis, M.-È.; Dufour, S. Comparison of quantification methods to estimate farm-level usage of antimicrobials other than in medicated feed in dairy farms from Québec, Canada. *Microorganisms* **2021**, *Submitted*.
151. Nikky, M.; Cécile, A.; Hélène, L.; Jean-Philippe, R.; Christine, F.; David, F.; Marie-Ève, P.; Simon, D. Evidence of a decrease in sales of antimicrobials of very high importance for humans in dairy herds after a new regulation restricting their use in Quebec, Canada. *Zoonoses Public Health* **2022**, 1–12, doi:10.1111/zph.12929.
152. de Lagarde, M.; Fairbrother, J.M.; Archambault, M.; Dufour, S.; Francoz, D.; Massé, J.; Lardé, H.; Aenishaenslin, C.; Paradis, M.-È.; Roy, J.-P. Impact of a Regulation Restricting Critical Antimicrobial Usage on Prevalence of Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Isolates From Fecal and Manure Pit Samples on Dairy Farms in Québec, Canada. *Front. Vet. Sci.* **2022**, *9*, 1–15, doi:10.3389/fvets.2022.838498.

# Annexe 1 – Certificat d’approbation éthique émis par le Comité d’éthique de la recherche en santé de l’Université de Montréal (N° 16-163-CERES-D)



N° de certificat  
16-163-CERES-D

Comité d’éthique de la recherche en santé

## CERTIFICAT D’APPROBATION ÉTHIQUE

*Le Comité d’éthique de la recherche en santé (CERES), selon les procédures en vigueur, en vertu des documents qui lui ont été fournis, a examiné le projet de recherche suivant et conclu qu’il respecte les règles d’éthique énoncées dans la Politique sur la recherche avec des êtres humains de l’Université de Montréal.*

Projet	
<b>Titre du projet</b>	<b>Évaluation des pratiques d’utilisation des agents antimicrobiens par les médecins vétérinaires et les producteurs de bovins laitiers du Québec.</b>
<b>Chercheurs requérants</b>	<b>David Francoz (ND)</b> , Professeure titulaire, Faculté de médecine vétérinaire - Département des sciences cliniques <b>Simon Dufour (ND)</b> , Professeure adjoint, Faculté de médecine vétérinaire - Département de pathologie et microbiologie <b>Jean-Philippe Roy (ND)</b> , Professeure titulaire, Faculté de médecine vétérinaire - Département des sciences cliniques <b>Marie Archambault (ND)</b> , Professeure titulaire, Faculté de médecine vétérinaire - Département de pathologie et microbiologie
Autres collaborateurs:	Soulyvane Nguon (MAPAQ), Marie-Ève Paradis (AMVPQ) & Hélène Lardé (Candidate au Ph. D. en sciences vétérinaires, UdeM)

Financement	
Organisme	MAPAQ
Programme	Innov’Action Agroalimentaire
Titre de l’octroi si différent	
Numéro d’octroi	115330
Chercheur principal	
No de compte	

### MODALITÉS D’APPLICATION

Tout changement anticipé au protocole de recherche doit être communiqué au CERES qui en évaluera l’impact au chapitre de l’éthique.

Toute interruption prématurée du projet ou tout incident grave doit être immédiatement signalé au CERES

Selon les règles universitaires en vigueur, un suivi annuel est minimalement exigé pour maintenir la validité de la présente approbation éthique, et ce, jusqu’à la fin du projet. Le questionnaire de suivi est disponible sur la page web du CERES.

Dominique Langelier, présidente  
Comité d’éthique de la recherche en santé  
Université de Montréal

**11 janvier 2017**  
Date de délivrance

**1er juillet 2019**  
Date de fin de validité

adresse postale  
C.P. 6128, succ. Centre-ville  
Montréal QC H3C 3J7

3744 Jean-Brillant  
4e étage, bur. 430-11  
Montréal QC H3T 1P1

Téléphone : 514-343-6111 poste 2604  
ceres@umontreal.ca  
www.ceres.umontreal.ca

## **Annexe 2 – Matériel supplémentaire présenté dans les articles**

### **Article “Assignment of Canadian Defined Daily Doses and Canadian Defined Course Doses for Quantification of Antimicrobial Usage in Cattle” (Chapitre 3)**

Le matériel supplémentaire pour cet article peut être consulté en ligne en suivant le lien

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2020.00010/full#supplementary-material> et contient :

#### **1. Details of the products excluded from calculations.**

**Supplementary 1.1.** Details of the 25 products for which the status in the Drug Product Database (Health Canada) changed from “marketed” to “dormant” or “cancelled post market” between April and December 2019.

**Supplementary 1.2.** Details of the 11 products marketed in Canada, and excluded from calculations.

#### **2. Details of the injectable products.**

**Supplementary 2.1.** Details of the 16 injectable products authorized for lactating dairy cows, containing at least one antimicrobial agent, and marketed in Canada with at least one indication for cattle.

**Supplementary 2.2.** Details of the 23 injectable products not for use in lactating dairy cows, containing at least one antimicrobial agent, and marketed in Canada with at least one indication for cattle.



**Supplementary 2.3.** Average daily dosage, course dosage, daily dose, and course dose, for procaine benzylpenicillin (not combined), ceftiofur, and oxytetracycline (from injectable products).

### **3. Details of the oral products containing exactly one antimicrobial agent.**

**Supplementary 3.1.** Details of the 27 oral products other than medicated premixes, containing exactly one antimicrobial agent, and marketed in Canada with at least one indication for cattle.

**Supplementary 3.2.** Average daily dosage, course dosage, daily dose, and course dose, for oxytetracycline, sulfamethazine (sulfadimidine), and tetracycline (from oral products other than medicated premixes, containing exactly one antimicrobial agent).

**Supplementary 3.3.** Details of the 23 medicated premixes containing exactly one antimicrobial agent, and marketed in Canada with at least one indication for cattle.

### **4. Details of the oral products containing more than one antimicrobial agent.**

**Supplementary 4.1.** Details of the 16 oral products other than medicated premixes, containing exactly two antimicrobial agents, and marketed in Canada with at least one indication for cattle.

**Supplementary 4.2.** Details of the 9 oral products other than medicated premixes, containing exactly three antimicrobial agents, and marketed in Canada with at least one indication for cattle.

**Supplementary 4.3.** Average daily dosage, course dosage, daily dose, and course dose, for neomycin sulfate, oxytetracycline, sulfamerazine, sulfamethazine (sulfadimidine), and sulfathiazole (from oral products other than medicated premixes, containing more than one antimicrobial agent).

### **5. Details of the intramammary, intrauterine, and topical products.**

**Supplementary 5.1.** Details of the 8 intramammary products containing at least one antimicrobial agent, and marketed for cattle in Canada.

**Supplementary 5.2.** Details of the 5 intrauterine products containing at least one antimicrobial agent, and marketed in Canada with at least one indication for cattle.

**Supplementary 5.3.** Details of the 4 topical products containing at least one antimicrobial agent, and marketed in Canada with at least one indication for cattle.

## **Article “An Observational Cohort Study on Antimicrobial Usage on Dairy Farms in Quebec, Canada” (Chapitre 4)**

Le matériel supplémentaire pour cet article peut être consulté en ligne en suivant le lien

<https://dataverse.scholarsportal.info/dataset.xhtml?persistentId=doi:10.5683/SP2/J0LQRB> et contient :

- Supplemental File S1. SAS Codes
- Supplemental File S2. Data Set
- Supplemental File S3. Variables (name, unit, and definition of each variable)
- Supplemental Table S1. Definitions of diseases, used to compute disease incidence on 101 dairy farms in Quebec, Canada
- Supplemental Table S2. Compounded forms collected during the period of the project on 101 dairy farms in Quebec, Canada
- Supplemental Table S3. Veterinary products not labeled for cattle in Canada, human products, and medicated premixes containing a combination of two antimicrobial agents collected during the period of the project on 101 dairy farms in Quebec, Canada

## **Article “Comparison of Quantification Methods to Estimate Farm-Level Usage of Antimicrobials Other than in Medicated Feed in Dairy Farms from Québec, Canada” (Chapitre 5)**

Le matériel supplémentaire pour cet article peut être consulté en ligne en suivant le lien

<https://www.mdpi.com/article/10.3390/microorganisms9051106/s1> et contient :

- Table S1. The STROBE-Vet statement checklist
- Table S2. Demographic data (number of farms recruited by region, herd size, and owned quota) of the 101 dairy farms recruited in the Québec province of Canada
- Table S3. Antimicrobial agents identified by at least one quantification method in 101 (REF, VET, and GOV methods) or 97 (FARM method) dairy farms from Québec, Canada, but not quantified in Canadian Defined Course Doses for cattle (DCDbovCA).

## **Article “Comparison of Quantification Methods to Estimate Farm-Level Usage of Antimicrobials in Medicated Feed in Dairy Farms from Québec, Canada” (Chapitre 6)**

Le matériel supplémentaire pour cet article peut être consulté en ligne en suivant le lien

<https://www.mdpi.com/article/10.3390/microorganisms9091834/s1> et contient :

- Table S1: The STROBE-Vet Statement Checklist

## Annexe 3 – Questionnaires développés pour le projet

### Questionnaire à l'attention des éleveurs de bovins laitiers du Québec

Auteurs : Hélène Lardé et Jonathan Massé, David Francoz, Jean-Philippe Roy, Marie Archambault, Simon Dufour

#### DÉBUT DU QUESTIONNAIRE

Date (JJ/MM/AAAA) : \_\_\_\_\_

Heure de début : \_\_\_\_\_ Heure de fin : \_\_\_\_\_ Durée de l'entrevue (en minutes) : \_\_\_\_\_

Membre de l'équipe de recherche réalisant l'entrevue : HL / JM

Numéro de la ferme dans le projet : \_\_\_\_\_

Personne interrogée (responsable des soins et des traitements aux animaux) : \_\_\_\_\_

Ce questionnaire vise d'abord à décrire comment les antibiotiques sont utilisés sur vos fermes. Dans un deuxième temps, le questionnaire cherche à déterminer quelles sont vos perceptions concernant l'évolution des pratiques d'utilisation des antibiotiques ainsi que vos inquiétudes concernant l'émergence de la résistance aux antibiotiques sur les fermes laitières.

Les réponses seront analysées de façon anonyme. Une fois l'analyse réalisée, les données du questionnaire seront détruites et ne seront pas utilisées à des fins autres que pour l'étude en cours. Un résumé des résultats de ce projet vous sera remis à la fin de l'étude.

Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse concernant vos décisions et opinions concernant l'utilisation des antibiotiques, sélectionnez la réponse qui s'applique le plus à votre situation.

#### A- DONNÉES GÉNÉRALES

1. **Quel est votre quota laitier possédé ? \_\_\_\_\_ kg de matière grasse par jour**
2. **Avez-vous une activité de transformation de produits laitiers (fromages, yogourts, crème...) sur votre ferme ?**  
 Oui  
 Non
3. **Votre activité « Bovins laitiers et production laitière » est-elle certifiée biologique ?**  
 Oui

Non

4. Indiquez le pourcentage du revenu agricole de la ferme attribuable aux BOVINS LAITIERS ET PRODUCTION LAITIÈRE (toutes entreprises confondues) : \_\_\_\_\_%

5. Indiquer les races de bovins laitiers dans votre troupeau (pourcentage approximatif pour chaque race) :

---

6. Avez-vous suivi une formation en groupe sur l'usage judicieux des antibiotiques offerte par votre vétérinaire au début de l'année 2018 ?

Oui

Non

7. Pensez-vous que les produits suivants contiennent des antibiotiques de très haute importance en santé humaine? (Cochez la case qui s'applique)

	Cet antibiotique est « de très haute importance en santé humaine ».	Cet antibiotique n'est pas « de très haute importance en santé humaine »	Je connais cet antibiotique, mais je ne connais pas son importance en santé humaine.	Je ne connais pas ce(s) produit(s).
Baytril ou A180				
Borgal ou Trimidox				
Cefa-lak, Cefa-dri ou Metricure				
Excenel, Excede, Ceftiocyl ou Eficur				
Micotil, Draxxin, Zactran, Zuprevo ou Tylan 200				
Rumensin ou momensin				
Oxyvet, Oxymycine ou Liquamycin				
Depocillin, Penpro, Procillin, Pen Vet 300, Duplocillin ou Propen				
Spectramast				
Special Formula 17900 – Forte				

8. Au cours de la dernière année, quel a été le nombre de visites vétérinaires, par mois ou par année, pour votre élevage ?

a) pour le préventif (visites planifiées) : \_\_\_\_\_ visites par mois / année

b) pour le curatif (comprenant les urgences) : \_\_\_\_\_ visites par mois / année

**9. Pour les périodes suivantes d'entente ASAQ, avez-vous dépassé (ou prévoyez-vous dépasser) le plafond fixé pour le remboursement des frais vétérinaires par le MAPAQ ?**

Période	CHOIX DE RÉPONSE : - Oui - Non - Ne sait pas (indiquer quelle personne contacter pour le savoir)	À partir de quelle date étiez-vous (ou prévoyez-vous être) au-delà du plafond fixé ?
1 <sup>er</sup> avril 2015 au 31 mars 2016		
1 <sup>er</sup> avril 2016 au 31 mars 2017		
1 <sup>er</sup> avril 2017 au 31 mars 2018		

**10. Au cours de la dernière année, vous êtes-vous procuré des antibiotiques :**

		Si OUI :				
		Provenance ?	Pour quels antibiotiques en particulier ?	Quantité et fréquence d'achat ?	Raison pour laquelle vous utilisez ces fournisseurs (plutôt que vos vétérinaires réguliers) :	Commentaires (si besoin)
Auprès de vétérinaires autres que vos vétérinaires réguliers	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> province QC <input type="checkbox"/> autre province <input type="checkbox"/> États-Unis <input type="checkbox"/> autre : préciser SVP _____				
Auprès d'autres producteurs	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> province QC <input type="checkbox"/> autre province <input type="checkbox"/> États-Unis <input type="checkbox"/> autre : préciser SVP _____				
Sur internet	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> province QC <input type="checkbox"/> autre province <input type="checkbox"/> États-Unis <input type="checkbox"/> autre : préciser SVP _____				
Autre source d'achat de médicaments, précisez SVP : _____	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> province QC <input type="checkbox"/> autre province <input type="checkbox"/> États-Unis <input type="checkbox"/> autre : préciser SVP _____				

**11. Vous êtes-vous procurés des médicaments grâce au système AMVPQsec, c'est-à-dire directement auprès du CDMV (Centre de Distribution des Médicaments Vétérinaires), après avoir demandé une prescription à votre vétérinaire ?**

- Oui, précisez combien de commandes depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2017 : \_\_\_\_\_
- Non

**12. Est-ce que vous gardez tous vos antibiotiques au même endroit ?**

- Oui
- Non, précisez SVP (nombre de pharmacies, bâtiments différents...) : \_\_\_\_\_

**13. Selon vous, quel pourcentage des traitements administrés aux bovins se retrouve réellement inscrit dans votre registre LCQ (Lait Canadien de Qualité) :**

- a. Pour les antibiotiques : \_\_\_\_\_%
- b. Pour les autres médicaments : \_\_\_\_\_%

Si moins que 100% : quels sont les traitements (antibiotiques ou non) qui ne sont pas toujours inscrits dans le registre LCQ ? \_\_\_\_\_

**14. Combien de personnes travaillent avec les bovins laitiers dans votre ferme (incluant vous-même) ? \_\_\_\_\_**

Prénom (mettre un astérisque pour la personne qui répond au questionnaire)	Âge	P = propriétaire S = salarié	F = membre de la famille NF = extérieur à la famille	1 = temps-plein ½ = temps-partiel	Nombre d'années d'expérience sur une ferme laitière (indiquer TJS si né(e) sur une ferme)

**15. Prévoyez-vous vendre ou transférer le quota laitier au cours des cinq prochaines années ?**

- Oui, vente du quota et des bovins laitiers (arrêt de la production laitière)
- Oui, relève prévue : préciser familial ou non et dans combien de temps (si connu) : \_\_\_\_
- Non
- Ne sais pas

**16. Indiquez le nombre de têtes (le plus exactement possible en date d'aujourd'hui) sur la ferme selon les catégories suivantes :**

- nombre de VEAUX NON SEVRÉS (mâles et femelles) : \_\_\_\_\_
  - nombre de BOVINS ENTRE LE SEVRAGE ET LE PREMIER VÊLAGE : \_\_\_\_\_
  - nombre de VACHES EN LACTATION de 1<sup>e</sup> LACTATION : \_\_\_\_\_
  - nombre de VACHES EN LACTATION de 2<sup>e</sup> LACTATION ET PLUS : \_\_\_\_\_
  - nombre de VACHES TARIÉS : \_\_\_\_\_
  - nombre de TAUREAUX LAITIERS : \_\_\_\_\_
  - animaux AUTRES QUE DES BOVINS LAITIERS (bovins de boucherie, chevaux, petits ruminants...) [remarque : lister uniquement les animaux pouvant contribuer à la consommation d'antibiotiques sur la ferme] :
- 
- 

**17. Au cours de la dernière année,**

**a. avez-vous achetés des animaux ?**

- Non
- Oui, remplissez le tableau suivant :

<b>Veaux non-sevrés</b>	<b>Bovins entre le sevrage et la première mise-bas</b>	<b>Vaches</b>	<b>Taureaux</b>

**b. avez-vous transportés des animaux hors de votre ferme, et qui sont revenus vivants sur la ferme après le transport (exemple : expositions agricoles, hospitalisations au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire, animaux en pension, etc...) ?**

- Non
- Oui, remplissez le tableau suivant :

<b>Veaux non-sevrés</b>	<b>Bovins entre le sevrage et la première mise-bas</b>	<b>Vaches</b>	<b>Taureaux</b>

**18. Dans quel type de logement sont gardés les VEAUX NON SEVRÉS ?**



Âge	Type de logement	Préciser	Contact physique possible avec d'autres animaux	Contact possible avec de la litière partagée d'autres animaux	Système d'alimentation	Lait servi (après le colostrum) PLUSIEURS CHOIX DE RÉPONSES POSSIBLES
	<input type="checkbox"/> individuel <input type="checkbox"/> à l'intérieur <input type="checkbox"/> à l'extérieur	<input type="checkbox"/> attaché <input type="checkbox"/> petit enclos individuel <input type="checkbox"/> huche <input type="checkbox"/> autre, préciser : _____	<input type="checkbox"/> oui, d'autres veaux (museaux qui se touchent au-dessus d'une séparation...) <input type="checkbox"/> oui, des vaches ou taures <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui, litière d'autres veaux (séparation ajourée entre les enclos...) <input type="checkbox"/> oui, litière des vaches ou taures <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> manuel / biberon ou chaudière individuelle <input type="checkbox"/> système automatique de distribution (louve)	<input type="checkbox"/> lait en poudre, médicamenté ? <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui, préciser : _____  <input type="checkbox"/> lait des vaches en début de lactation (lait impropre à la consommation humaine)  <input type="checkbox"/> lait des vaches en période de retrait de lait suite à l'utilisation de médicaments  <input type="checkbox"/> lait de vaches non en retrait
	<input type="checkbox"/> en groupe <input type="checkbox"/> à l'intérieur <input type="checkbox"/> à l'extérieur	Nombre de veaux par groupe en moyenne : _____	<input type="checkbox"/> oui, des vaches ou taures <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui, litière des autres enclos, ou des vaches ou taures (séparations incomplètes...) <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> manuel / biberon ou chaudière individuelle <input type="checkbox"/> manuel / chaudière commune au groupe (avec plusieurs tétines) <input type="checkbox"/> système automatique de distribution (louve)	
	<input type="checkbox"/> individuel <input type="checkbox"/> à l'intérieur <input type="checkbox"/> à l'extérieur	<input type="checkbox"/> attaché <input type="checkbox"/> petit enclos individuel <input type="checkbox"/> huche <input type="checkbox"/> autre, préciser : _____	<input type="checkbox"/> oui, d'autres veaux (museaux qui se touchent au-dessus d'une séparation...) <input type="checkbox"/> oui, des vaches ou taures <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui, litière d'autres veaux (séparation ajourée entre les enclos...) <input type="checkbox"/> oui, litière des vaches ou taures <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> manuel / biberon ou chaudière individuelle <input type="checkbox"/> système automatique de distribution (louve)	<input type="checkbox"/> lait en poudre, médicamenté ? <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui, préciser : _____  <input type="checkbox"/> lait des vaches en début de lactation (lait impropre à la consommation humaine)  <input type="checkbox"/> lait des vaches en période de retrait de lait suite à l'utilisation de médicaments  <input type="checkbox"/> lait de vaches non en retrait
	<input type="checkbox"/> en groupe <input type="checkbox"/> à l'intérieur <input type="checkbox"/> à l'extérieur	Nombre de veaux par groupe en moyenne : _____	<input type="checkbox"/> oui, des vaches ou taures <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui, litière des autres enclos, ou des vaches ou taures (séparations incomplètes...) <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> manuel / biberon ou chaudière individuelle <input type="checkbox"/> manuel / chaudière commune au groupe (avec plusieurs tétines) <input type="checkbox"/> système automatique de distribution (louve)	
	<input type="checkbox"/> individuel <input type="checkbox"/> à l'intérieur <input type="checkbox"/> à l'extérieur	<input type="checkbox"/> attaché <input type="checkbox"/> petit enclos individuel <input type="checkbox"/> huche <input type="checkbox"/> autre, préciser : _____	<input type="checkbox"/> oui, d'autres veaux (museaux qui se touchent au-dessus d'une séparation...) <input type="checkbox"/> oui, des vaches ou taures <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui, litière d'autres veaux (séparation ajourée entre les enclos...) <input type="checkbox"/> oui, litière des vaches ou taures <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> manuel / biberon ou chaudière individuelle <input type="checkbox"/> système automatique de distribution (louve)	<input type="checkbox"/> lait en poudre, médicamenté ? <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui, préciser : _____  <input type="checkbox"/> lait des vaches en début de lactation (lait impropre à la consommation humaine)  <input type="checkbox"/> lait des vaches en période de retrait de lait suite à l'utilisation de médicaments  <input type="checkbox"/> lait de vaches non en retrait
	<input type="checkbox"/> en groupe <input type="checkbox"/> à l'intérieur <input type="checkbox"/> à l'extérieur	Nombre de veaux par groupe en moyenne : _____	<input type="checkbox"/> oui, des vaches ou taures <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui, litière des autres enclos, ou des vaches ou taures (séparations incomplètes...) <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> manuel / biberon ou chaudière individuelle <input type="checkbox"/> manuel / chaudière commune au groupe (avec plusieurs tétines) <input type="checkbox"/> système automatique de distribution (louve)	
	<input type="checkbox"/> individuel <input type="checkbox"/> à l'intérieur <input type="checkbox"/> à l'extérieur	<input type="checkbox"/> attaché <input type="checkbox"/> petit enclos individuel <input type="checkbox"/> huche <input type="checkbox"/> autre, préciser : _____	<input type="checkbox"/> oui, d'autres veaux (museaux qui se touchent au-dessus d'une séparation...) <input type="checkbox"/> oui, des vaches ou taures <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui, litière d'autres veaux (séparation ajourée entre les enclos...) <input type="checkbox"/> oui, litière des vaches ou taures <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> manuel / biberon ou chaudière individuelle <input type="checkbox"/> système automatique de distribution (louve)	<input type="checkbox"/> lait en poudre, médicamenté ? <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui, préciser : _____  <input type="checkbox"/> lait des vaches en début de lactation (lait impropre à la consommation humaine)  <input type="checkbox"/> lait des vaches en période de retrait de lait suite à l'utilisation de médicaments  <input type="checkbox"/> lait de vaches non en retrait
	<input type="checkbox"/> en groupe <input type="checkbox"/> à l'intérieur <input type="checkbox"/> à l'extérieur	Nombre de veaux par groupe en moyenne : _____	<input type="checkbox"/> oui, des vaches ou taures <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui, litière des autres enclos, ou des vaches ou taures (séparations incomplètes...) <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> manuel / biberon ou chaudière individuelle <input type="checkbox"/> manuel / chaudière commune au groupe (avec plusieurs tétines) <input type="checkbox"/> système automatique de distribution (louve)	

**19. Dans quel type de logement sont gardés les bovins laitiers, par catégories d'âge, et ont-ils accès à l'extérieur : (veaux sevrés, taures, vaches en lactation, vaches tarées)**

---

---

---

---

---

**20. Vous arrive-t-il d'utiliser le lait des vaches en période de retrait suite à l'utilisation d'antibiotiques pour nourrir vos veaux ?**

Oui

- Pour quels veaux en particulier :
  - mâles / femelles / pas de distinction de sexe
  - veaux de quel âge ? \_\_\_\_\_
  - veaux malades seulement / veaux sains uniquement / pas de distinction
- Sur la dernière année, de façon générale, quel pourcentage de lait des vaches en période de retrait est donné aux veaux ? \_\_\_\_\_%
- Le lait utilisé provient des vaches :
  - encore sous traitement antibiotique / en période de retrait mais plus sous traitement antibiotique / pas de distinction

Non

**21. Est-ce que votre élevage a déjà été diagnostiqué positif pour *Salmonella Dublin* ?**

Oui

- Si oui, préciser la date et le type d'échantillon positif (lait, sang ou nécropsie) : \_\_\_\_\_
- Si oui, votre vétérinaire a-t-il identifié des animaux malades de *S.Dublin* dans l'élevage ?

---

---

Non, testé et négatif

Non, pas testé

## B- PRATIQUES D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES DANS VOTRE FERME

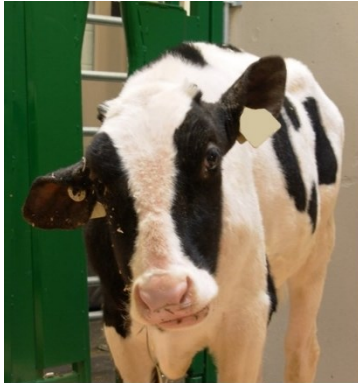
### 22. Prenez-vous la température d'un animal avant de mettre en place un traitement antibiotique ?

- oui, toujours
- oui, parfois
- non

Si oui, à partir de quelle température rectale mettez-vous en place un traitement antibiotique sur une vache adulte : \_\_\_\_\_ °C ou F

Si oui, à partir de quelle température rectale mettez-vous en place un traitement antibiotique sur un veau : \_\_\_\_\_ °C ou F

### Photos présentées aux producteurs pour les questions 23-24-25 :



Otite (veau)



Omphalite (veau)



Arthrite septique (veau)



Piétin d'Italie

**23. Pour chacune des conditions suivantes, indiquer si vous traitez les animaux par vous-même, sans examen vétérinaire. Il s'agit des VEAUX traités DANS LA DERNIÈRE ANNÉE.**

Conditions cliniques	Nombre d'animaux affectés de cette condition dans la dernière année	Nombre de ces animaux que vous avez traités par vous-même (sans examen vétérinaire)	Quels traitements ? (Lister juste les antibiotiques) +/- Commentaires	Voie(s) d'administration	Dose	Fréquence	Durée du traitement	Protocoles discutés avec vos vétérinaires
<b>Pneumonie aiguë</b> : veau qui respire vite et superficiel, toux possible, jetage nasal purulent								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel
<b>Diarrhée aiguë</b> : veau en diarrhée profuse, avec possibilité de sang frais dans le fumier, fesses souillées, abattu								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel
<b>Infection de l'ombilic</b> : gros ombilic non rétractable dans l'abdomen, ferme et inconfort à la palpation, avec possibilité de pus s'écoulant ou croûtes / poils collés (PHOTO)								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel
<b>Otite</b> : veau présentant une tête penchée, une ou 2 oreilles pendantes, pus pouvant s'écouler de l'oreille, difficultés à manger possible (PHOTO)								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel
<b>Arthrite septique</b> : veau avec non-appui ou appui léger sur une patte, grosse articulation, douleur à la pression, possibilité d'un écoulement de pus de l'articulation (PHOTO)								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel

**24. Pour chacune des conditions suivantes, indiquer si vous traitez les animaux par vous-même, sans examen vétérinaire. Il s'agit des VACHES EN LACTATION traitées DANS LA DERNIÈRE ANNÉE.**

Conditions cliniques	Nombre d'animaux affectés de cette condition dans la dernière année	Nombre de ces animaux que vous avez traités par vous-même (sans examen vétérinaire)	Quels traitements ? (Lister juste les antibiotiques) +/- Commentaires	Voie(s) d'administration	Dose	Fréquence	Durée du traitement	Protocoles discutés avec vos vétérinaires
<b>Pneumonie aiguë</b> : vache qui respire vite et superficiel, toux possible, jetage nasal purulent								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel
<b>Diarrhée aiguë</b> : vache en diarrhée profuse avec possibilité de sang frais dans le fumier, abattue, mange moins								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel
<b>Rétention placentaire</b> : vache vélée depuis plus de 24h, qui n'a pas délivré, bon état général								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel
<b>Mérite aiguë</b> : écoulement brunâtre nauséabond à la vulve, vache abattue, mange moins, fièvre								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel
<b>Mammite légère ou modérée</b> : lait présentant des grumeaux, quartier normal ou modérément induré, bon état général								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel
<b>Mammite sévère</b> : lait modifié (plus aqueux) et quartier induré, vache abattue, mange moins, difficile à lever, fièvre								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel
<b>Piétin d'Italie</b> (dermatite digitale) (PHOTO)								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel
<b>« File pas, mange pas » d'origine indéterminée</b> : vache qui mange « on and off » et qui produit moins de lait								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel

**25. Pour chacune des conditions suivantes, indiquer si vous traitez les animaux par vous-même, sans examen vétérinaire. Il s'agit des TAURES et VACHES TARIÉS traités DANS LA DERNIÈRE ANNÉE.**

Conditions cliniques	Nombre d'animaux affectés de cette condition dans la dernière année	Nombre de ces animaux que vous avez traités par vous-même (sans examen vétérinaire)	Quels traitements ? (Lister juste les antibiotiques) +/- Commentaires	Voie(s) d'administration	Dose	Fréquence	Durée du traitement	Protocoles discutés avec vos vétérinaires
<b>Pneumonie aiguë</b> : taure ou vache tarie, qui respire vite et superficiel, toux possible, jetage nasal purulent								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel
<b>Diarrhée aiguë</b> : taure ou vache tarie, en diarrhée profuse avec possibilité de sang frais dans le fumier, abattue, mange moins								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel
<b>Piétin d'Italie</b> (dermatite digitale) (PHOTO)								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel
<b>« File pas, mange pas » d'origine indéterminée</b> : taure ou vache tarie qui mange « on and off »								<input type="checkbox"/> oui, oral <input type="checkbox"/> oui, standardisé écrit <input type="checkbox"/> non, traitement habituel

**26. Dans la dernière année, avez-vous utilisé des médicaments dans l'alimentation de vos animaux sevrés ?**

- Oui, précisez (quels animaux, quel médicament, période de l'année) : \_\_\_\_\_
- Non

**27. Dans la dernière année, avez-vous utilisé de l'amprolium (exemples : Amprol solution à 9,6% ou Ampromed) dans l'eau des veaux (traitement de la coccidiose) ?**

- non
- oui, systématiquement
- oui, parfois, précisez SVP : \_\_\_\_\_

**28. Dans la dernière année, avez-vous utilisé des antibiotiques appliqués localement sur la peau ou les pieds de vos vaches ?**

non

oui, remplissez le tableau suivant :

	Quel antibiotique ?	Nombre de vaches traitées au cours de la dernière année	Fréquence du traitement lorsqu'appliqué	Temps de retrait appliqués (lait et viande)
<input type="checkbox"/> antibiotiques en poudre appliquée dans un bandage sur les onglons				
<input type="checkbox"/> antibiotiques en spray appliqué sur les onglons				
<input type="checkbox"/> antibiotiques en pâte (exemple : mélange poudre avec glycol) appliquée sur les onglons				
<input type="checkbox"/> antibiotiques dans un pédiluve où passent les vaches				

**29. Quand votre vétérinaire prescrit un traitement antibiotique, dans quelle proportion des cas respectez-vous le nombre de jours prescrits ? \_\_\_\_\_%**

Si moins de 100%, remplir le tableau :

	Vous arrêtez le traitement antibiotique avant la fin de la durée prescrite	Vous continuez le traitement antibiotique jusqu'à la fin de la durée prescrite	Vous continuez le traitement antibiotique au-delà de la durée prescrite	Vous consultez votre vétérinaire pour modifier le traitement antibiotique (l'arrêter, le changer...)	Vous avez une autre approche concernant le respect de la durée prescrite, précisez SVP
Dans le cas d'un animal dont les signes cliniques <b>s'améliorent</b> avant la fin de la durée du traitement					
Dans le cas d'un animal dont les signes cliniques <b>se détériorent</b> avant la fin de la durée du traitement					
Dans le cas d'un animal dont les signes cliniques <b>restent stables</b> avant la fin de la durée du traitement					

**30. Lorsque vous mettez en place un traitement antibiotique sans faire appel à votre vétérinaire, que faites-vous dans les cas suivants :**

	Vous arrêtez le traitement antibiotique	Vous continuez le traitement antibiotique pour la durée recommandée sur la bouteille	Vous continuez le traitement antibiotique au-delà de la durée recommandée sur la bouteille	Vous consultez votre vétérinaire pour modifier le traitement antibiotique (l'arrêter, le changer...)	Vous avez une autre approche, précisez SVP
Dans le cas d'un animal dont les signes cliniques <b>s'améliorent</b>					
Dans le cas d'un animal dont les signes cliniques <b>se détériorent</b>					
Dans le cas d'un animal dont les signes cliniques <b>restent stables</b>					

**31. Concernant votre méthode de tarissement, au cours de la dernière année,**

**a. quelle est votre méthode de tarissement, et l'antibiotique utilisé si applicable ?**

**traitement antibiotique UNIVERSEL** (traitement de TOUS les quartiers, de TOUTES les vaches)

- Tubes intra-mammaires utilisés : \_\_\_\_\_

**traitement antibiotique SÉLECTIF** (traitement de CERTAINS quartiers seulement, de CERTAINES vaches seulement)

- Proportion de vaches dont au moins un quartier est traité au tarissement : \_\_\_\_\_%

- Proportion des quartiers traités : Lorsqu'une vache est tarie avec un traitement antibiotique IMM, alors en moyenne 1 / 2 / 3 / 4 quartiers sont traités (entourer le bon nombre de quartiers).

- Tubes intra-mammaires utilisés : \_\_\_\_\_

- Critères utilisés pour traiter une vache au tarissement : (cocher dans la liste suivante tout ce qui s'applique)

- CMT positif
- Culture de lait positive envoyée dans un laboratoire de bactériologie
- Pétrifilm positif réalisé à la ferme ou en clinique vétérinaire



- Comptage des Cellules Somatiques élevé
- Historique de mammite
- Autre(s) critère(s) utilisé(s), préciser SVP : \_\_\_\_\_

aucun traitement antibiotique

**b. utilisez-vous un scellant à trayon (OrbeSeal®) lors du tarissement ?**

oui, systématiquement

oui, occasionnellement

- Proportion des vaches qui reçoivent un scellant lors du tarissement : \_\_\_%
- Préciser quelles sont les critères pour appliquer un scellant à certaines vaches en particulier : \_\_\_\_\_

non, jamais

**c. avez-vous changé votre méthode de tarissement ? oui / non**

Si oui : préciser le(s) changement(s) SVP : \_\_\_\_\_

**32. Connaissez-vous la colistine ?**

Oui

Si oui : l'avez-vous utilisée au cours de la dernière année pour traiter vos animaux ?

Précisez les situations : \_\_\_\_\_

Non

**33. Au cours de la dernière année, indiquez le nombre d'animaux traités avec les produits suivants (rayer dans le tableau les produits qui ne sont jamais utilisés sur la ferme).**

	Veaux non-sevrés	Bovins sevrés, avant le premier vêlage	Vaches en lactation	Vaches tarées
Excenel				
Excede				
Spectramast LC	NA	NA		NA
Spectramast DC	NA	NA		
Ceftiocyl				
Eficur				
Baytril				
A180 (danofloxacin)				

**34. Concernant le CEFTIOFUR INJECTABLE (Excenel, Excede, Ceftiocyl ou Eficur) :**

- Je n'ai pas utilisé de ceftiofur injectable sur ma ferme dans la dernière année. **PASSER À LA QUESTION SUIVANTE.**
- J'ai utilisé du ceftiofur injectable dans la dernière année. **Indiquez alors votre niveau d'accord avec les énoncés suivants :**

	Totalement en accord	Plutôt en accord	Pas d'opinion	Plutôt en désaccord	Totalement en désaccord
Le ceftiofur est en général plus efficace que la pénicilline.					
C'est à cause de la grande <b>valeur génétique</b> d'un animal que je préfère le traiter avec du ceftiofur plutôt qu'un autre antibiotique.					
C'est parce qu'une vache a une <b>forte production laitière</b> que je préfère la traiter avec du ceftiofur plutôt qu'un autre antibiotique.					
Une vache <b>en lactation</b> sera traitée préférablement avec du ceftiofur par rapport à une vache tarie.					
Quand un <b>grand nombre d'animaux</b> est malade, je préfère traiter avec du ceftiofur.					
Quand la <b>maladie est sévère</b> , je préfère traiter avec du ceftiofur.					
Pour les <b>maladies chroniques</b> (depuis plus d'une semaine), je préfère traiter avec du ceftiofur.					
Je préfère traiter les <b>jeunes animaux</b> (avant le 1 <sup>e</sup> vêlage) avec du ceftiofur.					
À cause du <b>coût élevé</b> du ceftiofur, je préfère utiliser un autre antibiotique.					
<i>Uniquement pour les producteurs qui utilisent l'EXCEDE</i> : Concernant l'Excede, le fait que le traitement consiste en une seule injection me fait préférer ce traitement par rapport à un autre antibiotique.					

**35. Concernant le SPECTRAMAST LC pour le traitement des mammites cliniques durant la lactation :**

Je n'ai pas utilisé de Spectramast LC dans la dernière année. **PASSER À LA QUESTION SUIVANTE.**

J'ai utilisé du Spectramast LC dans la dernière année. **Indiquez alors votre niveau d'accord avec les énoncés suivants :**

	Totalement en accord	Plutôt en accord	Pas d'opinion	Plutôt en désaccord	Totalement en désaccord
Le Spectramast LC est en général plus efficace que les autres produits intra-mammaires.					
C'est à cause de la grande <b>valeur génétique</b> d'une vache que je préfère la traiter avec Spectramast LC.					
Quand la <b>mammite est sévère</b> , je préfère traiter avec Spectramast LC.					
Pour les cas de <b>récidive de mammite</b> clinique ou qui <b>répondent mal à un premier traitement intra-mammaire</b> , je préfère traiter avec Spectramast LC.					

**36. Concernant le SPECTRAMAST DC pour le tarissement, indiquez votre niveau d'accord avec les énoncés suivants :**

Je n'ai pas utilisé de Spectramast DC dans la dernière année. **PASSER À LA QUESTION SUIVANTE.**

J'ai utilisé du Spectramast DC dans la dernière année. **Indiquez alors votre niveau d'accord avec les énoncés suivants :**

	Totalement en accord	Plutôt en accord	Pas d'opinion	Plutôt en désaccord	Totalement en désaccord
Le Spectramast DC est en général plus efficace que les autres produits intra-mammaires.					
C'est à cause de la grande <b>valeur génétique</b> d'une vache que je préfère la traiter avec Spectramast DC.					
Pour les vaches qui arrivent au tarissement avec une <b>infection chronique du pis</b> (exemple : <i>Staphylococcus aureus</i> ), je préfère traiter avec Spectramast DC.					

**37. Concernant le BAYTRIL et/ou le A180 pour le traitement des maladies respiratoires chez les animaux de remplacement et les vaches tarées :**

Je n'ai pas utilisé de Baytril ou de A180 dans la dernière année. **PASSER À LA QUESTION SUIVANTE.**

J'ai utilisé du Baytril ou du A180 dans la dernière année. **Indiquez alors votre niveau d'accord avec les énoncés suivants :**

	Totalement en accord	Plutôt en accord	Pas d'opinion	Plutôt en désaccord	Totalement en désaccord
Le Baytril ou le A180 est en général plus efficace que les autres antibiotiques pour le traitement des maladies respiratoires.					
C'est à cause de la grande <b>valeur génétique</b> d'un animal que je préfère le traiter avec du Baytril ou du A180 plutôt qu'un autre antibiotique.					
Je préfère traiter les animaux de remplacement ou les vaches tarées ayant un <b>potentiel de production important</b> avec du Baytril ou du A180.					
Je préfère traiter les <b>jeunes animaux</b> (avant le 1 <sup>er</sup> vêlage) avec du Baytril ou du A180.					
Quand un <b>grand nombre d'animaux</b> est malade, je préfère traiter avec du Baytril ou du A180.					
Quand la <b>maladie respiratoire est sévère</b> , je préfère traiter avec du Baytril ou du A180.					
Pour les <b>maladies respiratoires chroniques</b> (depuis plus d'une semaine), je préfère traiter avec du Baytril ou du A180.					
À cause du <b>coût élevé</b> du Baytril ou du A180, je préfère utiliser d'autres antibiotiques.					

**C- PERCEPTIONS VIS-À-VIS DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES SUR LES FERMES LAITIÈRES AU QUÉBEC**

**38. Pensez-vous que l'utilisation des antibiotiques pourrait être réduite sur votre ferme sans avoir d'impact sur la santé de votre élevage ?**

- Oui ; Quel pourcentage de réduction pourrait être appliqué d'après vous sans affecter la santé ? \_\_\_\_\_%
- Non

**39. Pensez-vous que l'utilisation des antibiotiques pourrait être réduite au Québec sans avoir d'impact sur la santé des élevages ?**

- Oui ; Quel pourcentage de réduction pourrait être appliqué d'après vous sans affecter la santé ? \_\_\_\_\_%
- Non

**40. Connaissez-vous le phénomène de résistance aux antibiotiques chez les bactéries avant d'être impliqué dans ce projet ? (encercler)**

Non                      un peu                      moyennement                      très bien

**41. Avez-vous déjà été face à un problème de bactérie multi-résistante confirmé par une analyse de laboratoire dans votre élevage ?**

- Oui, précisez pour quelle(s) condition(s) clinique(s) :

- 
- Non
- Je ne sais pas

**42. Selon vous, est-ce que la résistance aux antibiotiques dans les fermes pourrait avoir des répercussions en santé humaine ?**

- Oui, préciser comment selon vous :

- 
- Non

**43. Pensez-vous que l'interdiction d'utiliser des antibiotiques de très haute importance en Santé Humaine (tels que Spectramast, Excenel, Baytril) pourrait avoir des répercussions négatives sur votre élevage ?**

Oui

Si oui, spécifiez les répercussions négatives attendues :

Sur la rentabilité / productivité de mon élevage (économique)

Sur la santé des animaux

Sur le bien-être des animaux

Autre répercussion(s) négative(s) attendue(s), précisez SVP : \_\_\_\_\_

Non

**44. Indiquez votre niveau d'accord avec les énoncés suivants :**

	Totalement en accord	Plutôt en accord	Pas d'opinion	Plutôt en désaccord	Totalement en désaccord
Les antibiotiques utilisés chez les bovins laitiers sont similaires à ceux utilisés chez les humains.					
Les antibiotiques sont aussi efficaces que par le passé pour traiter les infections.					
Un antibiotique peut être utilisé pour traiter plusieurs maladies infectieuses différentes toujours avec la même efficacité.					
On devrait <b>LIMITER l'utilisation</b> de certains antibiotiques chez les bovins laitiers afin de limiter l'apparition de résistance <b>dans les fermes laitières</b> .					
On devrait <b>INTERDIRE l'utilisation</b> de certains antibiotiques chez les bovins laitiers afin de limiter l'apparition de résistance <b>dans les fermes laitières</b> .					
On devrait <b>LIMITER l'utilisation</b> de certains antibiotiques chez les bovins laitiers afin de limiter l'apparition de résistance <b>en médecine humaine</b> .					
On devrait <b>INTERDIRE l'utilisation</b> de certains antibiotiques chez les bovins laitiers afin de limiter l'apparition de résistance <b>en médecine humaine</b> .					

**45. Pour les énoncés suivants, concernant les fermes de bovins laitiers au Québec, choisissez un choix de réponse parmi les possibilités suivantes :**

	Je pense que cette utilisation devrait être <b>interdite</b> .	Je pense qu'une <b>loi</b> devrait encadrer précisément cette utilisation.	Je pense que des <b>recommandations</b> devraient être émises par le MAPAQ.	Je ne pense pas qu'il y ait besoin de changement.	Je n'ai <b>pas d'opinion</b> pour cet énoncé.
Concernant l'utilisation des <b>antibiotiques de très haute importance</b> en Santé Humaine (tels que Spectramast, Excenel, Baytril) :					
Concernant le traitement antibiotique <b>universel</b> au tarissement :					
Concernant l'utilisation des antibiotiques <b>en prévention</b> (administration d'antibiotiques à des animaux à risque de développer une maladie) :					
Concernant l'utilisation des antibiotiques <b>en métaphylaxie</b> (administration d'antibiotiques à des animaux appartenant à un groupe dans lequel des animaux sont malades) :					
Concernant l'utilisation des antibiotiques <b>comme promoteurs de croissance</b> (administration de faibles doses d'antibiotiques en absence de maladie, pour améliorer la croissance et favoriser le gain de poids) :					

**Merci de votre participation !!  
FIN DU QUESTIONNAIRE**

# Questionnaire à l'attention des médecins vétérinaires pratiquant dans le domaine des bovins laitiers au Québec

Auteurs : Hélène Lardé, Simon Dufour, David Francoz, Jean-Philippe Roy, Marie Archambault

## DÉBUT DU QUESTIONNAIRE

« Utilisation des antibiotiques par les médecins vétérinaires dans les fermes laitières au Québec »

## INTRODUCTION

- Ce questionnaire en ligne s'adresse à des médecins vétérinaires pratiquant (au moins en partie) dans le domaine des bovins laitiers au Québec.
- Il prend de 20 à 30 minutes pour être complété. Vos réponses s'enregistrent au fur et à mesure, de façon à ce que si vous quittez le sondage en cours, vous pouvez y revenir plus tard à l'endroit où vous l'avez laissé.
- **5 prix de participation, de 200 \$ chacun, seront tirés au hasard parmi les répondants.**
- Toutes les informations seront traitées de manière strictement confidentielle. Aucune réponse n'est obligatoire, vous pouvez passer une question à laquelle vous ne souhaitez pas répondre.
- Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse concernant vos décisions et opinions sur l'utilisation des antibiotiques : sélectionnez la réponse qui s'applique le plus à votre situation.
- Dans le questionnaire, l'expression "établissement vétérinaire" sera utilisé pour qualifier toute structure vétérinaire (bureau, centre, clinique ambulatoire, clinique, services, hôpital, etc.). De plus, l'expression "**établissement vétérinaire principal**" représentera le lieu où vous exercez la majorité de votre temps.

## MERCI D'AVANCE POUR VOTRE PARTICIPATION

Hélène Lardé, Simon Dufour, David Francoz, Jean-Philippe Roy, Marie Archambault



## PARTIE 1 – Données générales.

**Q1.** Vous êtes : un homme / une femme / ne souhaite pas répondre

**Q2.** Année (AAAA) de naissance : \_\_\_\_\_

**Q3.** Année (AAAA) d'obtention du diplôme de docteur en médecine vétérinaire (DMV) : \_\_\_\_\_

**Q4.** Établissement d'obtention du diplôme de DMV : Université de Montréal / Autre (veuillez préciser : \_\_\_\_\_)

**Q5.** SI APPLICABLE, diplôme(s) ou qualification(s) obtenus après le DMV :

- INTERNAT : précisez l'année du diplôme et la spécialité (bovin ou équin, méd de pop, hôpital, thério...) : \_\_\_\_\_
- RÉSIDENCE : précisez l'année du diplôme et la spécialité (médecine, chirurgie, bovin ou équin, thério...) : \_\_\_\_\_
- MAÎTRISE : précisez l'année du diplôme et la spécialité : \_\_\_\_\_
- PhD : précisez l'année du diplôme et la spécialité : \_\_\_\_\_
- AUTRE(S) : précisez l'année de fin du cycle d'étude et la spécialité pour chaque diplôme : \_\_\_\_\_

**Q6.** Localisation géographique de votre établissement vétérinaire principal :

- 01 (Bas-St-Laurent/Gaspésie/Îles-de-la-Madeleine)
- 02 (Québec)
- 03 (Beauce-Appalaches)
- 04 (Bois-Francs)
- 05 (Estrie)
- 06 (Richelieu/St-Hyacinthe)
- 07 (Sud-Ouest de Montréal)
- 08 (Outaouais)
- 09 (Abitibi-Témiscamingue)
- 10 (Nord de Montréal)
- 11 (Mauricie)
- 12 (Saguenay/Lac St-Jean/Côte Nord)

- Autre (veuillez préciser) : \_\_\_\_\_

**Q7.** Nombre de vétérinaires pratiquant dans le domaine des bovins laitiers (au moins en partie), incluant vous-même, dans votre établissement vétérinaire principal : \_\_\_\_\_

**Q8.** Quel est votre statut d'emploi ? (*Plusieurs réponses possibles*)

- Propriétaire ou copropriétaire d'une pratique privée
- Employé d'une pratique privée
- Salarié pour le gouvernement (fédéral, provincial ou municipal)
- Salarié d'un établissement d'enseignement
- Salarié d'une compagnie pharmaceutique
- Autre (veuillez préciser) : \_\_\_\_\_

**Q9.** Identifiez les espèces animales que vous traitez au moins une fois par mois :

- Bovins laitiers
- Bovins autres que laitiers (bovins de boucherie, veaux lourds, veaux de lait...)
- Autres ruminants d'élevage (ovins, caprins, cervidés...)
- Camélidés
- Équins
- Félines et canins
- Autres animaux de compagnie (petits mammifères, oiseaux, exotiques...)
- Autre (veuillez préciser) : \_\_\_\_\_

**Q10.** Les bovins laitiers représentent quel pourcentage (en%) de votre travail comme vétérinaire ? \_\_\_\_\_

**Q11.** Quel est le système de facturation utilisé au sein de votre établissement vétérinaire principal ? Logiciel Vet-Expert® / logiciel Sysvet / Autre (veuillez préciser : \_\_\_\_\_)

**Q12.** Pensez-vous que le programme de formation continue obligatoire sur l'usage judicieux des antimicrobiens mis en place par l'OMVQ et qui devait être complété avant le 31 mars 2015 a changé vos pratiques d'utilisation des antibiotiques ?

- Oui
- Non
- Ne s'applique pas (je n'ai pas complété cette formation)
- Commentaires : \_\_\_\_\_

**Q13.** Pensez-vous que la journée de formation sur l'usage judicieux des antibiotiques et l'antibiorésistance proposée par l'AMVPQ à l'automne 2017 / hiver 2018 a changé vos pratiques d'utilisation des antibiotiques ?

- Oui
- Non
- Ne s'applique pas (je n'ai pas suivi cette journée de formation)
- Commentaires : \_\_\_\_\_

**PARTIE 2 – Cas cliniques vaches laitières.**  
**Utilisation des antibiotiques pour les VACHES LAITIÈRES.**

- 5 cas cliniques de **vaches laitières Holstein (poids : environ 650 kg)** seront présentés (cas fréquents en pratique).
- Le but est de comprendre votre approche pour chaque situation et d'identifier le **traitement antibiotique DE PREMIÈRE LIGNE** que vous mettez en place le plus fréquemment actuellement (si vous en mettez un en place).
- Chaque cas comporte une série de questions, suivies d'un espace "**commentaires**" dans le cas où vous désirez préciser votre approche.
- Pour les doses et durées : n'oubliez pas d'indiquer l'**UNITÉ** à chaque fois (par exemple la dose totale avec l'unité précisée en mL, cc, g, ...).
- Si une question ne s'applique pas à vous, ne répondez pas et cliquez sur "suivant".

**Cas Pneumonie Vache**

Vache Holstein (environ 650 kg), 2e lactation, 60 JEL. Diagnostic présomptif de **pneumonie aiguë ou subaiguë** (T 40.5 C, dyspnée, bruits anormaux à l'auscultation pulmonaire, jetage nasal muco-purulent). **Seul animal malade.**

**Q14.** Dans quel pourcentage des cas effectuez-vous au moins un test complémentaire **afin d'identifier l'agent causal** ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je n'effectue jamais de test complémentaire)*
- *Curseur 50% (J'effectue un test complémentaire dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (J'effectue toujours au moins un test complémentaire)*

**Q15.** Si vous identifiez un agent causal bactérien par culture, dans quel pourcentage des cas demandez-vous un **ANTIBIOGRAMME** ? (Si vous n'effectuez jamais de culture pour les cas de pneumonie tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- *Curseur 0% (Je ne demande jamais d'antibiogramme)*
- *Curseur 50% (Je demande un antibiogramme dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je demande toujours un antibiogramme)*

**Q16.** Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un **traitement antibiotique** en première intention ?

(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)

- Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie)
- Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie dans 1 cas sur 2)
- Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie)

**Q17.** Quel **traitement antibiotique** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie en première intention pour les cas de pneumonie tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique** : \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Voie d'administration** (IM, IV, SC, ...) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (SID, BID, TID, q48h, une seule fois, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q18.** Utilisez-vous un traitement antibiotique différent pour une vache tarie ? Oui / Non

**Q19.** Quel traitement antibiotique choisissez-vous en première intention le plus fréquemment pour une vache tarie ? (Ne répondez pas si vous faites toujours le même traitement que pour une vache en lactation)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique** : \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Voie d'administration** (IM, IV, SC, ...) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (SID, BID, TID, q48h, une seule fois, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q20.** Commentaires (cas de pneumonie, vache laitière) : \_\_\_\_\_

### Cas Métrite Vache

Vache Holstein (environ 650 kg), 2e lactation, post-partum (10 JEL). Diagnostic présomptif de **métrite aiguë** (T 40.5 C, écoulement vaginal purulent et hémorragique, baisse au lait, anorexie).

**Q21.** Dans quel pourcentage des cas effectuez-vous au moins un test complémentaire **afin d'identifier l'agent causal** ?

(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)

- *Curseur 0% (Je n'effectue jamais de test complémentaire)*
- *Curseur 50% (J'effectue un test complémentaire dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (J'effectue toujours au moins un test complémentaire)*

**Q22. Si vous identifiez un agent causal bactérien par culture**, dans quel pourcentage des cas demandez-vous un **ANTIBIOGRAMME** ? (Si vous n'effectuez jamais de culture pour les cas de métrite tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- *Curseur 0% (Je ne demande jamais d'antibiogramme)*
- *Curseur 50% (Je demande un antibiogramme dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je demande toujours un antibiogramme)*

**Q23. Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un traitement antibiotique INTRA-UTÉRIN (IU)** en première intention ? (Déplacez le curseur pour valider votre réponse)

- *Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie IU)*
- *Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie IU dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie IU)*

**Q24. Quel traitement antibiotique INTRA-UTÉRIN (IU)** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie IU en première intention pour les cas de métrite tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique** : \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (une seule fois, q24h, q48h, q14j, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q25. Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un traitement antibiotique SYSTÉMIQUE** en première intention ? (Déplacez le curseur pour valider votre réponse)

- *Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie systémique)*
- *Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie systémique dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie systémique)*

**Q26. Quel traitement antibiotique SYSTÉMIQUE** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie SYSTÉMIQUE en première intention pour les cas de métrite tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique** : \_\_\_\_\_

- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Voie d'administration** (IM, IV, SC, ...) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (SID, BID, TID, q48h, une seule fois, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q27.** Commentaires (cas de métrite aiguë, vache laitière) : \_\_\_\_\_

### Cas Mammite Vache

Vache Holstein (environ 650 kg), 2e lactation, 30 JEL. Diagnostic présomptif de **mammite aiguë/toxique/grade 3** (T 40.5°C, abattement, anorexie, modification de l'apparence du lait, quartier induré).

**Q28.** Dans quel pourcentage des cas effectuez-vous au moins un test complémentaire **afin d'identifier l'agent causal** ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je n'effectue jamais de test complémentaire)*
- *Curseur 50% (J'effectue un test complémentaire dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (J'effectue toujours au moins un test complémentaire)*

**Q29.** Si vous identifiez un agent causal bactérien par culture, dans quel pourcentage des cas demandez-vous un **ANTIBIOGRAMME** ? (Si vous n'effectuez jamais de culture pour les cas de mammite tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- *Curseur 0% (Je ne demande jamais d'antibiogramme)*
- *Curseur 50% (Je demande un antibiogramme dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je demande toujours un antibiogramme)*

**Q30.** Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un **traitement antibiotique INTRA-MAMMAIRE (IMM)** en première intention ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie IMM)*
- *Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie IMM dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie IMM)*

**Q31.** Quel **traitement antibiotique INTRA-MAMMAIRE (IMM)** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie

IMM en première intention pour les cas de mammite tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique** : \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (SID, BID, TID, ...) : \_\_\_\_\_
- **Durée** (nombre de jours) : \_\_\_\_\_

**Q32.** Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un **traitement antibiotique SYSTÉMIQUE** en première intention ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie systémique)*
- *Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie systémique dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie systémique)*

**Q33.** Quel **traitement antibiotique SYSTÉMIQUE** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie SYSTÉMIQUE en première intention pour les cas de mammite tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique** : \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Voie d'administration** (IM, IV, SC, ...) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (SID, BID, TID, une seule fois, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q34.** Commentaires (cas de mammite aiguë, vache laitière) : \_\_\_\_\_

### Cas DCG Vache

Vache Holstein (environ 650 kg), 2e lactation, 7 JEL. Diagnostic de **déplacement de caillette à gauche** sans autre problème concomitant ; nécessitant une fixation chirurgicale de la caillette par laparotomie.

**Q35.** Dans quel pourcentage des cas administrez-vous un antibiotique SYSTÉMIQUE PÉRI-OPÉRATOIRE ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je n'administre jamais d'antibiotique systémique péri-opératoire)*



- *Curseur 50% (J'administre un antibiotique systémique péri-opératoire dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (J'administre toujours un antibiotique systémique péri-opératoire)*

**Q36.** Quel antibiotique **SYSTÉMIQUE PÉRI-OPÉRATOIRE** choisissez-vous le plus fréquemment ?  
(Si vous avez répondu que vous n'administrez jamais d'antibiotique **SYSTÉMIQUE PÉRI-OPÉRATOIRE** lors de laparotomie pour les cas de DCG tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique** : \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Voie d'administration** (IM, IV, SC, ...) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (une seule fois pré-op, une seule fois post-op, SID, BID, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q37.** Dans quel pourcentage des cas administrez-vous un **antibiotique INTRA-PÉRITONÉAL (IP) ou DANS LA PLAIE DE CHIRURGIE** lors de la fermeture ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je n'administre jamais d'antibiotique IP ou dans la plaie de chirurgie)*
- *Curseur 50% (J'administre un antibiotique IP ou dans la plaie de chirurgie dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (J'administre toujours un antibiotique IP ou dans la plaie de chirurgie)*

**Q38.** Quel antibiotique **INTRA-PÉRITONÉAL (IP) ou DANS LA PLAIE DE CHIRURGIE** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous n'administrez jamais d'antibiotique IP ou **DANS LA PLAIE DE CHIRURGIE** lors de laparotomie pour les DCG tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique** : \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Voie d'administration** (IP, dans les muscles de la plaie, entre les muscles et la peau, ...) : \_\_\_\_\_

**Q39.** Commentaires (cas de DCG, vache laitière) : \_\_\_\_\_

### Cas Indéterminé Vache

Vache Holstein (environ 650 kg), 2e lactation, 60 JEL. **Aucun diagnostic pour le moment.** Vache avec appétit variable, T 39.5°C, baisse au lait, rumen hypomotile, pas de ping. **Seul animal malade.**

**Q40.** Dans quel pourcentage des cas effectuez-vous au moins un test complémentaire **afin de déterminer s'il y a une cause infectieuse ?**

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je n'effectue jamais de test complémentaire)*
- *Curseur 50% (J'effectue un test complémentaire dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (J'effectue toujours au moins un test complémentaire)*

**Q41.** Quel(s) test(s) complémentaire(s) effectuez-vous **afin de déterminer s'il y a une cause infectieuse ?** (Si vous avez répondu que vous n'effectuez jamais de test complémentaire pour les cas indéterminés tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

\_\_\_\_\_

**Q42.** Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un **traitement antibiotique** en première intention ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie)*
- *Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie)*

**Q43.** Quel **traitement antibiotique** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie en première intention pour les cas de indéterminés tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique :** \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Voie d'administration** (IM, IV, SC, ...) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (SID, BID, q48h, une fois, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q44.** Utilisez-vous un traitement antibiotique différent pour une vache tarie ? Oui / Non

**Q45.** Quel traitement antibiotique choisissez-vous en première intention le plus fréquemment pour une vache tarie ? (Ne répondez pas si vous faites toujours le même traitement que pour une vache en lactation)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique** : \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Voie d'administration** (IM, IV, SC, ...) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (une seule fois, SID, BID, q48h, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q46.** Commentaires (cas indéterminé, vache laitière) : \_\_\_\_\_

**PARTIE 3 – Cas cliniques génisses laitières.**  
**Utilisation des antibiotiques pour les GÉNISSES LAITIÈRES.**

- 5 cas cliniques de **génisses laitières** (poids indiqué dans chaque cas, selon l'âge) seront présentés (cas fréquents en pratique).
- Le but est de comprendre votre approche pour chaque situation et d'identifier le **traitement antibiotique DE PREMIÈRE LIGNE** que vous mettez en place le plus fréquemment actuellement (si vous en mettez un en place).
- Chaque cas comporte une série de questions, suivies d'un espace "**commentaires**" dans le cas où vous souhaiteriez préciser votre approche.
- Pour les doses et durées : n'oubliez pas d'indiquer l'**UNITÉ** à chaque fois (par exemple la dose totale avec l'unité précisée en mL, cc, g, ...).
- Si une question ne s'applique pas à vous, **ne répondez pas et cliquez sur "suivant"**.

**Cas Pneumonie Veau**

Génisse Holstein, 5 semaines d'âge (**environ 80 kg**). Diagnostic présomptif de **pneumonie aiguë ou subaiguë** (T 40.5°C, abattement, anorexie partielle, dyspnée, bruits anormaux à l'auscultation pulmonaire, jetage nasal muco-purulent). **Seul animal malade.**

**Q47.** Dans quel pourcentage des cas effectuez-vous au moins un test complémentaire **afin d'identifier l'agent causal** ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je n'effectue jamais de test complémentaire)*
- *Curseur 50% (J'effectue un test complémentaire dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (J'effectue toujours au moins un test complémentaire)*

**Q48.** Si vous identifiez un agent causal bactérien par culture, dans quel pourcentage des cas demandez-vous un **ANTIBIOGRAMME** ? (Si vous n'effectuez jamais de culture pour les cas de pneumonie tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- *Curseur 0% (Je ne demande jamais d'antibiogramme)*
- *Curseur 50% (Je demande un antibiogramme dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je demande toujours un antibiogramme)*

**Q49.** Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un **traitement antibiotique** en première intention ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie)*
- *Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie)*

**Q50.** Quel **traitement antibiotique** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie en première intention pour les cas de pneumonie tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique** : \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Voie d'administration** (IM, IV, SC, PO, ...) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (une seule fois, SID, BID, q48h, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q51.** Commentaires (cas de pneumonie, veau) : \_\_\_\_\_

### **Cas Pneumonie + Otite Veau**

Génisse Holstein, 5 semaines d'âge (**environ 80 kg**). Diagnostic présomptif de **pneumonie avec otite** (T 40.5°C, abattement, anorexie partielle, dyspnée, bruits anormaux à l'auscultation pulmonaire, jetage nasal muco-purulent, oreille basse, tête penchée). **Plusieurs génisses malades.**

**Q52.** Dans quel pourcentage des cas effectuez-vous au moins un test complémentaire **afin d'identifier l'agent causal** ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je n'effectue jamais de test complémentaire)*
- *Curseur 50% (J'effectue un test complémentaire dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (J'effectue toujours au moins un test complémentaire)*

**Q53.** Si vous identifiez un **agent causal bactérien par culture**, dans quel pourcentage des cas demandez-vous un **ANTIBIOGRAMME** ? (Si vous n'effectuez jamais de culture pour les cas de pneumonie et otite tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- *Curseur 0% (Je ne demande jamais d'antibiogramme)*
- *Curseur 50% (Je demande un antibiogramme dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je demande toujours un antibiogramme)*

**Q54.** Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un **traitement antibiotique OTIQUE (dans les oreilles)** en première intention ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie otique)*
- *Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie otique dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie otique)*

**Q55.** Quel **traitement antibiotique OTIQUE** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie OTIQUE en première intention pour les cas de pneumonie et otite tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique :** \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (une seule fois, SID, BID, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q56.** Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un **traitement antibiotique SYSTÉMIQUE** en première intention ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie systémique)*
- *Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie systémique dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie systémique)*

**Q57.** Quel **traitement antibiotique SYSTÉMIQUE** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie SYSTÉMIQUE en première intention pour les cas de pneumonie et otite tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique :** \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Voie d'administration** (IM, IV, SC, PO, ...) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (une seule fois, SID, BID, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q58.** Commentaires (cas de pneumonie + otite, plusieurs veaux malades) : \_\_\_\_\_

## Cas Diarrhée Veau

Génisse Holstein, 7 jours d'âge (**environ 50 kg**). Diagnostic de diarrhée néonatale (T 40.5°C, abattement, déshydratation, perte de réflexe de succion). **Seul animal malade.**

**Q59.** Dans quel pourcentage des cas effectuez-vous au moins un test complémentaire **afin d'identifier l'agent causal** ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je n'effectue jamais de test complémentaire)*
- *Curseur 50% (J'effectue un test complémentaire dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (J'effectue toujours au moins un test complémentaire)*

**Q60.** Si vous identifiez un agent causal bactérien par culture, dans quel pourcentage des cas demandez-vous un **ANTIBIOGRAMME** ? (Si vous n'effectuez jamais de culture pour les cas de diarrhée tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- *Curseur 0% (Je ne demande jamais d'antibiogramme)*
- *Curseur 50% (Je demande un antibiogramme dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je demande toujours un antibiogramme)*

**Q61.** Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un **traitement antibiotique ORAL (PO)** en première intention ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie PO)*
- *Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie PO dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie PO)*

**Q62.** Quel **traitement antibiotique ORAL (PO)** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie OTIQUE en première intention pour les cas de pneumonie et otite tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique** : \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (SID, BID, q48h, une seule fois, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q63.** Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un **traitement antibiotique INJECTABLE (IM, IV, SC)** en première intention ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie injectable)*
- *Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie injectable dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie injectable)*

**Q64.** Quel **traitement antibiotique INJECTABLE** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie SYSTÉMIQUE en première intention pour les cas de pneumonie et otite tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique** : \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Voie d'administration** (IM, SC, IV)
- **Fréquence** (SID, BID, q48h, une seule fois, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q65.** Commentaires (cas de diarrhée, veau) : \_\_\_\_\_

### **Cas Omphalite Veau**

Génisse Holstein, 3 semaines d'âge (**environ 70 kg**). Diagnostic présumptif d'**omphalite simple** (environ 7 cm de diamètre à la palpation, aucune autre structure impliquée), bon état général.

**Q66.** Dans quel pourcentage des cas effectuez-vous au moins un test complémentaire **afin d'identifier l'agent causal** ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je n'effectue jamais de test complémentaire)*
- *Curseur 50% (J'effectue un test complémentaire dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (J'effectue toujours au moins un test complémentaire)*

**Q67.** Si vous identifiez un **agent causal bactérien par culture**, dans quel pourcentage des cas demandez-vous un **ANTIBIOGRAMME** ? (Si vous n'effectuez jamais de culture pour les cas d'omphalite tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- *Curseur 0% (Je ne demande jamais d'antibiogramme)*
- *Curseur 50% (Je demande un antibiogramme dans 1 cas sur 2)*



- *Curseur 100% (Je demande toujours un antibiogramme)*

**Q68.** Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un **traitement antibiotique LOCAL (au niveau de l'ombilic)** en première intention ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie locale)*
- *Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie locale dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie locale)*

**Q69.** Quel **traitement antibiotique LOCAL** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie LOCALE en première intention pour les cas d'omphalite tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique :** \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Voie d'administration** (intra-ombilical, topique, ...) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (SID, BID, une seule fois, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q70.** Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un **traitement antibiotique SYSTÉMIQUE** en première intention ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie systémique)*
- *Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie systémique dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie systémique)*

**Q71.** Quel **traitement antibiotique SYSTÉMIQUE** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie SYSTÉMIQUE en première intention pour les cas d'omphalite tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique :** \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Voie d'administration** (IM, SC, IV, PO)
- **Fréquence** (SID, BID, une seule fois, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q72.** Commentaires (cas d'omphalite, veau) : \_\_\_\_\_

### **Cas Arthrite Septique Veau**

Génisse Holstein, 2.5 mois d'âge (**environ 100 kg**). Diagnostic présomptif d'**arthrite septique du carpe ("genou")** : boiterie sévère, avec une articulation chaude, douloureuse et distendue, notée par l'éleveur **depuis 3 jours**. Pas d'autre signe clinique.

**Q73.** Dans quel pourcentage des cas effectuez-vous au moins un test complémentaire **afin d'identifier l'agent causal** ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je n'effectue jamais de test complémentaire)*
- *Curseur 50% (J'effectue un test complémentaire dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (J'effectue toujours au moins un test complémentaire)*

**Q74.** Si vous identifiez un agent causal bactérien par culture, dans quel pourcentage des cas demandez-vous un **ANTIBIOGRAMME** ? (Si vous n'effectuez jamais de culture pour les cas d'arthrite septique tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- *Curseur 0% (Je ne demande jamais d'antibiogramme)*
- *Curseur 50% (Je demande un antibiogramme dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je demande toujours un antibiogramme)*

**Q75.** Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un **traitement antibiotique LOCAL ou LOCORÉGIONAL (intra-articulaire, IV sous garrot, ...)** en première intention ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie locale ou locorégionale)*
- *Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie locale ou locorégionale dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie locale ou locorégionale)*

**Q76.** Quel **traitement antibiotique LOCAL ou LOCORÉGIONAL** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie LOCALE ou LOCORÉGIONALE en première intention pour les cas d'arthrite septique tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique** : \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_

- **Voie d'administration** (intra-articulaire, IV sous garrot, péri-articulaire, topique, ...) : \_\_\_\_\_
- **Fréquence** (SID, BID, une seule fois, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q77.** Dans quel pourcentage des cas mettez-vous en place un **traitement antibiotique SYSTÉMIQUE** en première intention ?

*(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)*

- *Curseur 0% (Je ne mets jamais en place d'antibiothérapie systémique)*
- *Curseur 50% (Je mets en place une antibiothérapie systémique dans 1 cas sur 2)*
- *Curseur 100% (Je mets toujours en place une antibiothérapie systémique)*

**Q78.** Quel **traitement antibiotique SYSTÉMIQUE** choisissez-vous le plus fréquemment ? (Si vous avez répondu que vous ne mettez jamais en place d'antibiothérapie SYSTÉMIQUE en première intention pour les cas d'arthrite septique tels que celui présenté, ne répondez pas et passez à la question suivante)

- **Nom commercial ou générique de l'antibiotique** : \_\_\_\_\_
- **Dose** (précisez l'unité) : \_\_\_\_\_
- **Voie d'administration** (IM, SC, IV, PO)
- **Fréquence** (SID, BID, q48h, une seule fois, ...) : \_\_\_\_\_
- Si répété quotidiennement, **durée** en nombre de jours : \_\_\_\_\_
- Si « longue action », nombre total d'administrations (une fois, 2 fois, ...) : \_\_\_\_\_

**Q79.** Commentaires (cas d'arthrite septique, veau) : \_\_\_\_\_

## PARTIE 4 – Opinions.

### Opinions sur l'utilisation des antibiotiques dans les fermes laitières au Québec.

- Dans cette dernière partie, vos **opinions** seront collectées concernant les antibiotiques dits "critiques", les protocoles standardisés de traitement, l'utilisation d'agents antimicrobiens dans les aliments médicamenteux et en métaphylaxie, la cascade décisionnelle thérapeutique, et la prescription d'antibiotiques dans le cadre d'une relation client-vétérinaire-patient valide.
- Il est important de vous rappeler que l'ensemble des réponses va être traité de manière **strictement confidentielle**.

### AGENTS ANTIMICROBIENS IMPORTANTS

**Q80.** Indiquez s'il vous arrive d'utiliser les agents antimicrobiens suivants pour les bovins laitiers :

*(Choix de réponse : jamais / rarement / parfois / régulièrement / très souvent)*

- **CEFTIOFUR** (Excenel, Excede, Ceftiocyl, Cevaxel, Eficur)
- **CHLORAMPHÉNICOL** (Chlor Palm, Chlorseptin)
- **ENROFLOXACINE** (Baytril)
- **DANOFLOXACINE** (A180)
- **MÉTRONIDAZOLE** (oral, injectable, crème Flagyl)
- **NITROFURAZONE** (Nitro-Ointment, Nitrofur Solution, Pinkaway Powder...)
- Commentaires : \_\_\_\_\_

**Q81.** Au sein de votre établissement vétérinaire principal, avez-vous décidé, de manière concertée avec les autres vétérinaires, de restreindre l'achat, la prescription ou la vente de certains antibiotiques ? Non / Oui

**Q82.** Précisions sur les restrictions décidées concernant l'achat, la prescription ou la vente d'antibiotiques :

- Quels sont les antibiotiques concernés ? \_\_\_\_\_
- Pour quelle(s) raison(s) avez-vous restreint l'utilisation ? \_\_\_\_\_
- L'ensemble des vétérinaires de votre établissement a accepté / adhéré à cette décision ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous rencontré des difficultés lors de la mise en place des restrictions ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous perdu des clients ? \_\_\_\_\_
- Commentaires : \_\_\_\_\_

**Q83.** Commentaires sur les agents antimicrobiens importants : \_\_\_\_\_

## PROTOCOLES STANDARDISÉS POUR LES PRODUCTEURS

**Q84.** Dans les troupeaux dont vous êtes le vétérinaire principal, avez-vous proposé des protocoles standardisés d'utilisation des antibiotiques pour traiter les conditions infectieuses suivantes ?

	Un protocole standardisé est proposé :	Si oui, quel% de producteurs de votre clientèle utilisent ce protocole ?
Mammites	Oui / Non	
Diarrhées néonatales	Oui / Non	
Pneumonies chez l'adulte	Oui / Non	
Pneumonies chez le veau	Oui / Non	
Rétentions placentaires et/ou métrites aiguës	Oui / Non	
Métrites et/ou endométrites	Oui / Non	
Boiteries	Oui / Non	

S'il y a lieu, veuillez préciser pour quelle(s) autre(s) affection(s) vous proposez un protocole standardisé et quel% des producteurs de votre clientèle l'utilise : \_\_\_\_\_

## ALIMENTS MÉDICAMENTEUX

**Q85.** Avez-vous rédigé une ordonnance pour aliment médicamenteux dans la dernière année ?  
Oui / Non

**Q86.** Indiquez comment vous rédigez actuellement vos ordonnances pour aliments médicamenteux :

*(Plusieurs choix de réponse possibles)*

- Ordonnance complétée dans le logiciel **Vet-Expert**
- Ordonnance complétée dans le logiciel **Sysvet**
- Ordonnance complétée **à la main**
- Ordonnance complétée **numériquement**, autre que Vet-Expert ou Sysvet
- Commentaires sur la façon dont vous complétez les ordonnances pour aliments médicamenteux : \_\_\_\_\_

**Q87.** Indiquez à qui vous fournissez l'ordonnance pour aliment médicamenteux :

- Uniquement à la meunerie en charge de préparer l'aliment
- Uniquement au producteur
- À la meunerie et au producteur
- Commentaires sur la diffusion des ordonnances pour aliments médicamenteux : \_\_\_\_\_

**Q88.** Avant de RENOUVELER une ordonnance pour aliment médicamenteux, dans quel pourcentage des cas réévaluez-vous la situation avec le producteur ? (nombre et âge des animaux visés, nécessité de continuer d'incorporer l'ingrédient actif dans l'alimentation, changement de régime ou de ration dans la dernière année, ...)

(Déplacez le curseur pour valider votre réponse)

- Curseur 0% (Vous ne réévaluez jamais la situation avec le producteur)
- Curseur 50% (Vous réévaluez la situation dans 1 renouvellement sur 2)
- Curseur 100% (Vous réévaluez toujours la situation avec le producteur)

**Q89.** Indiquez quels ingrédients actifs vous avez prescrit au moins une fois dans la dernière année, pour incorporation dans l'alimentation de bovins laitiers :

	Veaux non sevrés (prescription pour le LAIT)	Veaux non sevrés (prescription pour la MOULÉE)	Animaux entre le sevrage et le 1 <sup>e</sup> vêlage	Vaches en lactation	Vaches tarées
Monensin					
Décoquinate					
Lasalocide					
Chlortétracycline					
Chlortétracycline + Sulfaméthazine					
Oxytétracycline					
Autre(s) : précisez dans l'espace « commentaires »					

Autres ingrédients actifs prescrits pour les aliments médicamenteux (pour quels animaux), et commentaires : \_\_\_\_\_

## MÉTAPHYLAXIE

**Q90.** Indiquez s'il vous arrive d'utiliser des antibiotiques en MÉTAPHYLAXIE, pour les conditions suivantes : (RAPPEL métaphylaxie : administration d'antibiotiques à tous les animaux d'un groupe dans lequel un ou plusieurs animaux sont malades)

- **Diarrhées / jeunes** : OUI / NON et si oui, quel(s) antibiotique(s) utilisé(s) principalement ? \_\_\_\_\_
- **Pneumonies / jeunes** : OUI / NON et si oui, quel(s) antibiotique(s) utilisé(s) principalement ? \_\_\_\_\_
- **Pneumonies / vaches en lactation** : OUI / NON et si oui, quel(s) antibiotique(s) utilisé(s) principalement ? \_\_\_\_\_
- **Piétin d'Italie / vache en lactation** : OUI / NON et si oui, quel(s) antibiotique(s) utilisé(s) principalement ? \_\_\_\_\_
- **Autre(s) condition(s)** : quelle(s) condition(s) et quel(s) antibiotique(s) utilisé(s) principalement ? \_\_\_\_\_

## CASCADE DÉCISIONNELLE THÉRAPEUTIQUE

**Q91.** Indiquez la fréquence à laquelle les situations suivantes s'appliquent à vous (on parle de produits contenant des antibiotiques) :

*(Choix de réponse : jamais / rarement / parfois / régulièrement / très souvent)*

- Il m'arrive d'utiliser un produit vétérinaire ayant une homologation pour les bovins laitiers, mais pour lequel **je modifie le dosage, la fréquence, la durée ou la voie d'administration.**
- Il m'arrive d'utiliser un produit vétérinaire ayant une homologation pour une espèce autre que les bovins laitiers, **même si un produit vétérinaire ayant une homologation pour les bovins laitiers existe.**
- Il m'arrive d'utiliser un produit vétérinaire ayant une homologation pour les bovins laitiers, **pour traiter une condition autre que celle de l'homologation.**
- Il m'arrive d'utiliser un produit humain, **même si un produit vétérinaire contenant le même antibiotique existe.**
- Il m'arrive d'utiliser une préparation magistrale, **même si un produit approuvé (humain ou vétérinaire) contenant le même antibiotique existe.**
- Commentaires sur ces utilisations : \_\_\_\_\_

## RELATION CLIENT-VÉTÉRINAIRE-PATIENT

**Q92.** En présence d'une relation client-vétérinaire-patient valide, acceptez-vous de prescrire tous les antibiotiques demandés par le producteur ?

*(Plusieurs choix de réponse possibles)*

- Oui, j'accepte de prescrire tous les antibiotiques demandés
- Non, je m'informe plus, ou je refuse, si la quantité demandée est anormalement élevée
- Non, je m'informe plus, ou je refuse, si je ne suis pas la personne responsable du suivi de ce troupeau
- Non, je m'informe plus, ou je refuse, si je ne connais pas assez bien l'utilisation que le producteur va en faire
- Non, je m'informe plus, ou je refuse, s'il s'agit d'un antibiotique de catégorie 1 selon Santé Canada
- Non, je m'informe plus, ou je refuse, si je n'ai pas vu au moins un animal de ce producteur, présentant une condition médicale prévue sur l'homologation de l'antibiotique demandé
- Non, VEUILLEZ PRÉCISER : \_\_\_\_\_

## CONCLUSION

**Q93.** Indiquez si nous pouvons utiliser votre adresse courriel pour effectuer le tirage de 5 chèques-cadeaux de 200 \$ chacun :

- Non, je ne souhaite pas participer au tirage au sort
- Oui, je souhaite participer au tirage au sort, et être contacté par courriel si je suis gagnant(e)
- Commentaires généraux sur le questionnaire : \_\_\_\_\_


**MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION :)**



# Annexe 4 – Rapport de *benchmarking* réalisé dans le cadre du projet pour les 101 producteurs laitiers recrutés

Auteurs : Hélène Lardé et Jonathan Massé

**Cultivons l'avenir 2**  
Une initiative fédérale-provinciale-territoriale

Faculté de médecine vétérinaire  
Université   
de Montréal

## Projet de recherche sur les antibiotiques

Le 11 décembre 2018

Chère productrice / Cher producteur,

Nous vous remercions pour votre collaboration dans notre projet de recherche portant sur l'utilisation des antibiotiques et la résistance aux antibiotiques dans les fermes laitières québécoises. Par la même occasion, nous tenions à vous fournir un retour des résultats tel que convenu.

Les résultats représentent  votre situation par rapport à l'ensemble des 101 fermes  qui ont participé au projet. Ces résultats sont confidentiels et le nom de votre ferme ne sera jamais divulgué. Des analyses plus élaborées seront faites dans les prochains mois sur l'ensemble des fermes pour regarder les tendances générales. Ces résultats seront publiés dans différentes revues, présentés dans différents congrès, et seront disponibles par la suite.

Nous avons également créé une Bande Dessinée qui explique le projet. Nous avons joint à cette lettre tous les épisodes parus jusqu'à présent. Vous pouvez aussi les consulter en ligne sur le site web d'Op+Lait ([www.oplait.org/bdoplait](http://www.oplait.org/bdoplait)).

Vous trouverez dans cette enveloppe les documents suivants :

- Présentation sommaire des résultats personnalisée pour votre ferme (feuille plastifiée)
- Épisodes 1 à 6 de la Bande Dessinée « Les aventures extrANTIBIOrdinaires des 6 fantastiques », ainsi que l'épisode « Spécial Halloween »
- Rapport d'analyse pour *Salmonella* Dublin (si testé)
- La clé d'identification pour le rapport des résultats – *Salmonella* Dublin (si testé)
- Un chèque cadeau de 50 \$ pour vous remercier de votre implication

N'hésitez pas à partager vos données avec votre ou vos vétérinaire(s). Si vous avez des questions pour l'un des documents, vous pouvez communiquer avec nous avec les coordonnées ci-dessous.

En vous remerciant pour votre contribution dans ce projet pour l'avancement de la science et pour l'amélioration de la santé des bovins laitiers au Québec. Ce projet a été réalisé grâce à une aide financière du programme Innov'Action agroalimentaire, un programme issu de l'accord Cultivons l'avenir 2 conclu entre le Ministre de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec, et Agriculture et Agroalimentaire Canada.

Nous vous souhaitons de joyeuses fêtes de fin d'année !

---

Hélène Lardé  
Vétérinaire, Étudiante au PhD

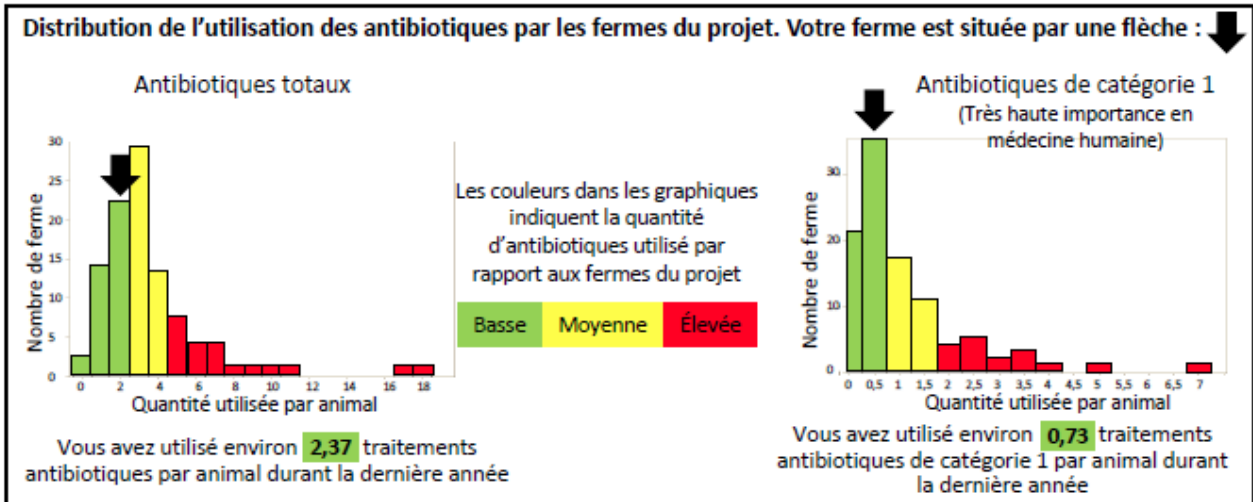
---

Jonathan Massé  
Vétérinaire, Étudiant au PhD

3200 rue Sicotte,  
Saint-Hyacinthe, Québec  
Canada, J2S 2M2

Téléphone : 450 773-8521 poste 49087  
[antibio-bovins-laitiers@medvet.umontreal.ca](mailto:antibio-bovins-laitiers@medvet.umontreal.ca)

Ferme # 1 : Ferme des joyeuses vaches laitières



Antibiotiques utilisés par les fermes du projet selon leur catégorie

Catégorie 1 « Très haute importance en médecine humaine »	Catégorie 2 « Haute importance en médecine humaine »	Catégorie 3 « Importance moyenne en médecine humaine »	Catégorie 4 « Faible importance en médecine humaine »
Special Formula 17900-Forte <sup>®</sup> Spectramast <sup>®</sup> DC Spectramast <sup>®</sup> LC Excede <sup>®</sup> 200 Excenel <sup>®</sup> RTU EZ Ceftiocy <sup>®</sup> Cevaxel <sup>®</sup> RTU Baytril <sup>®</sup>	Cefa-Dri <sup>®</sup> , Cefa-Lak <sup>®</sup> Metricure <sup>®</sup> Novodry <sup>®</sup> Plus, Dry-Clox <sup>®</sup> Pirsue <sup>®</sup> Neo-Sulfalyte <sup>®</sup> , Calf-Scour <sup>®</sup> bolus Micolil <sup>®</sup> , TilcoMed <sup>®</sup> , Draxxin <sup>®</sup> Borgal <sup>®</sup> , Trimidox <sup>®</sup> , Norovet <sup>®</sup> TMPS Produits contenant de la pénicilline (exemple Depocillin <sup>®</sup> ) Polyflex <sup>®</sup>	Tous les produits contenant de la tétracycline (exemple Oxymylin <sup>®</sup> LP) After-Calf <sup>®</sup> bolus CalfSpan <sup>®</sup> tablets Sustain <sup>®</sup> III Nuflor <sup>®</sup> , Resflor <sup>®</sup>	Rumensin <sup>®</sup> Kexxtone <sup>®</sup>

Résultat de la résistance aux antibiotiques

Nous avons testé une bactérie, *E. coli*, pour chacun des 3 échantillons de fumier pour les deux visites d'échantillonnage.

Les chiffres du tableau indiquent le nombre de résistances aux antibiotiques\* trouvées pour cette bactérie dans **vo**tre ferme.

	Vaches	Veaux	Fosses
Printemps	2	0	0
Automne	0	7	0

\*Nous avons testé 13 classes d'antibiotiques

Une case **verte** indique que le nombre de résistances est **bas** par rapport à l'ensemble des fermes du projet.

Une case **jaune** indique que le nombre de résistances est **moyen** par rapport à l'ensemble des fermes du projet.

Une case **rouge** indique que le nombre de résistances est **élevé** par rapport à l'ensemble des fermes du projet.

**Attention : Les résistances de ce tableau ne sont peut-être pas associées à de la résistance chez les bactéries qui causent des maladies dans votre ferme.**

Merci encore une fois d'avoir participé à notre projet de recherche. Votre aide précieuse est très appréciée et améliorera la santé des bovins laitiers au Québec!

## Annexe 5 – Présentations orales, affiches et activités de transfert de connaissances réalisées dans le cadre du projet

### Présentations orales et affiches

Date	Présentation	Rencontre	Lieu	Prix
18 mars 2021	Affiche virtuelle « Comparaison de méthodes de quantification pour estimer l'utilisation des antimicrobiens dans les fermes laitières du Québec » ( <a href="https://www.youtube.com/watch?v=qGZdOvNg5gY">https://www.youtube.com/watch?v=qGZdOvNg5gY</a> )	Semaine de la recherche de la faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal	Saint-Hyacinthe, QC (virtuel)	Prix de la meilleure affiche parmi les étudiants au Ph.D. remis par la Fondation JEFO
10-12 mars 2021	Présentation virtuelle "Comparison of quantification methods to estimate farm-level usage of antimicrobials in dairy farms from Quebec, Canada" ( <a href="https://www.youtube.com/watch?v=IHqi6qTTWBs">https://www.youtube.com/watch?v=IHqi6qTTWBs</a> )	One Health Antimicrobial Stewardship Conference 2021	Calgary, AB (virtuel)	Prix de 3e meilleure présentation orale parmi les étudiants au Ph.D.
28 octobre 2020	Ma thèse en 180 secondes ( <a href="https://www.youtube.com/watch?v=bSKAdBNWP5s">https://www.youtube.com/watch?v=bSKAdBNWP5s</a> )	Rendez-vous annuel du regroupement Op+lait 2020	Saint-Hyacinthe, QC (virtuel)	Prix « vote des participants à la rencontre »
26 novembre 2019	Présentation orale « Utilisation des antibiotiques dans les fermes laitières québécoises : résultats préliminaires d'enquête »	Colloque sur la Santé des Troupeaux Laitiers 2019	Drummondville, QC	
6-8 novembre 2019	Présentation orale "Evaluation of Antimicrobial Usage in Québec dairy Farms"	<i>Mastitis Research Workers 2019</i>	Columbia, Missouri	
1 novembre 2019	Présentation orale "Evaluation of Antimicrobial Usage by Veterinary Practitioners and Dairy Farmers in Québec Dairy Farms"	<i>Canadian Emerging Veterinary Scholars Summit 2019</i>	Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Calgary (UCVM), Calgary, AB	Nomination sur excellence du dossier académique
26 octobre 2019	Présentation orale « Utilisation des antibiotiques dans les fermes laitières québécoises : résultats préliminaires d'enquête »	Congrès vétérinaire québécois (CVQ) 2019	Saint-Hyacinthe, QC	

23-24 mai 2019	Affiche " <i>Comparison of 3 methods to estimate antimicrobial use for surveillance purposes in Québec dairy farms</i> "	<i>Canadian Association of Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine annual conference 2019</i>	Saint-Hyacinthe, QC	Prix de 2e meilleure affiche du concours étudiant
23-24 mai 2019	Présentation orale " <i>Quantification of antimicrobial usage in 101 Québec dairy herds</i> "	<i>Canadian Association of Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine annual conference 2019</i>	Saint-Hyacinthe, QC	
19-20 février 2019	Présentation orale « Évaluation des pratiques d'utilisation des antibiotiques par les producteurs de bovins laitiers et les médecins vétérinaires du Québec »	Sommet Laitier Zoetis « Moins et Mieux »	Bromont et Lévis, QC	
6 février 2019	Présentation orale « Utilisation des antibiotiques par les producteurs de bovins laitiers du Québec, focus sur les antibiotiques de catégorie I »	Rencontre annuelle de la clinique ambulatoire de la Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal	Saint-Hyacinthe, QC	
27 novembre 2018	Atelier avec Dr David Francoz « Une utilisation responsable des antibiotiques chez le veau, c'est possible »	Colloque sur la Santé des Troupeaux Laitiers 2018	Drummondville, QC	
22 novembre 2018	Présentation orale « Projet de recherche sur les différentes sources de données de monitoring de l'utilisation des antibiotiques chez les bovins laitiers »	Journée annuelle sur l'antibiorésistance	Saint-Hyacinthe, QC	
8 novembre 2018	Présentation orale « Évaluation des pratiques d'utilisation des antibiotiques par les producteurs de bovins laitiers du Québec »	Journée de la recherche de la Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal	Saint-Hyacinthe, QC	
9-11 novembre 2016	Présentation orale " <i>Quantification of antimicrobial consumption on dairies and development of an antimicrobial use surveillance system</i> "	<i>Mastitis Research Workers 2016</i>	Chicago, Illinois	

## Activités de transfert de connaissances

- **Bande dessinée « Aventures extrANTIBIOrdinaires »** (12 épisodes) de SuperJ (Jonathan Massé), WonderH (Hélène Lardé), IronRoy (Jean-Philippe Roy), Captain Dufour (Simon Dufour), Bionic Arch' (Marie Archambault) et BatFrancoz (David Francoz) (**Prix de Transfert de connaissances 2018 du regroupement Op+lait**)
  - Version en français téléchargeable au lien suivant :  
[https://d6fb9a4b-3bb6-4255-b52d-e888f9fea9ad.filesusr.com/ugd/0de2d1\\_2fccab113a3645c2b0cb247cf4e5636a.pdf](https://d6fb9a4b-3bb6-4255-b52d-e888f9fea9ad.filesusr.com/ugd/0de2d1_2fccab113a3645c2b0cb247cf4e5636a.pdf)
  - Version en anglais téléchargeable au lien suivant :  
[https://d6fb9a4b-3bb6-4255-b52d-e888f9fea9ad.filesusr.com/ugd/0de2d1\\_64ca55f81bd24139a78228ff74d25f22.pdf](https://d6fb9a4b-3bb6-4255-b52d-e888f9fea9ad.filesusr.com/ugd/0de2d1_64ca55f81bd24139a78228ff74d25f22.pdf)
- **Reportage sur le mentorat des jeunes dans la recherche scientifique**
  - Court métrage (**Prix de transfert de connaissances 2019 du regroupement Op+lait**) pouvant être visionné sur la chaîne YouTube d'Op+lait, Regroupement pour un lait de qualité optimale au lien suivant :  
<https://www.youtube.com/watch?v=cOkCyXdSE60&t=4s>
  - Ce court métrage présente le projet de mentorat entre Elsa Racine, une étudiante au secondaire cinq de l'École secondaire Saint-Jean-Eudes (en 2018-2019) et Hélène Lardé, étudiante au Ph.D. de la Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal et membre du regroupement Op+lait. Le projet d'Elsa portait sur la résistance aux antibiotiques et s'intitulait « Les Gentilsbiotiques » (<https://technoscience.ca/laureat/les-gentilsbiotiques/>). Cette belle collaboration a été couronnée par le Prix Curium des Publications BLD décerné lors du concours ExpoSciences Hydro-Québec, finale régionale de Québec et de Chaudière-Appalaches, qui s'est déroulé le 16 mars 2019 au collège Saint-Charles Garnier de Québec.
- **Journal La Terre de Chez Nous**

- **Les superhéros se cachent aussi dans les labos!** (5 novembre 2018), par Hélène Lardé et Jonathan Massé : <https://www.laterre.ca/du-secteur/formation/superheros-se-cachent-labos>
- **Nouvelle réglementation pour un usage judicieux des antibiotiques** (1 avril 2019), par Hélène Lardé, Jonathan Massé, David Francoz, Simon Dufour et Jean-Philippe Roy : <https://www.laterre.ca/actualites/elevages/nouvelle-reglementation-pour-un-usage-judicieux-des-antibiotiques>
- **Le défi de compter les antibiotiques** (6 avril 2020), par Hélène Lardé : <https://www.laterre.ca/actualites/page-conseils/le-defi-de-compter-les-antibiotiques>
- **Journal Le Bulletin des agriculteurs**
  - **La nouvelle réglementation sur l'utilisation des antibiotiques modifiera les pratiques en production laitière**, une enquête menée juste avant l'entrée en vigueur du règlement permettra d'évaluer les changements (29 novembre 2019), par Marie-Josée Parent : <https://www.lebulletin.com/elevage/la-nouvelle-reglementation-sur-lutilisation-des-antibiotiques-modifiera-les-pratiques-en-production-laitiere-103249>
- **Journal Le Producteur de Lait Québécois**
  - **Pour un usage judicieux des antibiotiques** (avril 2017), par Hélène Poirier, David Francoz et Hélène Lardé
  - **La résistance aux antibiotiques, un sujet chaud, même en hiver !** (mars 2019), par Hélène Lardé et Jonathan Massé, Marketa Kopal, Simon Dufour et Jean-Philippe Roy
  - **Antibiotiques et temps de retrait : questions et réponses** (mai 2019), par Hélène Lardé et Jonathan Massé, Marketa Kopal, Simon Dufour, Jean-Philippe Roy et David Francoz