

Quantifier, expliquer et réduire l'usage des antibiotiques en élevage porcin en Europe : bilan du projet MINAPIG

Lucie COLLINEAU (1,2), Anne HEMONIC (3), Stéphanie BOUGEARD (4), Stéphane KREBS (1), Claire CHAUVIN (4), Catherine BELLOC (1)

(1) BIOEPAR, INRA, Oniris, La Chantrerie, Nantes, France

(2) SAFOSO AG, Bern Liebefeld, Switzerland

(3) IFIP, Le Rheu, France

(4) Anses, Ploufragan, France

catherine.belloc@oniris-nantes.fr

Avec la collaboration du consortium du projet MINAPIG

Quantifier, expliquer et réduire l'usage des antibiotiques en élevage porcin en Europe : bilan du projet MINAPIG

Face à la nécessité de réduire l'usage des antibiotiques en élevage porcin tout en préservant la santé et le bien-être des animaux, un consortium impliquant des chercheurs de six pays européens a été constitué pour mener à bien, de 2012 à 2015, le projet de recherche MINAPIG (« Evaluation of strategies for raising pigs with minimal antimicrobial usage »). Une analyse critique des indicateurs utilisés pour décrire l'usage des antibiotiques a montré l'intérêt de combiner plusieurs indicateurs pour une description précise et une compréhension des usages. Deux études successives ont été conduites dans quatre pays européens : l'Allemagne, la Belgique, la France et la Suède. Une première étude épidémiologique transversale a porté sur 227 élevages naisseurs-engraisseurs puis une étude d'intervention testant des mesures alternatives a concerné 70 élevages (pour la plupart déjà impliqués dans la première phase du projet). Les déterminants de l'usage sont d'une part l'expression clinique de maladies et d'autre part et d'autre part la perception que les éleveurs ont des antibiotiques, avec toutefois des nuances entre pays. L'étude d'intervention a démontré la possibilité de réduire l'usage sans impacter les performances techniques et économiques des exploitations à condition de préconiser des mesures alternatives adaptées à la situation sanitaire de chaque élevage et que l'observance des mesures préconisées soit bonne.

Quantify, explain and reduce antimicrobial usage in pig production in Europe: key results of the MINAPIG Project

Because of the need to reduce the use of antimicrobials in pig farming while preserving animal health and welfare, a consortium of researchers from six European countries was set up to carry out, from 2012-2015, the MINAPIG research project: "Evaluation of strategies for raising pigs with minimal antimicrobial usage". An analysis of indicators of antimicrobial usage has shown that a combination of several indicators is appropriate to thoroughly describe and explain the use of antimicrobials. Two successive studies were conducted in four European countries: Germany, Belgium, France and Sweden. A cross-sectional epidemiological study was first conducted among 227 farrow-to-finish farms, followed by an intervention study assessing alternative measures to antimicrobials on 70 farms (most of which were already involved in the cross-sectional study). Both the occurrence of clinical signs and the perceptions of farmers regarding antimicrobials were associated with usage, although the situation was variable between countries. During the intervention study we demonstrated that antimicrobial usage could be reduced without jeopardising technical and economical performance if *ad hoc* (i.e. taking into account the health status of the herd) alternative measures were designed and if the compliance was high.

INTRODUCTION

La résistance aux antibiotiques est devenue un problème majeur de santé publique. Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) estime que chaque année dans l'Union européenne, en Islande et en Norvège, 25 000 personnes décèdent des suites d'une infection par des bactéries résistantes aux antibiotiques (ECDC/EMEA, 2009). Les coûts sociétaux associés, qui comprennent non seulement l'augmentation des frais de santé, mais aussi les coûts liés à l'absentéisme et au décès prématuré des patients atteints, ont été estimés à 1,5 milliards d'euros par an (ECDC/EMEA, 2009). L'utilisation des antibiotiques en élevage contribue à la sélection et la propagation des bactéries résistantes aux antibiotiques (ECDC/EMEA, 2009). L'élevage porcin en particulier, représente une part importante de la quantité totale d'antibiotiques utilisée en élevage (Van Boeckel *et al.*, 2015). Reconnaisant l'importance de cette problématique pour la santé publique, de nombreuses initiatives ont été mises en œuvre au niveau international, européen et national, afin de maîtriser le risque lié à l'utilisation des antibiotiques chez les animaux d'élevage (World Health Organization, 2015, European Commission, 2017). En France, le ministère de l'Agriculture a instauré un plan d'action en 2012 fixant des objectifs en termes de réduction d'usage, actualisé en 2017 (plan Ecoantibio 2017 et plan Ecoantibio2). La filière porcine s'est distinguée par des initiatives propres : un moratoire sur l'usage des céphalosporines et la mise en place d'un observatoire pour décrire l'usage à l'échelle d'un panel d'élevages (Hémonic *et al.*, 2013).

Ces initiatives encouragent l'utilisation prudente et raisonnée des antibiotiques, le développement et l'adoption d'alternatives à l'utilisation des antibiotiques, et pour certaines, fixent des objectifs de réduction de l'utilisation des antibiotiques à court et moyen terme. Ces initiatives se heurtent néanmoins à un certain nombre de difficultés, dans un contexte d'absence d'harmonisation des méthodes de quantification de l'utilisation des antibiotiques, de méconnaissance des principaux déterminants de l'utilisation des antibiotiques en élevage, et du manque de données quant à l'efficacité, la faisabilité et la rentabilité (retour sur investissement) des mesures alternatives aux antibiotiques.

L'objectif des travaux du projet MINAPIG, financé par le programme Emida Era-net, était d'aborder certaines de ces difficultés, en travaillant plus particulièrement à l'échelle de l'élevage porcin, afin d'explorer i) quels sont, pour un objectif donné, les indicateurs les plus adaptés à la quantification de l'utilisation des antibiotiques ?, ii) quelle est l'importance relative des principaux déterminants techniques et psychosociologiques de l'utilisation des antibiotiques en élevage porcin ?, iii) quelles sont les caractéristiques des éleveurs qui combinent à la fois un faible usage en antibiotiques et de bonnes performances techniques ?, iv) quel est l'impact technique et économique de la mise en œuvre de mesures visant à réduire l'usage des antibiotiques en élevage porcin ?.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Etude transversale

1.1.1. Plan de l'étude

Une étude transversale a été menée entre décembre 2012 et janvier 2014 auprès de 227 élevages naisseurs-engraisseurs

localisés en Allemagne (n = 60), Belgique (n = 47), France (n = 60) et Suède (n = 60). Ces éleveurs étaient volontaires pour participer et possédaient plus de 70 truies et 500 porcs à l'engraissement (critères d'inclusion). Chaque élevage a été visité une seule fois et au cours de la visite ont été collectées, à l'aide d'un protocole harmonisé entre les quatre pays, des données relatives à la structure et aux performances techniques des élevages, à l'utilisation des antibiotiques, aux pratiques de biosécurité, à la présence de signes cliniques et au schéma vaccinal, ainsi qu'aux perceptions des éleveurs vis-à-vis de l'utilisation des antibiotiques.

Les données relatives à la structure (*e.g.* taille d'élevage, rythme de mise-bas, âge au sevrage) et aux performances techniques des élevages (*i.e.* performances de croissance et de reproduction) ont été récoltées en interviewant les éleveurs et en consultant les données informatisées de gestion technique de l'élevage (par exemple outils GTTT -Gestion Technique des Troupeaux de Truies et GTE -Gestion Technico-Economique dans les élevages français).

Une description détaillée de l'utilisation des antibiotiques au cours de l'année précédant la visite d'élevage en Allemagne, Belgique et Suède, et au cours de la dernière bande produite avant la visite en France, a été obtenue en consultant les factures de dépenses en antibiotiques, les registres d'élevages et en interviewant directement les éleveurs. Une estimation du nombre d'animaux présents dans chaque groupe d'âge (porcelets en maternité, post-sevrage, engraissement ainsi que truies/cochettes) a également été obtenue à l'aide des données informatisées de gestion technique de l'élevage. Pour chaque élevage, l'utilisation d'antibiotiques au sein de chaque groupe d'âge a ensuite été quantifiée en termes d'incidence de traitement, qui représente le nombre d'animaux pour 1000 recevant une dose journalière d'antibiotiques (ou DDDvet, *i.e.*, defined daily doses for animals) au cours de la période à risque d'être traitée (*i.e.* la durée de présence dans l'atelier considéré). Afin de pouvoir comparer les incidences de traitement entre les quatre pays, les poids estimés au moment du traitement, ainsi que les doses journalières ont été harmonisées (cf Sjölund *et al.*, 2016, et Postma *et al.*, 2015 pour une description plus détaillée). Les incidences de traitement en maternité, post-sevrage et engraissement ont également été combinées en une incidence de traitement de la naissance à l'abattage (notée TI_{200d}) en utilisant une durée de vie standardisée de 200 jours.

Le niveau de biosécurité des élevages a été décrit à l'aide de l'outil Biocheck développé par l'Université de Gand en Belgique (<http://www.biocheck.ugent.be>). Celui-ci regroupe les pratiques de biosécurité au sein de catégories auxquelles sont attribuées des poids proportionnels à leur efficacité à prévenir l'introduction d'agents pathogènes (biosécurité externe) ou la propagation d'agents pathogènes au sein de l'élevage (biosécurité interne) (Lannen *et al.*, 2013). Le niveau de biosécurité d'un élevage est alors évalué par la moyenne du score de biosécurité interne sur 100 et du score de biosécurité externe sur 100.

Pour chaque groupe d'âge, les éleveurs ont fourni un score entre 1 (jamais) et 5 (à chaque bande) pour décrire la présence moyenne, au cours de l'année précédant la visite, de boiteries, de troubles digestifs, respiratoires ou nerveux, ainsi que de signes cliniques de métrites et mammites (chez les truies).

Le schéma vaccinal au moment de la visite était également fourni par l'éleveur. Les schémas vaccinaux à visée respiratoire ont été classés en six catégories (Tableau 1).

Enfin, un questionnaire papier de sept pages relatif à la perception de l'utilisation des antibiotiques en élevage porcin était envoyé en amont de la visite d'élevage et récupéré par l'enquêteur au moment de la visite. Il reposait principalement sur des affirmations basées sur des scores de Likert à six niveaux et groupées autour de construits relatifs aux inquiétudes des éleveurs vis-à-vis de la santé des animaux, du risque d'antibiorésistance, et de la situation financière de

l'élevage, ainsi qu'aux bénéfices, risques et besoin perçus de l'utilisation des antibiotiques. Le rôle des conseillers de l'éleveur (vétérinaire, technicien d'élevage) était également exploré. Une description détaillée du questionnaire utilisé a été fournie par Visschers *et al.*, (2016). Le score moyen de chaque construit a été utilisé pour les analyses statistiques après vérification du bon niveau de cohérence interne (i.e. Cronbach alpha >0.6).

Tableau 1 – Classification des schémas vaccinaux à visée respiratoire

Elevage vaccinant contre :				
Classe	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Syndrome dysgénésique et respiratoire porcin ¹	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	Influenza porcin
0	non	non	non	non
1	oui	non	non	non
2	oui	non	<i>A. pleuropneumoniae</i> OU Influenza porcin	
3	oui	oui	non	non
4	oui	oui	<i>A. pleuropneumoniae</i> OU Influenza porcin	
5	oui	oui	<i>A. pleuropneumoniae</i> ET Influenza porcin	

¹ La vaccination contre le syndrome dysgénésique et respiratoire porcin (SDRP) n'est pas autorisée en Suède car la Suède est indemne de SDRP.

1.1.2. Analyse des données

Une première analyse a été menée afin d'identifier, dans chacun des quatre pays, les principaux déterminants techniques et psycho-sociaux de l'utilisation des antibiotiques, à l'aide d'une analyse statistique de régression (PLS, partial least squares) multibloc. Cette méthode, récemment adaptée au domaine de l'épidémiologie vétérinaire, permet d'explorer les associations entre un bloc (ou tableau) de variables à expliquer (bloc Y) et K blocs de variables explicatives (blocs X_k) (Bougeard *et al.*, 2011). Dans le cadre de la présente étude, cette méthode a été appliquée afin d'explorer les associations entre l'utilisation des antibiotiques au sein de chaque élevage (bloc Y), décrite par 8 variables (i.e. incidence de traitement en maternité, post-sevrage, engraissement, chez les truies/cochettes, par voie orale, par voie parentérale, avec des céphalosporines ou des fluoroquinolones, et avec des macrolides) et 6 blocs de variables explicatifs décrivant la structure de l'élevage (bloc X₁, 8 variables), le score de biosécurité (bloc X₂, 12 variables), la présence de signes cliniques (bloc X₃, 15 variables), le schéma vaccinal (bloc X₄, 9 variables), la perception de l'éleveur vis-à-vis de l'utilisation des antibiotiques (bloc X₅, 4 variables) ainsi que les performances techniques de l'élevage (bloc X₆, 3 variables). La contribution relative de chaque bloc explicatif dans l'explication du bloc Y a été décrite à l'aide de l'indice BlockImp compris entre 0 (contribution nulle) et 100 (contribution maximale) (Bougeard *et al.*, 2011). L'intervalle de tolérance autour de BlockImp a été obtenu à l'aide de 500 simulations bootstrap. La contribution des blocs au sein de chaque pays a ensuite été comparée à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA) suivie d'une comparaison post-hoc de Student–Newman–Keuls.

Une seconde analyse statistique a été conduite afin d'étudier le profil des éleveurs combinant à la fois un faible usage en antibiotiques et de bonnes performances techniques (Collineau *et al.*, 2017a). Dans chacun des quatre pays ayant participé à l'étude, les élevages ayant un faible usage en antibiotiques (i.e. T_{100d} inférieure à la valeur médiane de

l'échantillon et absence d'utilisation préventive de céphalosporines de 3^{ème} ou 4^{ème} génération ou de fluoroquinolones), et un bon niveau de performances techniques (i.e. nombre de porcelets sevrés par truie et par an supérieur à la moyenne nationale) ont été placés dans le groupe des « meilleurs élevages » (n=44 élevages dont 13 élevages allemands, 8 belges, 13 français et 10 suédois). Les autres élevages (n=183 élevages dont 47 élevages allemands, 39 belges, 47 français et 50 suédois) ont été placés dans le groupe des « élevages moyens ». Un modèle de régression logistique multivarié a ensuite été développé afin d'identifier, parmi les variables relatives à la structure de l'élevage, aux performances techniques, aux pratiques de biosécurité, à la présence de signes cliniques et au schéma vaccinal (variables explicatives), celles qui contribuaient le plus à la probabilité d'appartenir au groupe des meilleurs éleveurs (variable à expliquer). Les détails de la méthode d'analyse ont été décrits par Collineau *et al.*, (2017a). L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide de l'outil open-source R version 3.0.2 (R Core Team, 2016, www.r-project.org).

1.2. Etude d'intervention

1.2.1. Plan de l'étude

70 élevages naisseurs-engraisseurs localisés en Allemagne, Belgique, France et Suède ont participé à une étude d'intervention pour réduire leur utilisation d'antibiotiques, en mettant en œuvre des mesures alternatives de prévention et de contrôle des maladies (Collineau *et al.*, 2017c). 55 d'entre eux avaient déjà participé à l'étude transversale (cf section 1.1), et 15 élevages volontaires ont été recrutés pour compléter l'échantillon. Des plans d'intervention spécifiques à chaque élevage ont tout d'abord été définis avec l'éleveur, le vétérinaire et les techniciens en charge du suivi de l'élevage, afin de proposer des mesures adaptées au contexte sanitaire et à la conduite de l'élevage. Le déroulement des interventions a ensuite été suivi au cours d'une année (de deux à six visites par élevages et suivi téléphonique), et les données relatives à

L'utilisation des antibiotiques et aux performances de l'élevage ont été comparées à celles observées au cours de l'année avant intervention. Le niveau d'observance du plan et le coût associé à la mise en œuvre de l'intervention ont également été évalués.

1.2.2. Analyse des données

L'incidence de traitement et les dépenses en antibiotiques avant et après intervention ont d'abord été comparées à l'aide d'un test de Wilcoxon prenant en compte l'appariement des échantillons. Afin d'évaluer l'impact économique de l'intervention à l'échelle de l'exploitation, une procédure en deux étapes a été mise en œuvre. Dans un premier temps, les changements observés dans les performances économiques ont été déterminés en calculant la variation de la marge sur coût alimentaire. Dans un second temps, cette variation de la marge sur coût alimentaire a été mise en balance avec le coût direct de l'intervention et la réduction de la dépense en antibiotiques, de manière à calculer la variation du revenu agricole net induite par l'intervention. Les variations de la marge sur coût alimentaire et le revenu agricole net ont été obtenus à l'aide de l'outil Pig2win, développé dans Microsoft Excel par l'Université de Gand en Belgique (Van Meensel *et al.*, 2012). La variabilité du prix du porc et de l'aliment a été prise en compte en développant un modèle stochastique à l'aide du logiciel @Risk 7.0 (Palisade Corporation, Ithaca, US). Une analyse de sensibilité a également été conduite afin d'identifier les variables influençant le plus la variation observée du revenu agricole net.

2. RESULTATS

2.1. Choix des indicateurs appropriés à la quantification de l'utilisation des antibiotiques

En préalable à l'analyse des données issues des études transversale et d'intervention, une synthèse bibliographique a été conduite afin d'identifier les indicateurs les plus appropriés à la quantification de l'utilisation des antibiotiques à partir de données d'achats (Collineau *et al.*, 2017b). Un indicateur est défini comme le rapport d'une quantité d'antibiotiques consommés (numérateur) par une population à risque d'être traitée (dénominateur), au cours d'une période donnée (European Medicines Agency, 2013). Un très grand nombre d'indicateurs a été proposé en médecine humaine et vétérinaire, des plus simples au plus complexes. Il est possible de passer d'un indicateur à l'autre par une succession de calculs qui impliquent un certain nombre d'hypothèses (Collineau *et al.*, 2017b). Le choix d'un ou de plusieurs indicateurs est une étape primordiale puisqu'il influence significativement l'interprétation des résultats (Chauvin *et al.*, 2001). Ainsi, plusieurs études ayant appliqué différents indicateurs aux mêmes données d'utilisation des antibiotiques ont conduit à l'obtention de résultats différents, voire contradictoires (Chauvin *et al.*, 2008; Bruyndonckx *et al.*, 2014). Le choix des indicateurs n'est pas harmonisé à ce jour, et peu d'études justifient le choix du ou des indicateurs utilisés.

Cette synthèse proposait, pour la première fois, de raisonner le choix des indicateurs en fonction de l'objectif de l'étude quantifiant l'utilisation des antibiotiques. En effet, selon que l'on cherche à décrire l'évolution de l'usage des antibiotiques

au cours du temps, à comparer les usages entre différentes populations (par exemple différents pays ou différentes espèces) et à différentes échelles (par exemple échelle nationale ou échelle d'un élevage), ou à étudier le lien entre usage et résistance aux antibiotiques, différentes contraintes sont à prendre en compte. Ces contraintes sont liées notamment au niveau de détail requis (résolution), à l'exhaustivité des données, à la comparabilité des données au cours du temps et entre différentes populations, ainsi qu'à la capacité de l'indicateur à décrire le niveau d'exposition aux antibiotiques. Cette synthèse a permis de fournir, pour chaque objectif, des recommandations quant aux indicateurs permettant de répondre au mieux à ces contraintes, et qui semblent donc les plus adaptés pour quantifier l'utilisation des antibiotiques.

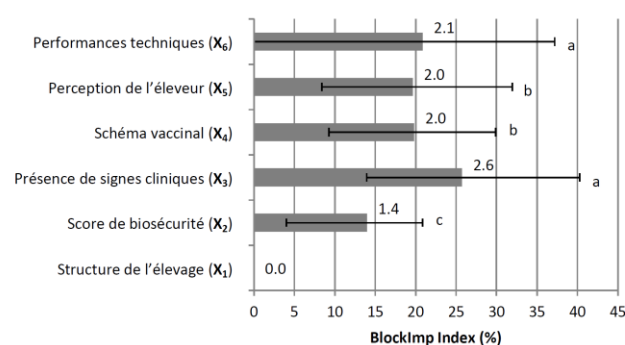
Si l'objectif est de décrire l'évolution de l'usage des antibiotiques au cours du temps, il est primordial d'utiliser un indicateur dont les paramètres de calcul (par exemple les doses journalières) seront stables au cours du temps. Si l'objectif est de comparer l'utilisation des antibiotiques entre différents pays ou populations, la comparabilité des paramètres (par exemple, des poids estimés au traitement) doit être assurée. Dans le cadre d'une étude visant à comparer les usages entre éleveurs (*e.g.* benchmarking), l'exhaustivité des données d'utilisation des antibiotiques est le facteur clé. Enfin, si l'objectif principal est d'étudier les associations entre l'usage des antibiotiques et la sélection ou propagation de bactéries résistantes aux antibiotiques, l'indicateur choisi doit permettre d'évaluer le niveau et la durée d'exposition aux antibiotiques, afin de refléter la pression de sélection exercée.

Les connaissances actuelles et la diversité des données accessibles ne permettent néanmoins pas d'identifier un unique indicateur comme étant le plus adapté pour un objectif donné. Cette approche n'est d'ailleurs pas forcément nécessaire car l'utilisation de plusieurs indicateurs appliqués aux mêmes données permet de fournir une description complémentaire de l'usage des antibiotiques.

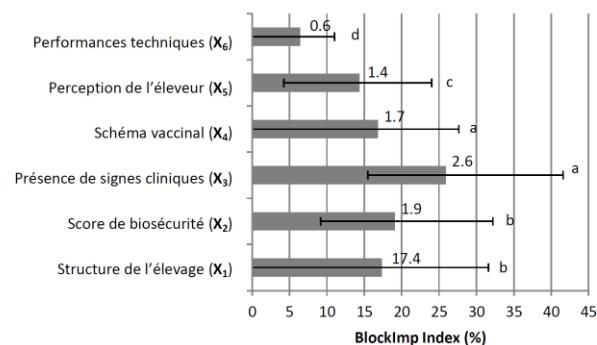
2.2. Déterminants techniques et psycho-sociaux de l'utilisation des antibiotiques

La Figure 1 présente les principaux résultats issus de la méthode régression PLS multibloc. Le modèle expliquait 51.6%, 29.8%, 26.6% et 38.6% de la variabilité observée dans l'utilisation des antibiotiques (bloc Y) en Allemagne, Belgique, France et Suède, respectivement. Chaque bloc contribuait à expliquer l'utilisation des antibiotiques dans au moins un pays, et aucun bloc n'est apparu comme dominant l'effet des autres blocs. L'ANOVA a montré que la contribution des blocs était significativement différente au sein de chaque pays.

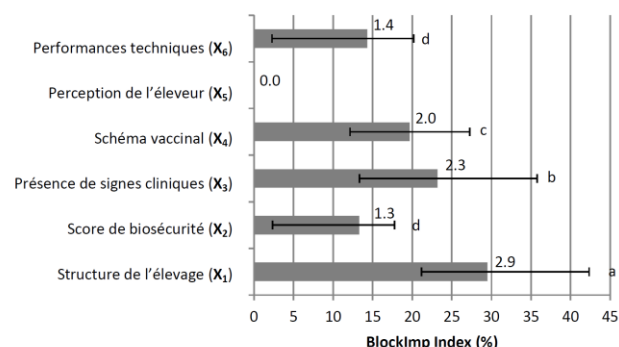
La présence de signes cliniques (bloc X₃) était l'un des principaux blocs explicatifs de l'usage des antibiotiques dans les quatre pays. L'analyse détaillée des variables constituant ce bloc a montré que l'utilisation des antibiotiques était plus particulièrement associée à la présence de signes cliniques respiratoires chez les porcs à l'engrais en Belgique, en France et en Allemagne, ainsi qu'à la présence de signes nerveux chez les porcs à l'engrais en Belgique et en France. La présence de métrites et de boiterie était également positivement associée à l'utilisation des antibiotiques en Allemagne et en France, respectivement.



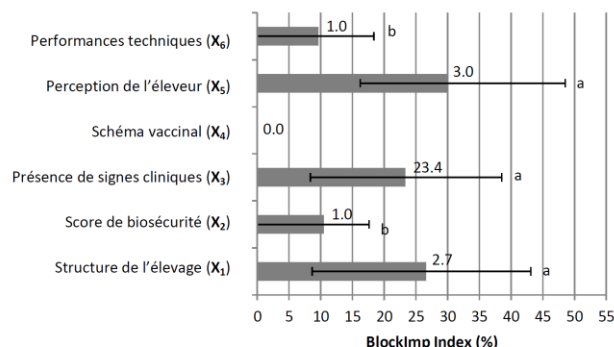
1.a Modèle incluant 25 variables explicatives - BELGIQUE (n=38 élevages).
ANOVA: $F(4,495)=15.39$, $P<0.001$



1.b Modèle français incluant 25 variables explicatives (n=56 élevages).
ANOVA: $F(5,594)=26.91$, $P<0.001$



1.c Modèle allemand incluant 25 variables explicatives (n=54 élevages).
ANOVA: $F(4,495)=57.29$, $P<0.001$



1.d Modèle suédois incluant 26 variables explicatives (n=59 élevages).
ANOVA: $F(4,495)=39.91$, $P<0.001$

Figure 1 – Contribution relative des blocs explicatifs (blocs X_k) à l'explication de l'utilisation des antibiotiques (bloc Y)

L'index *BlockImp index* vérifie la condition $\sum_k \text{BlockImp}_k = 100\%$ pour $k=1$ à 6. Les barres représentent l'intervalle de tolérance de 90% autour de l'estimation de l'indice *BlockImp*. Les blocs où *BlockImp* = 0 sont ceux pour lesquels aucune variable n'a été conservée dans le modèle après la procédure de sélection des variables. Les lettres indiquent les blocs dont la contribution diffère significativement après comparaison post-hoc de Student-Newman-Keuls ($P < 0.05$).

Le schéma vaccinal (bloc X_4) contribuait également à expliquer l'utilisation des antibiotiques en Allemagne, Belgique et France. Les élevages belges et français vaccinant contre le syndrome dysgénésique et respiratoire du porc (SDRP) avaient un usage d'antibiotiques plus élevé, de même que les élevages belges et français vaccinant respectivement contre la rhinite atrophique et la grippe porcine. Ces résultats, combinés aux observations de l'effet de la présence de signes cliniques (bloc X_3), suggèrent que les élevages belges et français vaccinant contre le SDRP, la rhinite atrophique et la grippe, utilisent également davantage d'antibiotiques pour maîtriser les signes cliniques respiratoires associés à ces maladies. Au contraire, le schéma vaccinal (bloc X_4) ne contribuait pas au modèle suédois. Cela pourrait être lié au fait que peu d'élevages pratiquent la vaccination dans ce pays à haut statut sanitaire. Par exemple, la Suède étant indemne de SDRP, la vaccination contre cet agent pathogène n'est pas autorisée.

La structure de l'élevage (bloc X_1) contribuait principalement aux modèles allemand et suédois. Les élevages allemands de grande taille et avec un intervalle entre bandes de une ou deux semaines (*versus* trois semaines) avaient un usage plus élevé en antibiotiques. Les élevages suédois où l'âge au sevrage était plus élevé avaient une utilisation en antibiotiques plus faible. La structure de l'élevage avait par contre peu d'influence dans les modèles belges et français.

Les perceptions des éleveurs vis-à-vis de l'utilisation des antibiotiques (bloc X_5) contribuaient à expliquer leurs usages en Belgique et en Suède, alors qu'elles avaient peu ou pas d'effet en France et en Allemagne, respectivement. Les éleveurs belges percevant un risque plus élevé de l'utilisation

des antibiotiques avaient un niveau d'usage plus faible, alors que ceux reportant avoir davantage d'inquiétudes sur la situation financière de leur élevage avaient un usage plus élevé.

Le score de biosécurité de l'élevage (bloc X_2) contribuait principalement à expliquer l'utilisation des antibiotiques dans le modèle français. Les élevages français localisés dans des zones de moindre densité porcine, et ceux ayant de meilleures pratiques de biosécurité en lien avec l'approvisionnement en eau et aliments avaient une utilisation plus faible en antibiotiques.

Les performances techniques des élevages (bloc X_6) contribuaient peu à expliquer le niveau d'usage en antibiotiques, à l'exception du modèle belge; les élevages belges avec plus de portées par truie et par an, et une mortalité plus élevée chez les porcelets en maternité avaient également une utilisation d'antibiotiques plus forte.

2.3. Profil d'élevages combinant faible usage en antibiotiques et bonnes performances techniques

Ces élevages qualifiés de « meilleurs » (*i.e.* combinant faible usage d'antibiotiques et bonnes performances techniques) ne se distinguaient pas des élevages « moyens » par leurs taille, typologie d'éleveur (âge, niveau d'études, sexe, présence de salariés) et type de conduite (nombre de bandes, âge au sevrage). En revanche, les scores globaux de biosécurité ainsi que les scores de biosécurité interne de ces élevages étaient significativement plus élevés ($P = 0,011$ et $P = 0,027$ respectivement). Le tableau 2 présente les résultats de

Tableau 2 – Résultats du modèle de régression logistique multivarié explorant la probabilité d'appartenir au groupe des « meilleurs élevages »

Variable	% de «meilleurs élevages» ¹	Nombre d'élevages	Coefficient (se ²)	P value	OR (95%IC) ³
Intercept	19,4	227	-1,20 (1,70)	0,479	-
Cadavres stockées dans la zone sale de l'élevage					
• Non	12,3	65	Référence		1,0
• Oui	22,2	162	0,64 (0,49)	0,193	1,9 (0,8 ; 5,2)
Tous les bâtiments de l'élevage ne sont accessibles aux visiteurs que via le vestiaire					
• Non	15,4	136	Référence		1,0
• Oui	25,3	91	0,59 (0,39)	0,136	1,8 (0,8 ; 3,9)
Présence d'autres élevages porcins dans un rayon de 500m autour de l'élevage					
• Oui	11,4	88	Référence		1,0
• Non	24,5	139	1,32 (0,53)	0,012	3,8 (1,4 ; 11,3)
Respect de la marche en avant					
• Non ou partiellement	13,3	90	Référence		1,0
• Oui, systématiquement	23,4	137	0,86 (0,43)	0,044	2,4 (1,1 ; 5,7)
Présence et utilisation de pédiluves à l'entrée de l'élevage					
• Non ou partiellement	17,3	185	Référence		1,0
• Oui, systématiquement	28,6	42	0,94 (0,59)	0,115	2,6 (0,8 ; 8,5)
Présence de troubles digestifs chez les porcelets en maternité					
• Elevée (score ≥3)	13,6	103	Référence		1,0
• Faible (score <3)	24,2	124	0,90 (0,41)	0,026	2,5 (1,1 ; 5,6)
Présence de troubles respiratoires à l'engraissement (score de 1 = jamais à 5 = à chaque bande)			-0,55 (0,25)	0,027	0,6 (0,4 ; 0,9)
Schéma vaccinal de maîtrise des agents pathogènes à visée respiratoire					
• Classe 0 ⁴	13,0	46	Référence		1,0
• Classe 1	23,9	46	0,78 (0,61)	0,203	2,2 (0,7 ; 7,6)
• Classe 2	30,8	13	0,52 (0,92)	0,570	1,7 (0,3 ; 10,3)
• Classe 3	12,5	48	-0,04 (0,78)	0,961	1,0 (0,2 ; 4,7)
• Classe 4	23,2	56	0,92 (0,75)	0,215	2,5 (0,6 ; 11,7)
• Classe 5	22,2	18	1,80 (1,05)	0,087	6,0 (0,8 ; 50,6)
Age au sevrage (jours) ⁵			-0,08 (0,06)	0,184	0,9 (0,8 ; 1,0)
Pays					
• Belgique	17,0	47	Référence		1,0
• France	21,7	60	0,38 (0,62)	0,541	1,5 (0,4 ; 5,1)
• Allemagne	21,7	60	0,27 (0,72)	0,710	1,3 (0,3 ; 5,7)
• Suède	16,7	60	0,80 (1,09)	0,463	2,2 (0,3 ; 19,5)

¹ Pourcentage en ligne (i.e. pourcentage de «meilleurs élevages» parmi tous les élevages appartenant à la catégorie donnée de la variable explicative

² Erreur standard

³ Intervalle de confiance à 95%

⁴ Les classes de schéma vaccinal sont décrites dans le tableau 1

⁵ La présence de troubles respiratoires à l'engraissement et l'âge au sevrage ont été incluses comme variables continues dans le modèle

Les P values et odds-ratios soulignés en gras sont ceux pour lesquels l'association est statistiquement significative (i.e. 95% IC ne contiennent pas zéro).

l'analyse logistique multivariée mettant en évidence les caractéristiques spécifiques des meilleurs élevages. Ils sont moins souvent situés à proximité d'autres élevages ($P = 0,012$) et la marche en avant pour la réalisation des soins aux animaux y est mieux respectée ($P = 0,044$). La maîtrise de la santé des animaux est meilleure avec notamment une moindre incidence des troubles digestifs en maternité ($P = 0,026$) et des troubles respiratoires en engraissement

($P = 0,027$). Nous nous sommes ensuite intéressés à une sous-population de ces meilleurs élevages, ceux situés en zone à forte densité porcine ($n=14$).

Les mêmes caractéristiques distinctives ont été mises en évidence, à savoir la marche en avant avec matériel spécifique, l'ordre de soin aux animaux et un renforcement des programmes vaccinaux vis à vis des maladies respiratoires.

Tableau 3 – Incidence de traitement et dépenses en antibiotiques avant et après intervention (n=67 élevages)

	Valeur médiane avant intervention (Q25; Q75)	Valeur médiane après intervention (Q25 ; Q75)	Variation relative (%)	p-value ²
Tl _{200d} ¹	244,2 (80,7; 389,5)	129,5 (52,6; 249,5)	-47,0	<0,001
Dépenses en antibiotiques (€ par truie par an)	33,95 (17,11; 48,69)	23,60 (13,72; 39,05)	-30,5	0,003

¹ Tl_{200d} représente le nombre d'animaux pour 1000 recevant une dose journalière d'antibiotiques entre la naissance et l'abattage

² Significativité du test de Wilcoxon (échantillons appariés)

2.4. Impact technique et économique de la réduction de l'usage des antibiotiques

Les résultats de l'étude menée au sein des 70 élevages allemands, belges, français et suédois font ressortir que suite à la mise en œuvre des interventions, une réduction médiane de 47 % de l'utilisation des antibiotiques a été obtenue, exprimée en termes d'incidence de traitement de la naissance à l'abattage, ce qui correspondait à une baisse de 30,5 % des dépenses en antibiotiques (Tableau 3). Cette réduction tend à être corrélée positivement à l'observance des mesures préconisées, laquelle était bonne dans notre échantillon (médiane: 93 % ; min-max : 20-100) (Collineau *et al.*, 2017).

L'évaluation de l'impact économique de l'intervention a pu être menée dans 33 élevages belges et français, pour lesquels

les informations nécessaires étaient disponibles. La réduction de l'usage des antibiotiques est intervenue sans impact notable sur les performances des élevages, même si la variabilité observée demeurait globalement relativement élevée (Figure 2).

La variation médiane observée du bénéfice net de l'élevage était de 1,23 € (Q25-Q75 : -31,12 €; 74,45 €) par truie et par an. Cette variation était davantage influencée par la variation du gain moyen quotidien et de l'indice de consommation que par le coût des mesures mises en œuvre.

Ainsi, le coût des alternatives aux antibiotiques ne doit pas être perçu comme un frein à la réduction de l'usage des antibiotiques, tant qu'il permet le maintien des performances techniques, en particulier le maintien des performances de croissance.

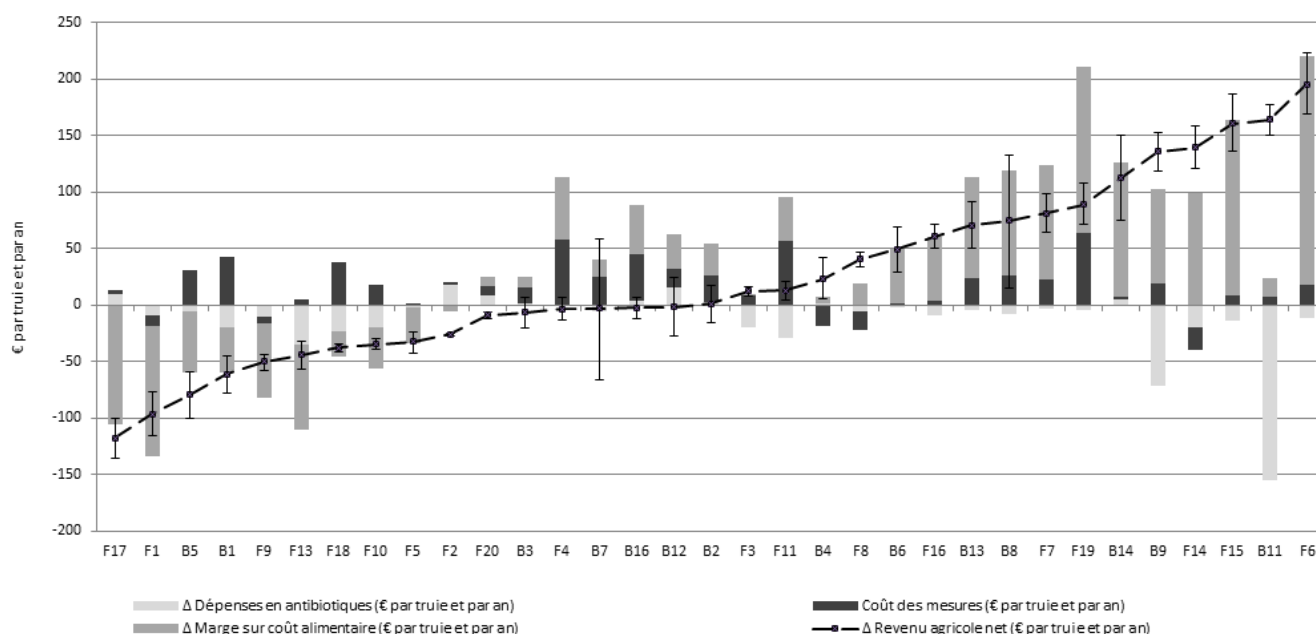


Figure 2 – Impact économique d'interventions visant à réduire l'usage des antibiotiques dans 33 élevages belges et français

3. DISCUSSION

3.1. Résultats clés et impact

De nombreuses initiatives voient le jour pour décrire l'usage des antibiotiques. En Europe, l'ESVAC recommande une standardisation et une harmonisation des méthodes (European Medicines Agency 2013). La nature des données d'usage des antibiotiques, les sources à partir desquelles elles sont obtenues ainsi que le choix des indicateurs calculés à partir de ces données sont des éléments clés pour décrire l'usage. Combiner plusieurs échelles d'étude présente l'intérêt d'offrir des éclairages complémentaires. Ainsi le niveau national permet une vision globale, renseigne sur les tendances et assure une certaine représentativité. En complément, une étude au niveau de l'élevage fournit des informations plus précises bien que peu représentatives (c'est le cas du projet MINAPIG dans lequel ont été enrôlés des éleveurs volontaires). De même, les différents indicateurs, de par leurs composantes différentes, sont plus ou moins pertinents en fonction de l'objectif de l'étude. La solution est donc de calculer plusieurs indicateurs à partir des mêmes données pour obtenir des informations complémentaires sur l'usage. Ainsi, dans le projet MINAPIG, nous avons choisi l'incidence de traitement qui, en tenant compte de la durée de traitement et de la proportion d'animaux traités, est très sensible aux traitements collectifs. Le choix du nombre de traitements (nCD) aurait conduit à des résultats différents en termes de comparaison des élevages.

Les déterminants de l'usage des antibiotiques ont été étudiés de façon originale et selon plusieurs angles complémentaires des approches plus traditionnelles décrites dans la littérature et mobilisées précédemment dans le projet MINAPIG. Dans ces précédents travaux, les déterminants zootechniques et sanitaires d'une part (Postma *et al.*, 2016) et psychosociologiques, d'autre part (Visschers *et al.*, 2015, 2016a et 2016b) avaient été envisagés séparément. Nous avons, au contraire, évalué l'importance relative des différents types de déterminants en mobilisant une approche méthodologique innovante. De plus, l'identification d'élevages combinant faible usage et bonnes performances techniques a mis en évidence des caractéristiques spécifiques de ces profils intéressants à distinguer.

Dans les quatre pays de l'étude, la survenue de signes cliniques avait un impact majeur sur l'usage, ce qui est compatible avec un usage métaphylactique/curatif plus que prophylactique. Ce constat, confirmé par l'analyse des caractéristiques des élevages combinant faible usage et bonnes performances techniques, met en exergue l'importance de la maîtrise de la santé des animaux en associant préventions sanitaire, zootechnique et médicale et en adaptant les plans de prévention à la situation de chaque pays/élevage en accord avec l'approche holistique préconisée par les instances internationales (WHO, 2015). L'analyse par pays à laquelle nous nous sommes livrés est nécessaire du fait des spécificités nationales (ainsi, le statut sanitaire particulièrement favorable de la Suède était à considérer).

Concernant les déterminants psycho-sociaux, l'étude sur l'ensemble de l'échantillon avait montré l'influence de la perception des éleveurs vis à vis des antibiotiques (Visschers *et al.*, 2016a) ainsi que leur intention de réduire (Visschers *et al.*, 2016b). En complément, nous avons différencié l'importance relative de cette catégorie de déterminants en fonction des

pays (importance très faible en Allemagne alors qu'elle est élevée en Suède ou Belgique), probablement liée à des structurations différentes de la production et/ou à un historique différent de ces pays en terme de plans de réduction. De plus, une variabilité entre élevages a été mise en évidence dans l'étude d'intervention (notamment concernant l'attitude face au risque des éleveurs).

Tous ces éléments mettent en exergue la nécessaire prise en considération de chaque situation dans une perspective de réduction d'usage. Ainsi, dans l'étude d'intervention, aucune mesure alternative particulière n'a été associée à la réduction, démontrant la nécessité d'établir un plan d'action adapté à chaque situation d'élevage et reposant sur (i) un diagnostic pertinent, (ii) la proposition de mesures ad hoc et (iii) une bonne observance des mesures recommandées. Pour obtenir un bon niveau d'observance, l'éleveur devait être convaincu que les mesures préconisées seraient efficaces. Cette observation confirme le rôle crucial du vétérinaire comme conseiller pour la maîtrise de la santé des animaux. Cela confirme la perception par les éleveurs décrite dans la littérature (Speksnijder *et al.*, 2015 et Visschers *et al.*, 2015).

L'étude des profils d'éleveurs combinant faible usage et bonnes performances ainsi que l'étude d'intervention ont permis de démontrer qu'il est possible d'utiliser peu d'antibiotiques et/ou d'en réduire l'usage sans impacter les performances techniques et économiques des exploitations. De plus, le coût des mesures préconisées comme alternatives à l'usage d'antibiotiques ainsi que les économies réalisées par la diminution d'usage n'ont que faiblement influencé la variation de marge des exploitations. Cette variation était au contraire fortement liée aux variations de performances.

3.2. Limites de l'étude et difficultés rencontrées

Les résultats issus de ces travaux doivent être interprétés avec prudence, car l'étude présentait un certain nombre de lacunes. Tout d'abord, à l'exception des élevages français tirés aléatoirement dans la base de données GTT et GTE maintenue par l'Institut du porc (IFIP), les éleveurs étaient volontaires pour participer. L'échantillon d'éleveurs était sans doute biaisé vers les éleveurs les plus intéressés et ayant potentiellement de meilleures pratiques en termes d'usages des antibiotiques. Ce type d'échantillonnage a cependant permis d'obtenir un bon niveau d'engagement et de participation à l'étude, en particulier pour l'étude d'intervention, avec un niveau d'observance très satisfaisant des mesures recommandées pour réduire l'usage des antibiotiques.

Les échantillons étaient également de petite taille, réduisant la puissance des analyses statistiques réalisées. Cette limite était particulièrement marquée dans le cadre de la régression PLS multibloc, où les intervalles de tolérance autour des estimations de l'importance des blocs étaient très larges. Il était initialement prévu de développer un modèle de régression PLS multibloc multi-pays, mais l'ajout d'un bloc décrivant le pays d'origine de l'élevage expliquait 33% de la variance observée dans l'utilisation des antibiotiques. Malheureusement il n'est pour le moment pas possible de corriger les effets de confusion ou d'interaction dans les modèles de régression PLS multibloc, mais cette option est en cours de développement. L'importance observée de l'effet pays suggère que les déterminants de l'utilisation des antibiotiques diffèrent d'un pays à l'autre, sans doute en lien avec les différents statuts sanitaires et pratiques d'usages en

antibiotiques des quatre pays participants (Sjölund *et al.*, 2016). La Suède en particulier, a un niveau d'usage en antibiotiques beaucoup plus faible, certainement lié à son statut sanitaire très élevé (indemne de SDRP notamment). L'approche multi-pays représentait également un défi logistique, et malgré l'utilisation d'un protocole harmonisé, des différences ont persisté dans le recrutement des élevages et la collecte des données. Ces différences étaient notamment liées aux différentes façons dont les données d'usage en antibiotiques sont enregistrées. D'autre part, les données relatives aux performances techniques et économiques des élevages étaient généralement peu accessibles (notamment en Suède et en Allemagne) et peu harmonisées, ce qui a limité le nombre d'élevages pour lequel l'impact économique de l'intervention a pu être évalué.

3.3. Perspectives

Les travaux issus du projet MINAPIG ont contribué à la construction d'une base scientifique pour le développement de stratégies efficaces afin de maîtriser l'impact de l'utilisation des antibiotiques en élevage porcin. Plusieurs problématiques restent encore à résoudre ; on peut se demander notamment jusqu'où peut-on réduire l'utilisation des antibiotiques en élevage.

Si les initiatives visant à produire de la viande de porc produite 'sans antibiotiques' sont en plein essor, il reste évident que les animaux malades ont besoin d'être traités, y compris avec des antibiotiques. L'accent doit donc être mis sur la prévention des affections en élevage, contribuant ainsi à la réduction du besoin en antibiotiques. La question du bénéfice attendu pour la santé publique de la réduction de l'usage des antibiotiques en élevage porcin est également à explorer. De plus, l'homme étant exposé à des bactéries résistantes via d'autres sources que les animaux.

Enfin, si l'Europe a fait de gros efforts pour réduire l'utilisation des antibiotiques en élevage, certains pays ont une utilisation en forte augmentation, notamment avec l'utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance. Une meilleure coopération internationale est donc nécessaire pour encourager la maîtrise de la résistance aux antibiotiques au niveau mondial (OIE, 2016).

REMERCIEMENTS

Cette étude a été financée par le projet EMIDA ERA-net et le programme ANR Institut Carnot Santé Animale Respicare.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bougeard S., Qannari E.M., Rose N., 2011. Multiblock redundancy analysis: interpretation tools and application in epidemiology. *J. Chemom.*, 25, 467–475.
- Bruyndonckx R., Hens N., Aerts M., Goossens H., Molenberghs G., Coenen S., 2014. Measuring trends of outpatient antibiotic use in Europe: jointly modelling longitudinal data in defined daily doses and packages. *J. Antimicrob. Chemother.*, 69, 1981–1986.
- Casella T., Nogueira M.C.L., Saras E., Haenni M., Madec J.Y., 2017. High prevalence of ESBLs in retail chicken meat despite reduced use of antimicrobials in chicken production, France. *Int J Food Microbiol.*, In press.
- Chauvin C., F. Madec D. Guillemot, P. Sanders, 2001. The crucial question of standardisation when measuring drug consumption. *Vet. Res.*, 32, 533–543.
- Chauvin C., Querrec M., Perot A., Guillemot D., Sanders P., 2008. Impact of antimicrobial drug usage measures on the identification of heavy users, patterns of usage of the different antimicrobial classes and time-trends evolution. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 31, 301–311.
- Collineau L., Backhans A., Dewulf J., Emanuelson U., grosse Beilage E., Lehel A., Lösken S., Olkhom Nielsen E., Postma M., Sjölund M., Stärk K.D.C., Visschers V., Belloc C., 2017a. Profile of pig farms combining high performances and low antimicrobial usage within four European countries. *Vet Record*, in press.
- Collineau L., Belloc C., Stärk K.D.C., Hémonic A., Postma M., Dewulf J., Chauvin C., 2017b. Guidance on the selection of indicators for quantification of antimicrobial usage in human and animals. *Zoonoses and Public Health*, 64, 165–184.
- Collineau L., Rojo-Gimeno C., Leger A., Backhans A., Lösken S., Olkhom Nielsen E., Postma M., Emanuelson U., grosse Beilage E., Sjölund M., Wauters E., Stärk K.D.C., Dewulf J., Belloc C., Krebs S., 2017c. Herd-specific interventions to reduce antimicrobial usage in pig production without jeopardising technical and economic performance. *Prev. Vet. Med.*, 144, 167–178.
- ECDC/EMA, 2009. Joint Technical report. The bacterial challenge: time to react. EMA doc. ref. EMA/576176/2009
- European Commission, 2017. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR), 24p.
- European Medicines Agency, 2013. Revised ESVAC reflection paper on collecting data on consumption of antimicrobial agents per animal species, on technical units of measurement and indicators for reporting consumption of antimicrobial agents in animals. EMA/286416/2012-Rev.1, 29 p.
- Hémonic A., Chauvin C., Corrége I., Guinaudeau J., Soyer J., Berthelot N., Delzescaux D., Verliat F., 2013. Mise au point d'un outil de suivi des usages d'antibiotiques dans la filière porcine. *Journées Rech. Porcine*, 45, 255–260.
- Laanen M., Persoons D., Ribbens S., de Jong E., Callens B., Strubbe M., Maes D., Dewulf J., 2013. Relationship between biosecurity and production/antimicrobial treatment characteristics in pig herds. *Vet. J.*, 198, 508–512.
- Ministère de l'Agriculture, 2012. Plan EcoAntibio 2017 : plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire, 32p.
- Ministère de l'Agriculture, 2017. Plan Ecoantibio 2 : plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (2017 - 2021), 20 p.
- OIE, 2016. http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Survey_on_monitoring_antimicrobial_agents_Dec2016.pdf
- Postma M., Sjölund M., Collineau L., Lösken S., Stärk K.D.C., Dewulf J., Andreasen M., Backhans A., Belloc C., Emanuelson U., Beilage E.G., Liesner B.G., Körk C.A., Lindberg A., Seemer H., Stärk K.D.C., Visschers V., 2015. Assigning defined daily doses animal: a European multi-country experience for antimicrobial products authorized for usage in pigs. *J. Antimicrob. Chemother.*, 70, 294–302.
- Postma, M., Backhans, A., Collineau, L., Loesken, S., Sjölund, M., Belloc, C., Emanuelson, U., grosse Beilage, E., Nielsen, E.O., Stärk, K.D.C., Dewulf, J., 2016. Evaluation of the relationship between the biosecurity status, production parameters, herd characteristics and antimicrobial usage in farrow-to-finish pig production in four EU countries. *Porc. Heal. Manag.*, 2, 9.
- Speksnijder, D.C., Jaarsma, A.D.C., van der Gugten, A.C., Verheij, T.J.M., Wagenaar, J.A., 2015. Determinants associated with veterinary antimicrobial prescribing in farm animals in the Netherlands: a qualitative study. *Zoonoses Public Health*, 62, 39–51.
- Sjölund M., Postma M., Collineau L., Lösken S., Backhans A., Belloc C., Emanuelson U., Beilage E.G., Stärk K., Dewulf J., 2016. Quantitative and qualitative antimicrobial usage patterns in farrow-to-finish pig herds in Belgium, France, Germany and Sweden. *Prev. Vet. Med.*, 130, 41–50.
- Van Boeckel T.P., Brower C., Gilbert M., Grenfell B.T., Levin S.A., Robinson T.P., Teillant A., Laxminarayan R., 2015. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 112, 5649–54.
- Van Meensel J., Lauwers L., Kempen I., Dessein J., Van Huylbroec, G., 2012. Effect of a participatory approach on the successful development of agricultural decision support systems: The case of Pigs2win. *Decis. Support Syst.*, 54, 164–172.
- Visschers, V.H.M., Backhans, A., Collineau, L., Iten, D., Loesken, S., Postma, M., Belloc, C., Dewulf, J., Emanuelson, U., Beilage, E.G., Siegrist, M., Sjölund, M., Stärk, K.D.C., 2015. Perceptions of antimicrobial usage, antimicrobial resistance and policy measures to reduce antimicrobial usage in convenient samples of Belgian, French, German, Swedish and Swiss pig farmers. *Prev. Vet. Med.*, 119, 10–20.
- Visschers V.H.M., Backhans A., Collineau L., Loesken S., Nielsen E.O., Postma M., Belloc C., Dewulf J., Emanuelson U., Grosse Beilage E., Siegrist M., Sjölund M., Stärk K.D.C., 2016a. A comparison of pig farmers' and veterinarians' perceptions and intentions to reduce antimicrobial usage in six European countries. *Zoonoses Public Health*, 63, 534–544.
- Visschers, V.H.M., Postma, M., Sjölund, M., Backhans, A., Collineau, L., Loesken, S., Belloc, C., Dewulf, J., Emanuelson, U., Grosse Beilage, E., Siegrist, M., Stärk, K.D.C., 2016b. Higher perceived risk of antimicrobials is related to lower antimicrobial usage among pig farmers in four European countries. *Vet. Rec.*, vetrec–2016–103844.
- World Health Organization, 2015. Global action plan on antimicrobial resistance., WHO Press, Geneva, 28 p.