



Open Archive Toulouse Archive Ouverte

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/21204>

To cite this version:

Gautier, Thomas. *Evaluation du coût de la mammite clinique: une méta-analyse*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2018, 56 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

EVALUATION DU COUT DE LA MAMMITE CLINIQUE : UNE META-ANALYSE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

GAUTIER, Thomas
Né, le 09/02/1992 à PLOERMEL (56)

Directeur de thèse : M. Didier RABOISSON

JURY

PRESIDENT :
M. Laurent MOLINIER

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Didier RABOISSON
M. Pierre SANS

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directrice : Madame Isabelle CHMITELIN

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*
- Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*
- M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
- M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1^o CLASSE

- M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
- M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
- M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
- M. DUCOS Alain, *Zootéchnie*
- M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
- Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme HAGEN-PICARD, Nicole, *Pathologie de la reproduction*
- M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M. SANS Pierre, *Productions animales*
- Mme TRUMEL Catherine, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2^o CLASSE

- M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
- Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mme CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. GUERIN Jean-Luc, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie pathologique*
- M. MAILLARD Renaud, *Pathologie des Ruminants*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales réglementées*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*

Mise à jour au 03/04/2018



REMERCIEMENTS

A notre président de thèse,

Au Professeur Laurent MOLINIER,

Professeur à la faculté de médecine de Rangueil,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse.

Hommages respectueux.

A notre jury de thèse,

A Monsieur le Docteur Didier RABOISSON,

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Productions animales – Economie,

Pour son aide, son encadrement et sa disponibilité tout au long de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Pierre SANS,

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Productions animales – Economie,

Qui nous a fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Hommages respectueux.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ANNEXES.....	8
TABLE DES ILLUSTRATIONS	9
INTRODUCTION.....	11
I. MATERIELS ET METHODES.....	16
1. Sélection des publications	16
2. Construction de la bases de données	18
a. Objectif.....	18
b. Groupes de variables	18
c. Variables de l'étude	18
d. Conversion et actualisation des unités de coût en euros	22
3. Méta-régression.....	23
a. Nature du modèle	23
b. Biais d'étude	24
c. Calcul des modèles.....	24
d. Test de sensibilité des modèles	25
II. RESULTATS	26
1. Modèles étiologiques.....	27
a. Résultats des modèles.....	27
b. Analyse de sensibilité et modèles finaux	32
2. Modèle variables contributrices	34
a. Résultats du modèle	34
b. Analyse de sensibilité.....	35
3. Modèle prix du traitement.....	36
a. Résultats du modèle	36
b. Analyse de sensibilité.....	38

III.	DISCUSSION	39
1.	Méthodes utilisées	39
2.	Résultats	40
IV.	CONCLUSION	44
V.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	46
VI.	ANNEXES	49
1.	Annexe 1 : Base de données.....	49
2.	Annexe 2 : Distribution de la variable d'intérêt CostPerCase	51
3.	Annexe 3 : Modèles monovariés des variables E1, E2, E3, Idiag et IdFeedIntake.....	51
4.	Annexe 4 : Modèle associant les contributeurs IdFeedIntake, IdDiag et IdDeathCow	52
5.	Annexe 5 : Graphiques d'influence des modèles étiologiques E2 et E3	53
6.	Annexe 6 : Résultats des modèles principaux suite à leur analyse de sensibilité	53
7.	Annexe 7 : Modèles monovariés des variables contribuant au coût total	55
8.	Annexe 8 : Modèles monovariés des variables économiques	56

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Base de données.....	49
Annexe 2 : Distribution de la variable d'intérêt CostPerCase	51
Annexe 3 : Modèles monovariés des variables E1, E2, E3, Idiag et IdFeedIntake.....	51
Annexe 4 : Modèle associant les contributeurs IdFeedIntake, IdDiag, IdDeathCow.....	52
Annexe 5 : Graphiques d'influence des modèles étiologiques E2 et E3.....	53
Annexe 6 : Résultats des modèles principaux suite à leur analyse de sensibilité.....	53
Annexe 7 : Modèles monovariés des variables contribuant au coût total	55
Annexe 8 : Modèles monovariés des variables économiques	56

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableaux :

Tableau 1 : Variables inhérentes aux études	18
Tableau 2 : Variables inhérentes aux animaux.....	19
Tableau 3 : Variables épidémiologiques	19
Tableau 4 : Codage des indicateurs étiologiques	20
Tableau 5 : Variables associées aux contributeurs pris en compte dans le coût total d'un cas de mammite clinique.....	21
Tableau 6 : Variables associées aux valeurs des contributeurs du coût total d'un cas de mammite clinique.....	21
Tableau 7 : Variables de paramètre d'entrée des modèles économiques sources	22
Tableau 8 : Synthèse modèle principal étiologique E1	28
Tableau 9 : Synthèse modèle principal étiologique E2	28
Tableau 10 : Synthèse modèle principal étiologique E3	28
Tableau 11 : Synthèse modèle étiologique final E1	33
Tableau 12 : Synthèse modèle étiologique final E2.....	33
Tableau 13 : Synthèse modèle étiologique final E3	33
Tableau 14 : Synthèse modèle final variables contributrices.....	34
Tableau 15 : Corrélacion entre les variables contributrices.....	34
Tableau 16 : Synthèse modèle final prix du traitement.....	37
Tableau 17 : Synthèse modèle prix du lait	37

Figures :

Figure 1 : Chartflow de la construction bibliographique	17
Figure 2 : Funnel plot du modèle sans modérateur	26
Figure 3 : Forest plot modèle étiologique E1	29
Figure 4 : Forest plot modèle étiologique E2	30
Figure 5 : Forest plot modèle étiologique E3	31
Figure 6 : Graphiques d'influence pour le modèle étiologique E1	32
Figure 7 : Forest plot du modèle variables contributrices	35
Figure 8 : Graphiques d'influence du modèle variables contributrices	36

Figure 9 : Forest plot du modèle final prix du traitement	37
Figure 10 : Graphiques d'influence modèle final prix du traitement.....	38

INTRODUCTION

La production laitière représente un enjeu important de l'agriculture française avec environ 3,7 millions de vaches laitières réparties sur l'ensemble du territoire national, ce qui la place au deuxième rang européen. On y retrouve une grande diversité de systèmes de production avec des degrés divers d'extensification. Le lait produit peut ensuite être vendu sous forme de lait de consommation ou transformé. Avec une consommation française moyenne de 62 kg de lait et 24 kg de fromage par an et par habitant, la France se place parmi les plus gros consommateurs de produits laitiers. La mise en place d'une sécurité sanitaire importante tout au long de la chaîne de production est primordiale (Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2016).

La mammites est la première pathologie rencontrée en élevage laitier. Cette inflammation de la mamelle est le plus souvent due à une contamination par voie diathélique (par le canal du trayon) d'au moins un quartier. Les bactéries sont les pathogènes les plus courants. Des levures ou des algues le sont nettement plus rarement. Une fois qu'il a pénétré dans la citerne du trayon, le germe adhère à l'épithélium et se multiplie. Il colonise l'ensemble du tissu jusqu'aux alvéoles sécrétrices (Francoz et Couture, 2014). Cette colonisation altère le métabolisme de la mamelle. La synthèse des constituants protéiques et des triglycérides est diminuée et un phénomène de cytolysse peut même se déclarer. Un tissu cicatriciel se met en place ce qui peut diminuer la capacité de production de l'organe à moyen terme.

On distingue les mammites cliniques, associées à des signes cliniques locaux et/ou généraux, des mammites subcliniques qui sont asymptomatiques. Ces dernières sont caractérisées par une augmentation de la concentration en cellules somatiques dans le lait. Les cellules somatiques sont composées de cellules épithéliales issues de la desquamation des tissus mammaires et des neutrophiles. Lors de mammites, l'afflux des leucocytes dans le lait augmente les comptages cellulaires. Cette augmentation peut se produire pendant un événement de mammites clinique, suite à une mammites clinique mal guérie ou pendant une infection primaire à certains germes ne se traduisant pas par des signes cliniques mais avec une augmentation des comptages cellulaires. Les mammites cliniques sont caractérisées par 3 grades. Une simple modification macroscopique du lait (grumeaux, pus, sang, etc.) correspond au grade 1. La présence de signes d'inflammation de la mamelle (chaleur, gonflement ou douleur du quartier) correspond au grade 2. Enfin, si l'animal est atteint de

signes généraux (fièvre, abattement, etc...) la mammite est qualifiée de grade 3 (Francoz et Couture, 2014). Cette situation est liée à l'inflammation qui peut entraîner une perméabilité vasculaire facilitant l'accès aux leucocytes au tissu mammaire, et qui peut aussi permettre à certaines bactéries ou leurs toxines d'entrer dans la circulation sanguine et provoquer des symptômes généraux.

L'utilisation massive des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire a favorisé l'émergence de souches bactériennes résistantes à ces derniers. L'antibiorésistance est aujourd'hui un problème majeur de santé publique (Sanders, 2005). En 2012, un plan de contrôle de l'utilisation des antibiotiques vétérinaires a été mis en place : le Plan EcoAntibio. Il avait pour objectif une réduction de 25% de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire entre 2012 et 2017 dans le but de conserver de manière durable un arsenal thérapeutique efficace tant en santé humaine qu'animale. Une réduction de 37% de l'utilisation des antibiotiques vétérinaires et jusqu'à 87% pour les antibiotiques vétérinaires dits critiques (fluoroquinolones et céphalosporines de dernières générations par exemple) ont été obtenues en 5 ans (Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2017). Ce plan a engendré d'importants changements de pratiques concernant différentes maladies dont les mammites, avec notamment une réduction de l'utilisation des antibiotiques systémiques pour les mammites de faible sévérité (Le Page et al., 2014).

Les mammites entraînent d'importants coûts pour l'éleveur. Ces coûts sont composés (i) de pertes directes (lait jeté à cause de son aspect ou des délais d'attente et travail supplémentaire pour l'éleveur), (ii) de pertes indirectes (baisse de production suite à un épisode de mammite, réforme supplémentaire ou mort, problèmes de reproduction supplémentaires engendrés par la maladie dont une baisse de fertilité) et (iii) de dépenses de contrôle (coût du traitement, frais vétérinaire, etc). La somme de ces éléments représente le coût individuel réel d'une mammite (Down et al., 2017). Les éleveurs ont tendance à se focaliser sur le prix du traitement thérapeutique ou des frais vétérinaires, rendant ainsi difficile la mise en place d'un traitement préventif efficace et l'adoption de stratégies globales. Les pertes indirectes sont souvent sous-estimées, en particulier par les éleveurs (Huijps et al, 2008). Une vision plus globale des différents contributeurs au coût total des mammites et à leurs déterminants s'avère d'intérêt pour améliorer la prise de décision autour des questions de la qualité sanitaire du lait.

Derrière la dichotomie clinique et subclinique se cache une grande variété d'agents pathogènes, potentiellement à l'origine d'une grande variabilité de coûts de mammite. Les

principaux agents infectieux de mammite sont des Staphylocoques (Gram positive), des Streptocoques (Gram positive) et des Entérobactéries (Gram négative). Certaines levures, champignons ou algues sont des agents de mammites mais de façon anecdotique (Francoz et Couture, 2014). Les Staphylocoques sont des ubiquistes commensaux de la peau et des muqueuses à l'origine de suppurations, bénignes à graves, voir des septicémies en particulier chez le jeune. Ils sont le plus souvent associés à des mammites subcliniques. Le Staphylocoque le plus rencontré est *Staphylococcus aureus*. Il sécrète de nombreuses toxines dont certaines sont à l'origine de graves gangrènes ou permettent une persistance accrue dans le tissu, en déjouant le système immunitaire. Ce type de mammite est difficile à traiter du fait de la capacité des Staphylocoques à occuper une position intracellulaire. L'évolution sous forme de micro-abcès entraîne aussi une forte perte de production laitière chez les animaux infectés chroniquement. Les Streptocoques sont aussi des bactéries ubiquistes commensales. Ils se regroupent en chainettes et entraînent plutôt des suppurations. On rencontre le plus souvent *Streptococcus uberis* et *Streptococcus dysgalactiae* et dans une moindre mesure *Streptococcus agalactiae*. Ils peuvent provoquer des mammites cliniques ou subcliniques. Les Entérobactéries sont d'origine intestinale et se propagent dans les fécès. Elles sont le plus souvent à l'origine de mammites cliniques aiguës pouvant être graves. Elles possèdent une endotoxine, le lipopolysaccharide (ou LPS), pouvant avoir des effets délétères importants. L'entérobactérie la plus rencontrée est *Escherichia coli*. On observe aussi l'émergence du genre *Klebsiella* qui entraîne des mammites encore plus sévères, dues notamment à un arsenal thérapeutique plus maigre.

Le diagnostic de mammite est à la fois clinique, bactériologique et cytologique. Le diagnostic clinique repose sur l'observation du lait qui permet de détecter une modification macroscopique (grumeaux, pus, sang, etc.), la palpation afin de mettre en évidence un phénomène inflammatoire (chaleur, gonflement, douleur) et un examen général complet de l'animal (prise de température, évaluation des muqueuses et de l'abatement). Le diagnostic bactériologique permet d'adapter le traitement antibiotique. Il se base sur la mise en culture d'échantillons de lait via des milieux sélectifs ou sur une technique d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) (Francoz et Couture, 2014). Le diagnostic cytologique est très important pour les mammites subcliniques et se fait généralement lors des résultats du contrôle laitier qui fournit un comptage cellulaire pour chaque vache. Il est habituellement accepté qu'à partir de 200 000 cellules/mL une vache peut être considérée comme en mammite subclinique.

Le traitement va dépendre du grade de la mammité. Pour les grades 1 et 2, le traitement va essentiellement se baser sur un antibiotique intramammaire (Francoz et Couture, 2014). Le choix de cet antibiotique dépend de la réalisation ou non d'un test étiologique. Lorsque l'agent pathogène est identifié, la classe antibiotique adaptée est choisie. Sinon, un traitement probabiliste sera réalisé en fonction des facteurs de risque présents dans l'élevage. Lors d'une mammité de grade 3, l'animal présente des symptômes généraux qui sont le plus souvent de l'abattement, une déshydratation et une hyperthermie. Il est donc intéressant de mettre en place une fluidothérapie parentérale afin de corriger la déshydratation et un état de choc éventuel dû aux endotoxines des Entérobactéries ou aux exotoxines des Staphylocoques par exemple (Le Page et al., 2014). Une fluidothérapie orale par drenchage est aussi possible. L'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien est conseillé afin de diminuer l'hyperthermie et améliorer le confort de la vache (Le Page et al., 2014). Enfin, dans ce cas, le traitement antibiotique doit permettre de diffuser de façon large au sein de la mamelle et du compartiment sanguin (ce qui peut mobiliser une spécialité intramammaire et une spécialité systémique). De plus, le spectre d'action doit être plutôt large pour la voie locale (amoxicilline, β -lactamine-aminoside, etc.) alors que l'antibiotique systémique doit être centré sur les Gram négatives (sulfamide-triméthoprimé, aminosides, colistine). Les mammites subcliniques sont généralement gérées par antibiothérapie au tarissement. La mise en place de stratégies alternatives à l'usage systématique d'antibiotiques au tarissement, à travers un ciblage des animaux et l'usage d'obturateurs sans antibiotique sur les vaches saines, nécessite un bon état sanitaire de l'élevage et une situation globale saine en terme de santé de la mamelle, reposant sur de bonnes pratiques d'élevage (hygiène générale, pratiques de traite rigoureuses, etc.).

En effet, de nombreuses méthodes permettent de limiter l'incidence des mammites. La traite est un moment propice à la diffusion de germes. Une hygiène stricte doit y être appliquée (nettoyage des quartiers, solution post-trempage, utilisation de lavettes individuelles, etc.). La machine à traire doit aussi être révisée régulièrement afin de s'assurer de son bon fonctionnement (niveau de vide, cycles de pulsation, etc.). De plus, garder un environnement propre que ce soit en salle de traite ou en stabulation permet de diminuer la pression d'infection (paillage régulier, raclage, etc.). Enfin, une bonne gestion du tarissement et la réforme des vaches microbiologiquement non curables permettent aussi de diminuer la transmission des mammites dans l'élevage.

Plusieurs études ont été publiées sur le coût de la mammite clinique mais les résultats sont très divergents et ont été obtenus dans des conditions très variables. Des études focalisent aussi sur la mammite subclinique, mais il s'avère que les modalités d'expression des résultats sont particulièrement hétérogènes. L'objectif poursuivi ici est par conséquent de réaliser une synthèse de ces données grâce à une méta-analyse.

I. MATERIELS ET METHODES

1. Sélection des publications

Les articles utilisés dans cette étude ont été sélectionnés via PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) et GoogleScholar (<http://scholar.google.com>). La première sélection s'est basée sur les mots clés comme "mastitis", "cost", "économique" ou "financier". Pour s'assurer de la saturation du processus de sélection des publications, l'ensemble des références bibliographiques des publications sélectionnées a été analysé pour inclure de nouvelles publications, si cela était pertinent.

Une fois l'ensemble des publications sélectionnées, des critères de sélection sont mis en place. Les publications devaient concerner les mammites cliniques bovines. Elles devaient présenter dans leurs résultats un coût individuel de mammite soit par cas clinique soit par vache par an. Les études antérieures à 1990 ont été exclues afin d'avoir des coûts plus proches de la réalité. De plus, les publications s'intéressant à des mammites dans des pays en développement ou dans des climats non tempérés ont aussi été exclues pour respecter la représentativité de l'échantillon et ajuster sur des niveaux de production laitier équivalents. De même, les études de races à faibles effectifs (Simmental par exemple) ont aussi été exclues. Seuls les coûts des mammites cliniques ont été retenus, les publications sur la prévention (coût, rapport coût bénéfice, etc.) ou sur les mammites subcliniques ont donc été exclues.

Certaines études évaluant le coût de la mammite clinique intégraient l'impact à moyen terme de l'augmentation cellulaire sur la production laitière. Compte tenu que cet impact à moyen et long terme relevait plus des mammites subcliniques que cliniques, ces études ont été identifiées et séparées dans la base de données (4 études, 20 observations).

De plus, dans un objectif de réaliser un métaregression, seules les études pour lesquelles une variance pouvait être associée au coût moyen ont été retenues. La variance de l'estimation fournie dans la publication source pouvait être présentée sous différents formats (SD, Se, min-max, percentiles, etc.) et elle a été standardisée dans la base de données sous la forme d'une erreur standard (Se). L'erreur standard a été déduit à partir des formules suivantes selon la valeur disponible :

Ecart-type : $Se = \frac{SD}{\sqrt{n}}$ (1)

Intervalle de confiance à 95% : $Se = \frac{Xmax-\mu}{1,96}$ (2)

Intervalle d'un échantillon : $Se = \frac{Ymax-\mu}{3 X \sqrt{n}}$ (3)

Avec :

Se Erreur standard

SD Ecart-type

n Nombre d'itérations du modèle

μ Moyenne de l'échantillon

Xmax Valeur maximale d'un intervalle de confiance à 95%

Ymax Valeur maximale d'un échantillon

9 publications ont été incluses dans l'étude rassemblant ainsi 82 coûts différents.

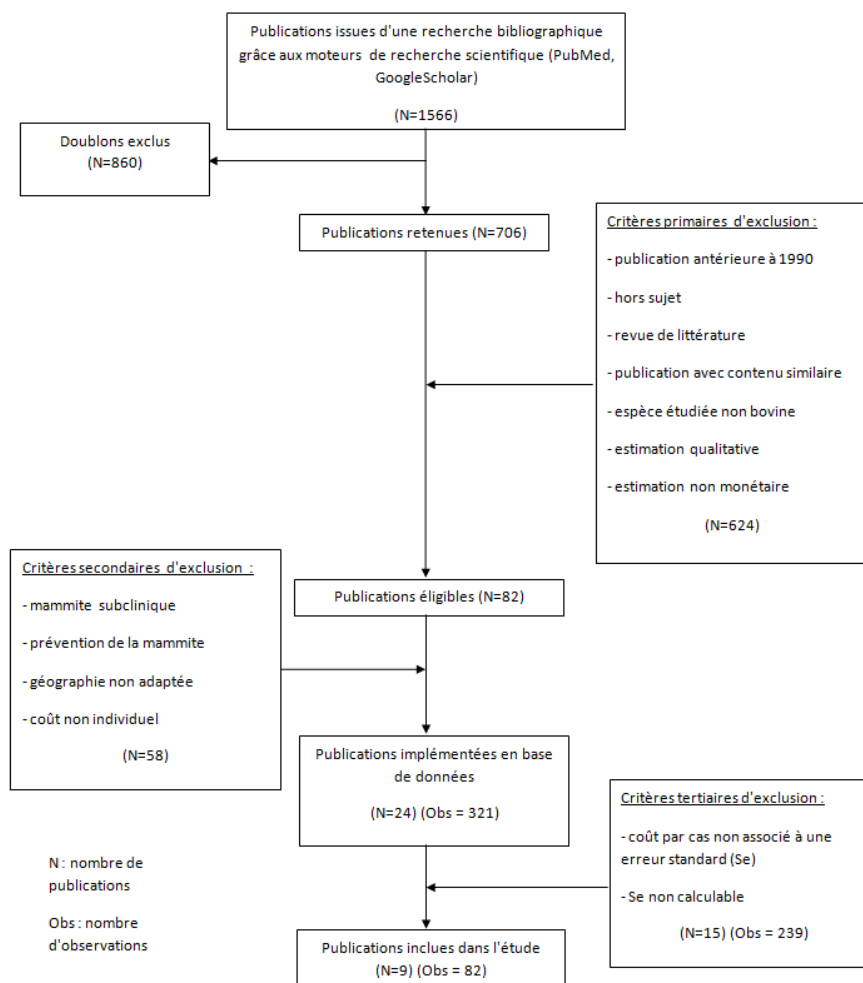


Figure 1 : Chartflow de la construction bibliographique

2. Construction de la bases de données

a. Objectif

La base de données (Annexe 1) est créée pour permettre une estimation du coût par cas de mammites cliniques pour une vache.

b. Groupes de variables

Pour étudier le coût total d'un cas de mammites cliniques, plusieurs variables sont extraites des publications et sont regroupées sous les entités suivantes :

- variables inhérentes à l'étude (pays, année, devise, type d'étude, etc.).
- variables inhérentes à l'animal (nombre d'animaux, nombre d'élevages, race, production laitière moyenne, âge au vêlage, taux de gestation, etc.).
- variables épidémiologiques (incidence, nombre de cas pour 100 vaches, étiologie, etc.).
- variables contributrices au coût (traitements, perte de production, lait jeté, etc.), intégrées de manière binaire (intégrées comme contributrices au coût estimé dans la publication source : Oui/Non) et en valeur (valeur monétaire de ce contributeur).
- variables de contexte économique (prix du lait, prix de la viande, prix du vétérinaire, etc.).

Le détail est proposé dans les tableaux suivants.

c. Variables de l'étude

Tableau 1 : Variables inhérentes aux études

	Définition	Classe	Nombre d'observations
Id	Numéro attribué à la publication	1,2,...,9	82
Authors	Nom du premier auteur associé à l'année de publication	Miller 1993 Liang 2017 Down 2013 Miller 1990 Van Eenennaam 1995 Aghamohammadi 2018 Steenefeld 2011 Halasa 2012 Wolfova 2006	35 14 12 1 3 1 5 10 1
Méthode	Type d'article : enquête en élevage (S),	S	40

	programmation mathématique (DP)	DP	42
Country	Pays dans lequel est réalisé l'étude	USA	53
		NTH	5
		UK	12
		DAN	10
		CAN	1
		RCZ	1

Tableau 2 : Variables inhérentes aux animaux

	Définition	Classe	Nombre d'observations
NbCases	Nombre de cas de mammites cliniques dans l'étude		20
Herdsiz	Nombre moyen de vaches par élevage		51
NbFarm	Nombre d'élevages dans l'étude		51
BR	Race de vache présente dans l'étude : Prim'Holstein (PH)	PH	31
Age	Parité : Toute parité (All), Primipare (L1), Multipare (LS1)	All	68
		L1	6
		LS1	8
AgeAtCalving	Age au vêlage (en jours)	780	12
		861	2
MilkYieldYear	Production laitière moyenne annuelle (305j) par vache (en Kg de lait)		36

Tableau 3 : Variables épidémiologiques

	Définition	Classe	Nombre d'observations
Incidence	Incidence de mammite	0.24	1
		0.12	6
		0.20	8
		0.35	1
Cas/100cows	Nombre de cas cliniques pour 100 vaches		48
Etiology	Nom de l'agent pathogène	All	48
		2 organismes	4
		<i>E. coli</i>	4
		No Growth	4
		Strepto (Esculin +)	4
		Strepto (Esculin -)	4
		<i>Klebsiella sp.</i>	1

		<i>Enterobacter sp.</i>	1
		Staph (Coag -)	4
		<i>S. aureus</i>	4
		Other	4
E1, E2 et E3	Sous classe d'agent pathogènes	1,2,3,....,11	Cf. Tableau 4

E. coli : *Escherichia coli* ; All : pas de restriction de pathogène ; 2 organismes : 2 agents pathogènes isolés ; Coag +/- : test coagulase négatif ou positif ; E-/+ : Test Esculin négatif ou positif

Pour évaluer le coût total par étiologie, des indicateurs E1, E2, E3 ont été créés. Chaque observation est classée dans un des indicateurs par un code allant de 1 à 11. Ces 3 indicateurs apportent un degré de précision différent. Ils sont chacun basés sur les étiologies rencontrées dans 3 publications (Cha 2011, Miller 1993, Cha 2013) étudiant spécifiquement les agents pathogènes. Cependant, les indicateurs E1, E2 et E3 s'appliquent à l'ensemble de la base de données.

Tableau 4 : Codage des indicateurs étiologiques

Classe	E1	E2	E3
1	Gram + (<i>Streptococcus sp.</i> , <i>Staphylococcus sp.</i>) n = 16	<i>Staphylococcus aureus</i> n=4	<i>Staphylococcus sp.</i> (Coag+) n=4
2	Gram - (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella sp.</i> , <i>Enterobacter sp.</i>) n = 6	<i>Staphylococcus sp.</i> (Coag-) n= 4	<i>Staphylococcus sp.</i> (Coag-) n=4
3		<i>Streptococcus sp.</i> n=8	<i>Streptococcus sp.</i> (E+) n=4
4			<i>Streptococcus sp.</i> (E-) n=4
5		<i>Escherichia coli</i> n=4	<i>Escherichia coli</i> n=4
6		<i>Klebsiella sp.</i> n=1	<i>Klebsiella sp.</i> n=1
7			<i>Enterobacter sp.</i> n=1
8	Culture Négative n= 4	Culture Négative n= 4	Culture Négative n= 4
9	Other n=4	Other n=5	Other n=4
10	All n=48	All n=48	All n=48
11	2 organismes n=4	2 organismes n=4	2 organismes n=4
Total	82	82	82

n : nombre d'observations pour l'agent étiologique considéré ; *E. coli* : *Escherichia coli* ; All : pas de restriction de pathogène ; 2 organismes : 2 agents pathogènes isolés ; Coag +/- : test coagulase négatif ou positif ; E-/+ : Test Esculin négatif ou positif

Tableau 5 : Variables associées aux contributeurs pris en compte dans le coût total d'un cas de mammite clinique

	Nature du contributeur intégré dans le coût	Classe (0=non ; 1 = oui)	Nombre d'observations
IdDiag	Frais de diagnostic de l'agent étiologique	0	77
		1	5
IdFeedIntake	Economie liée à la baisse d'ingestion en cas de mammite	0	46
		1	36
IdWithdrawalMilk	Lait écarté (temps de traitement + temps d'attente)	0	0
		1	82
IdMilkNotProduced	Perte de production	0	4
		1	78
IdVetServ	Frais vétérinaires	0	20
		1	62
IdCostTRT	Coût des traitements	0	0
		1	82
IdExtraLaborFarmer	Travail supplémentaire pour l'éleveur	0	3
		1	79
IdCull	Risque de réforme supplémentaire de la vache	0	4
		1	78
IdCostExtendDayOpen	L'allongement de la lactation par défaut de réussite à l'IA lors de mammite	0	68
		1	14
IdDeathCow	Mortalité des animaux	0	19
		1	63
IdCarcassDisposal	Frais d'équarissage (liés à la mortalité des animaux)	0	19
		1	63
ReplacerMilk	Lait infecté ou traité distribué aux veaux	0	32
		1	50

Tableau 6 : Variables associées aux valeurs des contributeurs du coût total d'un cas de mammite clinique

	Valeur monétaire du contributeur	Nombre d'observations
MilkNotProduced	Lait non produit (€)	25
WithdrawalMilk	Lait jeté (€)	14
VetServ	Frais vétérinaires (€)	16
CostTRT	Traitements (€)	24
ExtralaborFarmer	Travail supplémentaire (€)	26

Cull	Réforme (€)	25
CostExtendDayOpen	Extension jours en lait (€)	2
DeathCow	Mort de l'animal (€)	3

Tableau 7 : Variables de paramètre d'entrée des modèles économiques sources

	Variable du paramètre d'entrée source	Classe	Nombre d'observations
CulledCowPrice	Kg de viande (€/kg)	1,69	12
		1,94	2
ReplacementCowPrice	Vache de remplacement (€/vache)	1502	12
		1684	2
MilkPrice	Lait (€/kg)	0,309	12
		0,328-0,368	15
		0,412	2
		0,494	3
FeedPrice	Aliment pour la vache laitière (€/kgMS)	0,16	12
		0,18	2
WorkPrice	Travail d'un ouvrier agricole (€/heure)	5,89-10,582	137
		19,42-23,88	16
		28,88-30,36	14
		36,73	35
TRTPrice	Traitements (€/traitement)		32

d. Conversion et actualisation des unités de coût en euros

L'ensemble des coûts et des prix présents dans la base de données sont convertis en euros 2018 selon l'équation (4) ci-dessous :

$$\text{Coût individuel (€, 2018)} = \text{Coût individuel (c, X)} * \text{Taux de conversion X (c} \rightarrow \text{€)} * \frac{\text{Indice OCDE 2018 (base 2010)}}{\text{Indice OCDE X (base 2010)}}$$

avec :

X = Année de l'étude

c = Devise de l'étude

Indice OCDE = indicateur mesuré par son taux de croissance annuel, exprimé en indice (année de référence 2010). Il traduit l'inflation mesurée par l'indice des prix à la consommation (IPC) qui est la variation du coût d'un panier de biens et de services généralement achetés par des groupes spécifiques de ménages.

3. Méta-régression

a. Nature du modèle

La méta-analyse est une méthode statistique permettant de synthétiser un ensemble d'études portant sur le même sujet. Elle permet d'augmenter la précision d'une synthèse de résultats allant parfois dans des sens contraires. La précision découle d'un nombre plus important d'observations ainsi que de la prise en compte du poids de l'observation en fonction de son intervalle de confiance plus ou moins étroit.

Ici, la méta-analyse a été réalisée sous R (version 3.5.1 (2018-07-02)) avec le package "metafor" ('metafor' package (version 2.1-0)).

Plusieurs types de modèles peuvent être utilisés dans une méta-analyse : le modèle à effets fixes, celui à effets aléatoires et enfin un modèle à effets mixtes qui prend en compte des variables modératrices permettant d'ajouter de la précision au modèle.

Le premier modèle utilisé est celui à effets fixes. Il donne un poids égal à tous les articles. Chaque observation a donc le même effet et les différences enregistrées ne sont dues qu'à l'erreur relative de chaque étude.

Le modèle à effets aléatoires admet une hétérogénéité entre les études qui sont réalisées dans des conditions différentes. Ainsi, on aura des risques différents selon les articles. On a donc 2 origines possibles aux différences enregistrées : l'erreur relative entre chaque étude ou bien le contexte expérimental de l'étude. La synthèse n'est donc pas une simple moyenne de valeurs mais étend sa précision à la prise en compte des différents contextes. Cependant, il reste une hétérogénéité résiduelle entre les études, on utilise donc un modèle à effets mixtes afin d'inclure des variables modératrices.

Le modèle à effets mixtes prend en compte le fait que 2 effets observés dans un même article ou par un même groupe de chercheurs auront plus de similitudes entre elles que 2 études issues de publications différentes. De plus, ce modèle inclut différents modérateurs qui permettent de réduire l'hétérogénéité des données.

Afin de détecter la présence d'hétérogénéité, présente dans le cas d'un modèle à effets aléatoires, on utilise la statistique I^2 de Higgins. Elle s'exprime en un pourcentage de variabilité entre les effets dû à une vraie hétérogénéité *inter*-étude. Indépendant du nombre d'études ou du type d'effet considéré, cet indicateur est très informatif. Plus il est faible, plus il est significatif et des variables modératrices peuvent y être ajoutées pour le diminuer encore plus.

b. Biais d'étude

Une analyse de sensibilité est réalisée afin de détecter les biais de publication ou les études influençant le plus le résultat. Du fait de résultats négatifs ou non indicatifs, de nombreuses études ne sont jamais publiées. Les résultats de la méta-analyse qui se veut être une synthèse peuvent ainsi être biaisés.

Les "funnel plot" (grandeurs d'effet en abscisse et écart-types en ordonnée) permettent de mettre en évidence ces éventuels biais. Une distribution asymétrique des effets peut impliquer un biais de publication. Un test de régression de Egger peut y être associé pour explorer ces biais (en faisant intervenir la variance des observations). Si lors du test l'intercept est dévié de zéro de manière significative, alors un biais de publication est mis en évidence.

c. Calcul des modèles

Tout d'abord, les modèles à effets fixes et aléatoires sans modérateur sont réalisés. Ils renseignent notamment sur l'effet moyen et l'hétérogénéité I^2 . Les étapes suivantes vont viser à réduire cette dernière notamment par l'intermédiaire des paramètres σ^2 et l'Akaike Information Criterion (AIC).

Les modèles à effets mixtes univariés (avec une seule variable) sont d'abord appliqués pour chacune des variables de la base de données. Les modérateurs significativement associés à la variable expliquée sont identifiés, en retenant une valeur de pValue de 0,15. Les modèles finaux proposés sont construits avec une méthode pas à pas ascendante et en visant une réduction de l'hétérogénéité et une baisse de l'indicateur AIC. Enfin, la réalisation du graphique "forest plot" permet de résumer plusieurs informations liées à la méta-analyse (hétérogénéité, effets comparés à l'effet moyen).

d. Test de sensibilité des modèles

La sensibilité des modèles avec et sans modérateur est analysée par exclusion une à une des différentes données grâce à la fonction "influence" du package metafor. Plusieurs paramètres d'analyses sont disponibles :

- DFFITS : mesure de combien d'écart-types la valeur estimée varie dans le cas où on exclurait l'étude en question. QE est la valeur de la statistique de test pour le test de la présence d'hétérogénéité (résiduelle), calculée sur la base des données, une fois l'étude en question exclue.

- cov : représente le ratio de covariance, calculé comme le ratio entre le déterminant de la matrice de variance-covariance du paramètre estimé sur la base des données une fois l'étude en question exclue, et le déterminant de la même matrice, correspondant cette fois au paramètre estimé sur la base de l'ensemble des études.

- distance de Cook : distance de mahalanobis entre l'ensemble des valeurs sans i et l'ensemble des valeurs où i est incluse.

- tau2 : mesure l'hétérogénéité (résiduelle) sur l'ensemble des études, excluant i.

- Weights : mesure le poids, en pourcentage, donné aux effets issus de chaque publications lors de la méta-analyse.

- hats : éléments diagonaux de la matrice de projection. Ce sont les "leverages" qui quantifient l'influence qu'a l'étude i dans la valeur prédite pour l'étude i.

- rstudent : résidus standardisés pour le modèle appliqué sur la base des études une fois l'étude i exclue.

II. RESULTATS

Le **coût moyen par cas de mammite clinique est de 280 € (SD = 176,6)** pour l'ensemble des 82 observations des 9 études (médiane = 266,3 €). Le **coût annuel moyen ajusté sur la variance** (méta-régression avec effet aléatoire sans modérateur) est de **300 € (Se = 98, $p < 0.001$)**. De plus, la distribution de la variable d'intérêt semble homogène (Annexe 2).

Le funnel plot appliqué au modèle sans modérateur (Figure 2) semble présenter un léger problème d'asymétrie. Le test de Egger ($t = 269$; $p = 0,208$) quant à lui ne montre pas une présence d'asymétrie.

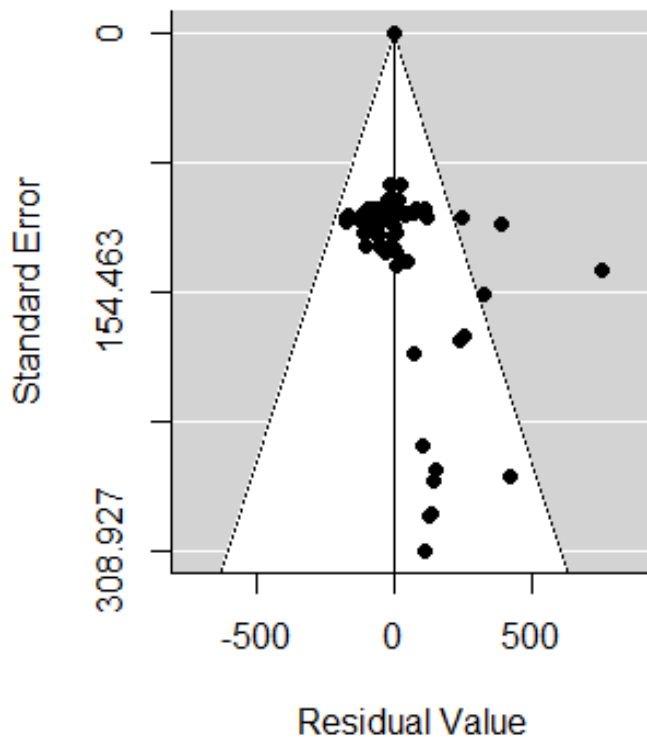


Figure 2 : Funnel plot du modèle sans modérateur

L'hétérogénéité de la base de données est élevée ($I^2=99,98\%$, $\sigma^2 = 83\,745$, $AIC = 99\,711$ et Q statistics $\chi^2 = 99136$, $df = 81$, $P < 0,001$). La réalisation d'une méta-analyse est donc justifiée. Dans un objectif de réduire cette hétérogénéité, des modérateurs vont être ajoutés au modèle.

1. Modèles étiologiques

a. Résultats des modèles

Les régressions monovariées des variables épidémiologiques E1, E2 et E3 (avec une classe "All" en référence) ainsi que les variables « prise en compte (oui/non) des frais de diagnostic » (IdDiag) et « prise en compte (oui/non) de la baisse d'ingestion d'un animal avec mammite » (IdFeedIntake) sont associées de façon significative au coût moyen. La baisse d'hétérogénéité permise par l'ajout de ces modérateurs est respectivement de 4, 4, 4, 30 et 1% (Annexe 3).

Les modèles principaux proposés associes les variables IdDiag et IdFeedIntake à chacune des variables étiologiques (Tableau 8, 9 et 10). Ils permettent de réduire l'hétérogénéité de 33% ($\sigma^2 = 56\,296$). Le premier (Tableau 8) montre un coût par cas de mammite clinique moyen de 304 € pour la catégorie de référence « All » (pas de distinction d'étiologie). La réalisation d'un diagnostic préalable augmente le coût total de 155 € (2 publications et 5 observations), alors que la considération de l'ajustement lié à l'alimentation non consommée est associée à une baisse du coût total de 29 € (4 publications et 36 observations). Etonnament, les autres variables de type « contributeur » ne sont pas associées au coût total par cas de mammite clinique. Ces résultats sont retrouvés de manière consistante parmi les modèles. Le coefficient important observé pour la variable diagnostic (IdDiag) est probablement biaisé par une association de la pratique de diagnostic à la pratique de réforme dans les scénarios à l'origine des 5 observations. Ce biais n'a pas été corrigé par l'inclusion de la variable réforme (IdCull), non significativement associée au coût total d'un cas de mammite clinique dans cette régression. La variable IdDeathcow (qui représente la prise en compte ou non de la mort de l'animal dans le coût) et le coût moyen par cas de mammite clinique sont significativement associés mais cette association n'est plus significative dans le modèle multivarié (Annexe 4).

Les méta-régressions permettent de bien identifier le coût total par cas de mammite clinique par étiologie. Ainsi, les mammites cliniques à bactéries Gram négatives ont un coût moyen de 550 € par cas (304+246) alors que les bactéries Gram positives ont un coût moyen par mammite clinique de 181 € (304-123). De même pour la classification E2 (Tableau 9), les mammites cliniques liées à *Escherichia coli* sont associées à un coût de 508 € par cas (304+204) et celles à *Staphylococcus aureus*, Staphylocoques à coagulase négative et Streptocoques sont associées à un coût moyen par cas de 154 € par cas (304-150), 159 € par

cas (304-145) et 201€ par cas (304-103), respectivement. Enfin, de manière similaire, en distinguant les Streptocoques en Esculin positif et Esculin négatif (Tableau 10), le coût total par cas de mammite clinique est respectivement de 192 € (304-112) et 225 € (304-79) (même valeurs pour les Staphylocoques et *Escherichia coli* dans les modèles étiologiques E2 ou E3).

Tableau 8 : Synthèse modèle principal étiologique E1

AIC = 956	Estimate	Se	pValue
Intercept	304	81	0,0002
Gram+	-123	7,4	< 0,0001
Gram-	246	16,5	< 0,0001
IdDiag	156	3,5	< 0,0001
IdFeedIntake	-29	2,6	< 0,0001

Tableau 9 : Synthèse modèle principal étiologique E2

AIC = 926	Estimate	Se	pValue
Intercept	304	81	0,0002
<i>Staphylococcus aureus</i>	-150	8,7	< 0,0001
<i>Staphylococcus sp. (Coag-)</i>	-145	11	< 0,0001
<i>Streptococcus sp.</i>	-104	7,8	< 0,0001
<i>Escherichia coli</i>	204	18	< 0,0001
IdDiag	156	3,5	< 0,0001
IdFeedIntake	-29	2,6	< 0,0001

Tableau 10 : Synthèse modèle principal étiologique E3

AIC = 898	Estimate	Se	pValue
Intercept	304	81	0,0002
<i>Staphylococcus aureus</i>	-150	8,7	< 0,0001
<i>Staphylococcus sp. (Coag-)</i>	-145	11	< 0,0001
<i>Streptococcus sp. (Esculin+)</i>	-112	8,1	< 0,0001
<i>Streptococcus sp. (Esculin-)</i>	-79	10	< 0,0001
<i>Escherichia coli</i>	204	18	< 0,0001
IdDiag	156	3,5	< 0,0001
IdFeedIntake	-29	2,6	< 0,0001

b. Analyse de sensibilité et modèles finaux

L'analyse de sensibilité des modèles finaux E1(Figure 6) , E2 et E3 (Annexe 5) montre des observations ayant un effet divergent sur le modèle.

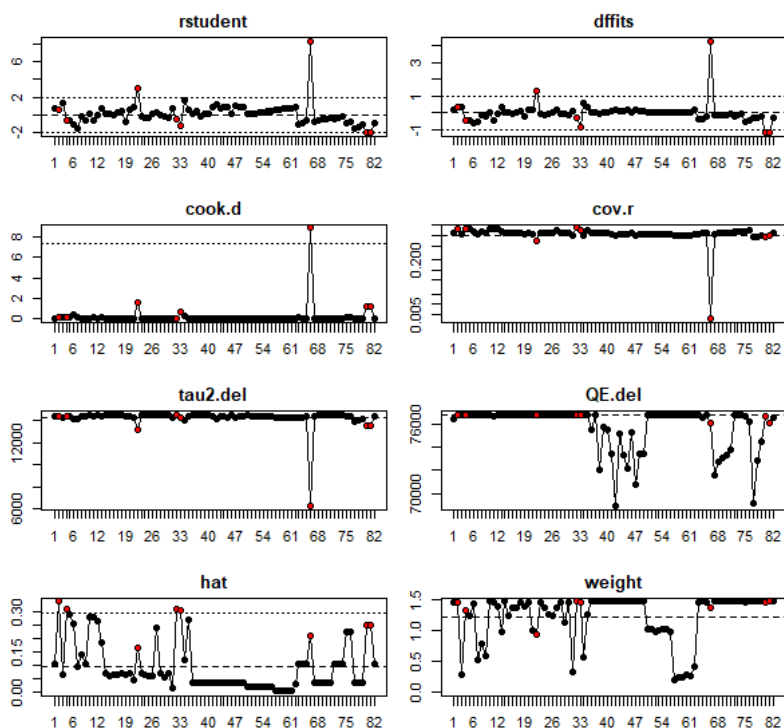


Figure 6 : Graphiques d'influence pour le modèle étiologique E1

L'exclusion de ces observations (n=8, n=5 et n=3 respectivement pour E1, E2 et E3) aboutit à des coefficients des modérateurs (Annexe 6) très proches des modèles principaux (Tableaux 8 à 10), et conduit à un coefficient des intercepts plus bas (respectivement 224, 224 et 227 pour E1, E2, et E3) (Annexe 6).

Les mêmes résultats sont obtenus (coefficient des intercepts à 224 pour E1, E2, et E3) (Tableaux 11 à 13) lorsque les 2 seules valeurs extrêmes de la variable expliquée (Annexe 2) sont exclues, suggérant de retenir ces résultats comme finaux (soit un coût unitaire par étiologie plus faible de 80 € (304-224) comparé aux résultats précédents). Ainsi, les mammites cliniques à bactéries Gram négatives ont un coût moyen de 457 € par cas (224+233) alors que les bactéries Gram positives ont un coût moyen par cas de mammite clinique de 101 € (224-123) (Tableau 11). De même pour la classification E2 (Tableau 12), les mammites cliniques liées à *Escherichia coli* sont associées à un coût de 428 € par cas (224+204) et celles à *Staphylococcus aureus*, Staphylocoques à coagulase négative et

Streptocoques sont associées respectivement à un coût moyen par cas de 74 € par cas (224-150), 79 € par cas (224-145) et 121 € par cas (224-103). Enfin, de manière similaire, en distinguant les Streptocoques en Esculin positif et Esculin négatif (Tableau 13), le coût total par cas de mammite clinique est respectivement de 112 € (224-112) et 145 € (224-79) (même valeurs pour les Staphylocoques et *Escherichia coli* dans les modèles étiologiques E2 ou E3).

Tableau 11 : Synthèse modèle étiologique final E1

AIC = 874	Estimate	Se	pValue
Intercept	224	42	<0,0001
Gram+	-123	7,3	<0,0001
Gram-	233	16,6	<0,0001
IdDiag	155	3,5	<0,0001
IdFeedIntake	-29	2,5	<0,0001

Tableau 12 : Synthèse modèle étiologique final E2

AIC = 873	Estimate	Se	pValue
Intercept	224	42	<0,0001
<i>Staphylococcus aureus</i>	-150	9	<0,0001
<i>Staphylococcus sp. (Coag-)</i>	-145	11	<0,0001
<i>Streptococcus sp.</i>	-103	8	<0,0001
<i>Escherichia coli</i>	204	18	<0,0001
IdDiag	-29	2,5	<0,0001
IdFeedIntake	155	3,4	<0,0001

Tableau 13 : Synthèse modèle étiologique final E3

AIC = 836	Estimate	Se	pValue
Intercept	224	42	< 0,0001
<i>Staphylococcus aureus</i>	-150	8,7	< 0,0001
<i>Staphylococcus sp. (Coag-)</i>	-145	11	< 0,0001
<i>Streptococcus sp. (Esculin+)</i>	-112	8	< 0,0001
<i>Streptococcus sp. (Esculin-)</i>	-79	10	< 0,0001
<i>E. coli</i>	204	18	< 0,0001
IdDiag	155	3,4	< 0,0001
IdFeedIntake	-29	2,5	< 0,0001

2. Modèle variables contributrices

a. Résultats du modèle

Les régression monovariées associées à la valeur de chaque contributeur sont rapportées en (Annexe 7). Le nombre d'observations impliquées reste limité (n= 26 à 14) mais les variables CostTrt, ExtralaborFarmer et Cull sont liées significativement au coût total par cas de mammite clinique. Seule la variable Cull permet de réduire l'hétérogénéité (de 77%), mais ces modèles restent justifiés par la baisse de l'AIC.

Le modèle final proposé (Tableau 14) permet une réduction de l'hétérogénéité de 75% ($\sigma^2 = 24\,226$) Il montre qu'un euro supplémentaire en terme de valeur de la contribution est respectivement associé à un coût total par cas de mammite clinique de 2,9, 0,8 et 1,04 € pour travail supplémentaire (ExtralaborFarmer, 8 études, 26 observations), coût de traitement (CostTrt, 6 études, 24 observations) et réforme (Cull, 7 études, 25 observations). Les valeurs des contributeurs sont cependant fortement corrélées (Tableau 15), exception faite des 3 variables retenues dans le modèle, ce qui permet de retenir la validité de ce modèle, mais d'en interpréter les résultats en fonction de ces corrélations.

Tableau 14 : Synthèse modèle final variables contributrices

AIC = 237	Estimate	Se	pValue
Intercept	178	64	0,0055
Travail supplémentaire (ExtralaborFarmer)	2,9	0,24	< 0,0001
Coût de traitement (CostTrt)	0,8	0,04	<0,0001
Réforme (Cull)	1,04	0,02	<0,0001

Tableau 15 : Corrélacion entre les variables contributrices

Corr / pValue	MilkNotProduced	WithdrawalMilk	VetServ	CostTrt	ExtralaborFarmer	Cull
WithdrawalMilk	0,92 / 2,2e-16					
VetServ	0,92 / 1,48e-12	0,94 / 1,1e-9				
CostTrt	-0,02 / 0,89	0,36 / 0,06	0,43 / 0,06			
ExtralaborFarmer	0,77 / 5e-9	0,9 / 4,6e-12	0,85 / 1,01e-9	0,04 / 0,8		
Cull	0,68 / 8,2e-06	0,6 / 0,0018	0,53 / 0,005	-0,34 / 0,9	0,39 / 0,01	
DeathCow	-0,2 / 0,38	0,32 / 0,26	-0,61 / 0,19	0,61 / 0,01	0,67 / 0,09	0,78 / 0,06

Remarque : CostExtendDayOpen ne possède pas assez d'observations pour permettre le calcul d'un facteur de corrélation

Le forest plot du modèle final (Figures 7) permet d'afficher les valeurs brutes (barres horizontales) et celles ajustées par les covariables (losanges) pour chaque publication (colonne de gauche).

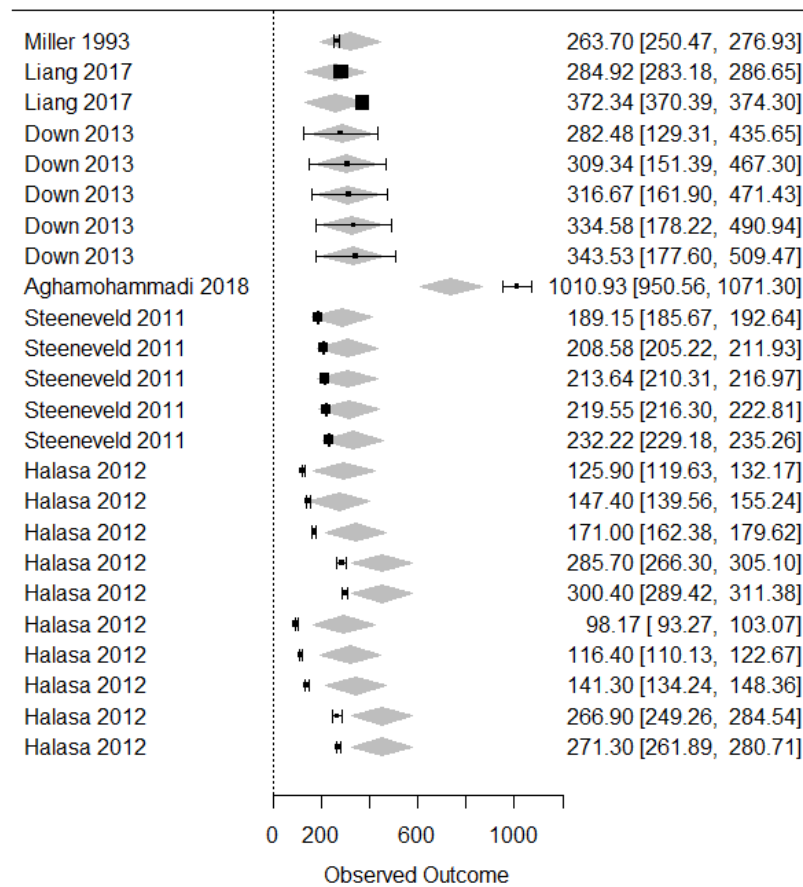


Figure 7 : Forest plot du modèle variables contributrices

b. Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité du modèle final associé aux variables contributrices (Figure 8) montre une observation ayant un effet divergent sur le modèle. L'exclusion de cette observation (Annexe 6) conduit aux mêmes coefficients des modérateurs et à une valeur de intercept de 124 € (contre 178 € dans le modèle précédent).

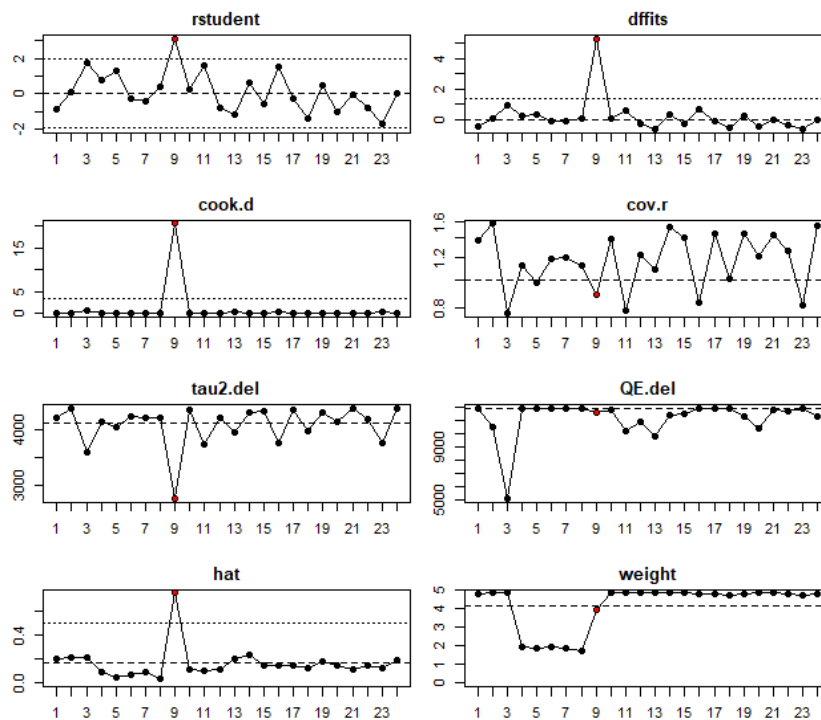


Figure 8 : Graphiques d'influence du modèle variables contributrices

3. Modèle prix du traitement

a. Résultats du modèle

Les régression monovariées associées aux paramètres économiques d'entrée des modèles sources sont rapportées en Annexe 8. Le nombre d'observations impliquées reste limité (n= 32 à 14) et le nombre de valeurs distinctes est faible, conduisant à 2 classes déséquilibrées pour la majorité des variables binaires (Tableau 6). Le prix du traitement est associé significativement au coût total par cas de mammite clinique, avec 0.76 € supplémentaires du coût total par euro supplémentaire du coût de traitement (Tableau 16). L'ajout de ce modérateur ne permet cependant pas de réduire l'hétérogénéité du modèle ($\sigma^2 = 124\ 000$). Étonnamment, la variable MilkPrice (prix du lait) n'est pas associée significativement au coût total par cas de mammite clinique lorsque les 2 classes principales sont considérées (n=12 pour 0.309 € et n=13 pour 0.328-0.368 €/L de lait) (Tableau 17).

Tableau 16 : Synthèse modèle final prix du traitement

AIC = 406	Estimate	Se	pValue
Intercept	293	144	0,042
Prix du traitement (TRTPrice)	0,76	0,04	<0,0001

Tableau 17 : Synthèse modèle prix du lait

AIC = 363	Estimate	Se	pValue
Intercept (= 0.309 €/L)	321	479	0,5
Prix du lait (MilkPrice) = 0.328-0.368 €/L	154	553	0,8
Prix du lait (MilkPrice) = 0.412 €/L	188	553	0,7
Prix du lait (MilkPrice) = 0.494 €/L	-235	676	0,7

Le forest plot du modèle final (Figure 9) permet d'afficher les valeurs brutes (barres horizontales) et celles ajustées par les covariables (losanges) pour chaque publication (colonne de gauche).

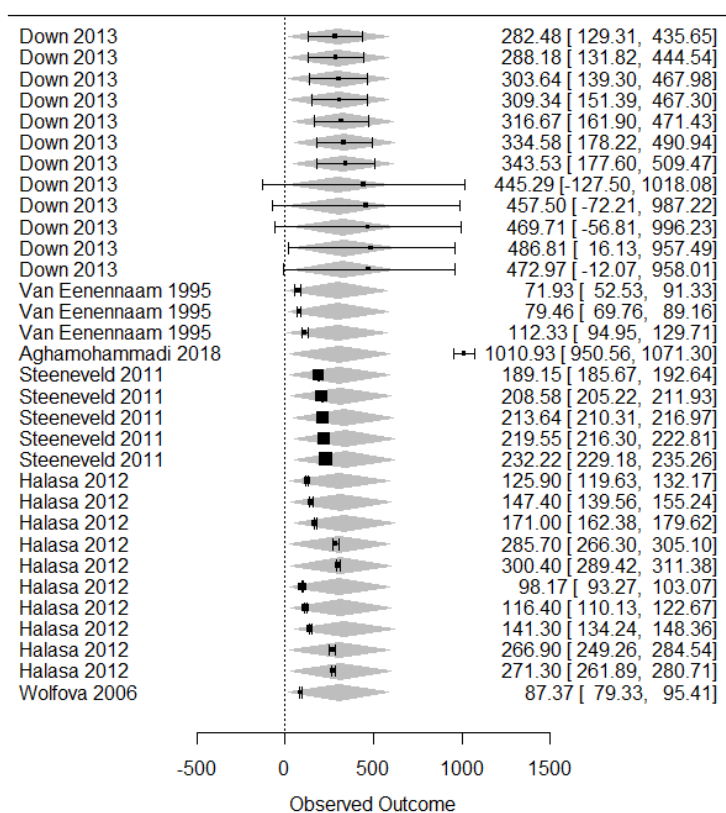


Figure 9 : Forest plot du modèle final prix du traitement

b. Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité du modèle final associé aux variables contributrices (Figure 10) montre une observation ayant un effet divergent sur le modèle. L'exclusion de cette observation ne modifie pas les coefficients des modérateurs mais conduit à une baisse du coefficient de l'intercept à 150 € (293 € dans le modèle final) (Annexe 6).

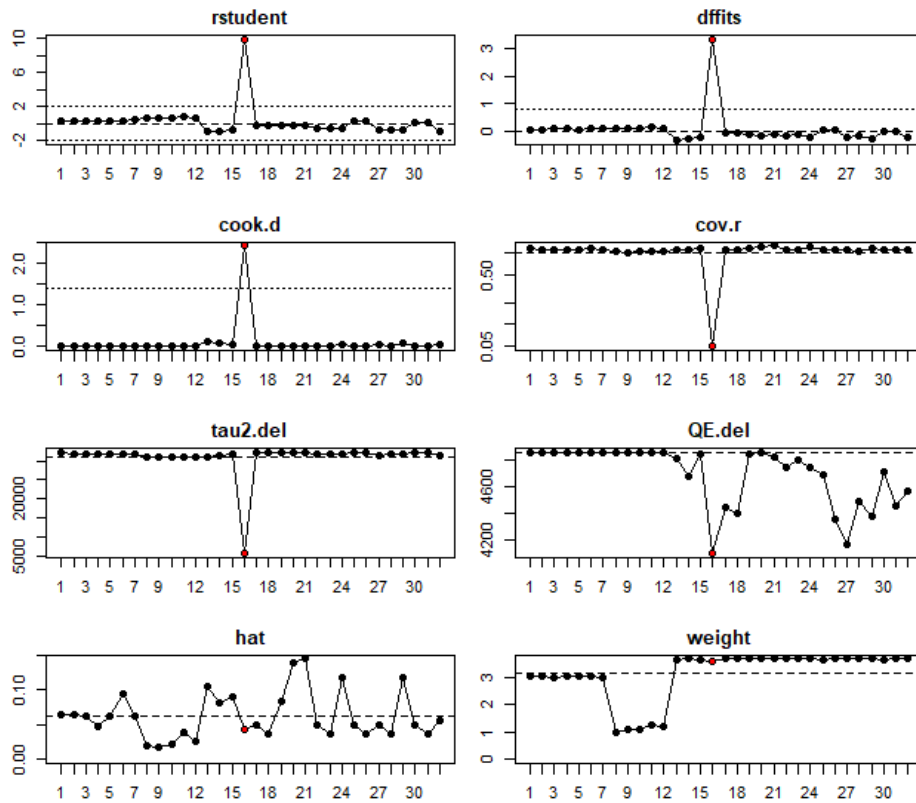


Figure 10 : Graphiques d'influence modèle final prix du traitement

III. DISCUSSION

1. Méthodes utilisées

La méta-analyse proposée dans ce document est réalisée selon les recommandations habituelles (Viechtbauer, 2010 ; Kovalchik, 2013). Les modèles à effets mixtes ont été favorisés dans notre cas et dans la mesure où plusieurs données issues de la même étude étaient mobilisées dans la même régression. Les différentes étapes de la méta-analyse ont été respectées et les modèles finaux proposés apparaissent robustes, malgré les limites d'interprétation proposées.

L'ajout de modérateurs dans les méta-analyses a permis une baisse de l'hétérogénéité (mesurée par les changements des indicateurs I^2 et σ^2), comme attendu, exception faite du dernier modèle impliquant les modérateurs relatifs aux paramètres d'entrée des modèles économiques sources. Le modèle final a alors été validé par la baisse importante de l'AIC observée.

La composition de la base de données a conduit à ignorer une grande partie des résultats de la littérature, dans la mesure où ceux-ci ne possédaient aucun indicateur de variance. Les différentes procédures mises en place ont permis de calculer la variance du résultat même lorsque celle-ci n'était pas explicitement rapportée. Cette procédure a permis d'augmenter significativement le volume de la base de données inclus dans l'analyse. Certaines valeurs d'erreur standard (Se) intégrées dans la base de données souffrent toutefois d'une certaine imprécision, en particulier lorsque la variance de la valeur source était imprécise. Toutefois, compte tenu de la forte hétérogénéité des variances observée dans la base de données, et compte tenu que la valeur moyenne (ponctuelle) observée reste définie précisément, le biais induit dans l'étude avec l'imprécision de certaines valeurs d'erreur standard reste très faible.

L'objectif poursuivi dans ce travail peut être discuté en relation avec la méthode retenue. S'intéresser au coût total par cas de mammite clinique renvoie en effet aux problématiques :

- De distinction entre mammites cliniques et subcliniques, tel que discuté ci-dessous dans l'approche par étiologie, et explicité dans le cadre du matériel et méthodes pour la prise en compte des liens entre mammites cliniques et comptages somatiques à moyen termes,

- De la modalité d'expression des résultats, car les mammites de la vache laitière représentent une entité complexe et dynamique, au sein d'une même lactation et entre les lactations successives, avec des rechutes et des récurrences dont les facteurs de risque restent mal définis et quantifiés. L'estimation proposée ici représente principalement la situation du coût initial d'une infection par un pathogène. Ainsi, il peut s'agir d'une première infection ou d'une infection indépendante faisant suite (récurrence), considérée ici comme indépendante d'un point de vue biologique et économique. Les valeurs de coûts incluant les rechutes, telles que rapportées dans certaines publications et souvent calculées via un risque de rechute (risque de 1.2 à 1.5) ont été standardisées pour ne retenir que les valeurs hors rechute. Ce choix a été retenu compte tenu (i) qu'une grande partie des données sources n'incluaient pas le risque de rechute dans l'estimation proposée et (ii) que ce taux de rechute pouvait varier considérablement.
- De la sévérité de la mammité clinique, considérée comme uniforme au sein d'une même étiologie. Cette question de la sévérité est liée à la problématique de la rechute, et n'était étonnamment pas précisée dans la majorité des modèles. Une indication de qualité sur cet indicateur aurait permis de l'inclure parmi les modérateurs.

Au final, l'analyse proposée ici est confrontée à une double limite :

- Une limite d'ordre générale, liée à la pertinence de l'indicateur économique d'intérêt (un coût total), critère assez réducteur dans le cadre du raisonnement économique (Raboisson, 2017),
- Une limite liée à l'entité pathologique d'intérêt, tel que développée ci-dessus (mammites cliniques vs subcliniques, réduction statique d'un événement dynamique, modalité de considération des rechutes, et sévérité des affections).

2. Résultats

Le funnel plot montre une tendance à la déviation vers la droite, même si le test d'Egger n'arrive pas à démontrer cette asymétrie. Cependant, le biais ne peut être exclu par le résultat de ce test, car sa puissance est limitée. Cette situation serait associée à la présence de plus de résidus positifs que négatifs dans l'étude présentée ici. Ceci pourrait être un biais de publication mais aussi la conséquence du fait qu'un coût négatif ou nul d'un cas de mammité

est peu compatible avec sa définition. Cette situation est compatible avec l'existence de 2 observations particulièrement déviantes, exclues dans l'analyse de sensibilité des 3 modèles. Les résultats montrent que ce biais conduit à des coefficients de l'intercept surestimés dans les 3 modèles. Dans le premier modèle principal (Tableau 8), une surestimation probable de 80 euros par cas de mammites clinique a été corrigée dans le modèle final. Les 2 observations déviantes étaient associées aux étiologies *Klebsiella* et « All ». Pour les modèles finaux suivants (Tableaux 14 et 16), la valeur du coefficient de l'intercept présente moins d'intérêt, et sa variation suite à l'analyse de sensibilité reste secondaire.

a. Coût total par étiologie

Les résultats sont en accord avec l'intuition empirique et les connaissances physiopathologiques. Ainsi, les résultats montrent un coût par cas supérieur pour les Gram négatives comparé aux Gram positives et en particulier pour *Escherichia coli* comparé aux Staphylocoques (dont *Staphylococcus aureus*). Toutefois, l'étude proposée ici ne focalisant que sur les cas cliniques, l'estimation monétaire liée aux germes fortement impliqués dans les mammites subcliniques (augmentation des comptages cellulaires) est probablement sous estimée et il convient de considérer ces résultats étiologiques pour les cas cliniques uniquement. La constitution de la base de données a été réalisée en essayant de distinguer clairement, dans les composantes du coût total, les éléments liés aux mammites cliniques et subcliniques, ces dernières étant hors champs d'étude. Toutefois, la nature de présentation des données a parfois limité l'exactitude des jugements réalisés pour composer la base de données. D'un point de vue physiopathologique et d'un point de vue dynamique de l'infection et dynamique du troupeau, un lien fort entre mammites cliniques et subclinique subsiste car les mammites cliniques sont le lit des augmentations cellulaires. Ces liens varient selon les agents étiologiques et leur traitement dans le calcul du coût total par cas varie aussi selon les études.

Les résultats montrent une difficulté pour évaluer le coût total moyen par cas de mammite pour les différentes étiologies, avec des estimations variant de 80 € selon les modèles sélectionnés. Les éléments de discussion ci-dessus montrent que les modèles présentés comme finaux (Tableaux 11,12,et 13) sont à considérer, car plus représentatifs de la situation moyenne.

L'objectif final de cette étude était de croiser les variables de type étiologie et de type contributeur, en les incluant dans la même méta-régression et en analysant les interactions entre les modérateurs. Les résultats présentés ici suggèrent que le poids des contributeurs est le même selon l'étiologie de la mammite, ce qui est probablement faux, compte tenu des éléments physiopathologiques connus sur les mammites.

b. Coût total par contributeur

Le modèle associant le coût total aux valeurs des contributeurs repose entre autre sur la différence des contributeurs entre les études et sur les relations d'élasticité entre le coût total et la valeur monétaire du contributeur, dans la mesure où le coût total est la somme des valeurs des contributeurs, pour une observation de coût total donnée. Les résultats montrent qu'un euro supplémentaire en terme de valeur de la contribution est associé à un coût total par cas de mammite clinique de 2,9, 0,8 et 1,04 € pour respectivement le coût du travail, le coût de traitement et celui de la réforme. Ces résultats peuvent être analysés de deux manières opposées. Ils peuvent être considérés comme surprenants dans la mesure où ces contributeurs ne sont pas ceux habituellement considérés comme majeurs, en particulier pour le travail et le coût de traitement (même si celui-ci est considéré comme fort contributeur par les éleveurs, il ne représente en réalité qu'une faible composante). Au contraire, la significativité dans les modèles suggérerait que leur variabilité au sein de la base de donnée permet d'observer une association significative avec la variable expliquée : la valeur du travail supplémentaire est par exemple assez peu souvent considérée dans le coût total de la mammite. Ceci serait en accord avec l'absence d'association significative avec une composante importante du coût total de la mammite qu'est la valeur du lait non produit (Milk not produced) ou écarté du tank (Withdrawal milk).

c. Coût total selon les paramètres économiques d'entrée

Beaucoup d'études économiques proposées dans le domaine de la santé animale, et parmi celles retenues dans cette analyse, ont réalisé une analyse de sensibilité pour définir la dépendance de leurs résultats aux paramètres d'entrée des modèles. Ces analyses de

sensibilité sont considérées comme une étape clé dans la robustesse de l'analyse, et permettent d'identifier les paramètres d'entrée les plus influents sur les résultats. La troisième méta-régression proposée ici poursuit ce même objectif mais ne permet étonnamment pas de mettre en évidence les liens entre les paramètres d'entrée du modèle et le coût total d'un cas de mammite. Pour beaucoup de variables, ce constat provient de la faible variation des paramètres d'entrée du modèle, les modérateurs étant parfois réduits à 2 ou 3 classes. Ainsi, le prix du traitement est identifié comme fortement associé au coût total. Les éleveurs mettent souvent en avant ce contributeur dans le coût total des mammites, négligeant souvent les contributeurs moins visibles (lait non produit en particulier), mais les résultats proposés ici vont plus loin, en associant le coût du traitement directement au coût total de la mammite. Ce coût du traitement est souvent rapporté comme un contributeur faible du coût total de la mammite. Au contraire, le prix du lait ou le prix du coût alimentaire de la vache, souvent identifiés comme éléments clés de la sensibilité du coût total de la mammite clinique, ne sont pas identifiés ici, sans qu'une raison n'ait été identifiée.

IV. CONCLUSION

Cette étude propose une méta-analyse sur le coût d'un cas de mammite clinique dans un élevage bovin laitier.

Le coût moyen par cas clinique est évalué à 224 € pour toutes les étiologies, à 457 et 101 € pour une mammite clinique respectivement à bactérie Gram négative et positive, et à 428 et 74 € pour une mammite clinique à *Escherichia coli* ou *Staphylococcus aureus*. Parallèlement, une augmentation d'un euro dans la valeur totale des contributeurs coûts de traitement, travail supplémentaire et réforme est associée respectivement à une augmentation de 0,8, 2,9 et 1,04 € sur le coût total. Enfin, une augmentation d'un euro dans le prix de traitement est associée à une augmentation du coût total de la mammite clinique de 0,75 €.

Les résultats de cette étude permettent d'identifier clairement le rôle clé de l'étiologie des mammites cliniques dans leur coût total. Par contre, elle échoue presque totalement dans l'identification des contributeurs principaux et dans l'identification de la dépendance du coût total de la mammite aux paramètres économiques de la calibration. Les modèles sources mobilisés dans cet essai, couplés à l'exclusion d'un grand nombre de modèle faute de variance, pourraient être à l'origine de ces résultats décevants sur les contributeurs et paramètres d'entrée. Les méthodes retenues, en particulier leur diversité et les approches partielles ne focalisant que sur une partie de la question biologique et économique, pourraient aussi avoir contribué aux limites précédemment mises en avant.

L'importance majeure de cette pathologie en élevage bovin laitier nécessite des développements supplémentaires afin de mieux connaître les stratégies économiques et techniques dans la thérapeutique et la prévention de cette maladie, tant à court qu'à moyen termes, et dans divers systèmes de production et contextes macro-économiques.

AGREMENT SCIENTIFIQUE
En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, **Didier RABOISSON**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Thomas GAUTIER** intitulée «**Evaluation du coût de la mammite clinique : une méta-analyse** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 20 septembre 2018
Docteur Didier RABOISSON
Maître de Conférences
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Laurent MOLINIER



Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université Paul Sabatier
Monsieur Jean-Pierre VINEL



Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégation,
La Vice-Présidente de la CFVU

Régine ANCRE-OBRECHT

M. Thomas GAUTIER
a été admis(e) sur concours en : 2013
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 04/07/2017
a validé son année d'approfondissement le : 22/06/2018
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aghamohammadi, M. *et al.* Herd-Level Mastitis-Associated Costs on Canadian Dairy Farms. *Frontiers in Veterinary Science* **5**, (2018).
2. Cha, E. *et al.* The cost and management of different types of clinical mastitis in dairy cows estimated by dynamic programming. *Journal of Dairy Science* **94**, 4476–4487 (2011). *Journal of Dairy Science* **97**, 2101-2117 (2014).
3. Cha, E., *et al.* Optimal insemination and replacement decision to minimize the cost of pathogen-specific clinical mastitis in dairy cows.
4. Down, P. M., Bradley, A. J., Breen, J. E. & Green, M. J. Factors affecting the cost-effectiveness of on-farm culture prior to the treatment of clinical mastitis in dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine* **145**, 91–99 (2017).
5. Down, P. M., Green, M. J. & Hudson, C. D. Rate of transmission: A major determinant of the cost of clinical mastitis. *Journal of Dairy Science* **96**, 6301–6314 (2013).
6. Francoz, D. & Couture, Y. *Manuel de médecine des bovins*. (Editions Med'com, 2014).
7. Halasa, T. Bioeconomic modeling of intervention against clinical mastitis caused by contagious pathogens. *Journal of Dairy Science* **95**, 5740–5749 (2012).
8. Huijps, K., Lam, T. J. & Hogeveen, H. Costs of mastitis: facts and perception. *Journal of Dairy Research* **75**, (2008).
9. Kovalchik, S. A., Varadhan, R., Weiss, C. O. Assessing heterogeneity of treatment effect in a clinical trial with the proportional interactions model. *Statistics in Medicine* **32**, 4906-4923 (2013)
10. Le Page, P., Serieys, F., Faroult, B., Bosquet, G., Labbe, J. F. Prise en compte de la lutte contre l'antibiorésistance chez l'animal et chez l'homme dans le référentiel 2012 de traitement des mammites des vaches laitières. *Rencontres autour des Recherches sur les*

Ruminants **9**, 127-130 (2012).

11. Liang, D., Arnold, L. M., Stowe, C. J., Harmon, R. J. & Bewley, J. M. Estimating US dairy clinical disease costs with a stochastic simulation model. *Journal of Dairy Science* **100**, 1472–1486 (2017).
12. Miller, G. Y., Bartlett, P. C., Lance, S. E., Anderson, J., Heider, L. E. Costs of clinical mastitis and mastitis prevention in dairy herds. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **202**, 1230-1236 (1993).
13. Miller, G. Y., Dorn, C. R.. Costs of dairy cattle diseases to producers in Ohio. *Preventive Veterinary Medicine* **8**, 171-182 (1990).
14. Ministère de l'agriculture et de l'alimentation. Infographie - Production et consommation de produits laitiers en France [en ligne]. Disponible sur : <http://agriculture.gouv.fr/infographie-production-et-consommation-de-produits-laitiers-en-france> (Consulté le 16/09/2018).
15. Ministère de l'agriculture et de l'alimentation. Plan Ecoantibio : baisse de 37% de l'exposition des animaux aux antibiotiques [en ligne]. Disponible sur : <http://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-baisse-de-37-de-l'exposition-des-animaux-aux-antibiotiques> (consulté le 19/09/2018).
16. Raboisson, D. (2017). Economie appliquée à la santé animale : contribution à la définition des stratégies de gestion sanitaire chez les bovins. Habilitation à diriger des recherches. Toulouse : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 80p.
17. Sanders, P. L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, **158**, 137-143 (2005).
18. Steeneveld, W., van Werven, T., Barkema, H. W. & Hogeveen, H. Cow-specific treatment of clinical mastitis: An economic approach. *Journal of Dairy Science* **94**, 174–188 (2011).

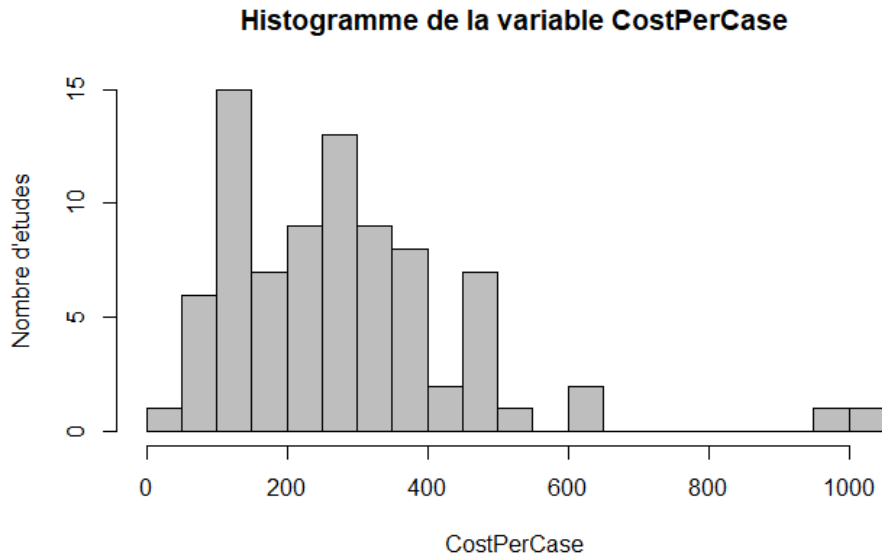
19. van Eenennaam, A. L., Gardner, I. A., Holmes, J., Perani, L., Anderson, R. J., Cullor, J. S., Guterbock, W. M. Financial Analysis of Alternative Treatments for Clinical Mastitis Associated with Environmental Pathogens. *Journal of Dairy Science* **78**, 2086-2095 (1995).
20. Viechtbauer, W., Cheung, M. W. Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Research Synthesis Methods* **2**, 112-125 (2010)
21. Wolfová, M., Štípková, M. & Wolf, J. Incidence and economics of clinical mastitis in five Holstein herds in the Czech Republic. *Preventive Veterinary Medicine* **77**, 48–64 (2006).

VI. ANNEXES

1. Annexe 1 : Base de données

ID	Author	Method	Country	Microwave	HerdSize	NBFarm	BR	Age	AgeAtC shing (d)	MilkYield d/Year	Incidence	Cow/100 cows	Etiology	E1	E2	E3	Confer Case	Confer Cases	LDing	IdFedin table	IdFidIn prodres d	IdFidIn availin	
1	Miller 1993	S	USA		81	50		All			24%	44	All	10	10	10	265,7	6,75	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		81	40		All				4,8	2 organismes isolés	11	11	11	341,25	14,6	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		30	16		All				4,8	2 organismes isolés	11	11	11	643,71	241,456	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		75	12		All				4,8	2 organismes isolés	11	11	11	221,161	38,7836	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		156	12		All				4,8	2 organismes isolés	11	11	11	219,202	50,6605	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		81	26		All				2,1	E. Coli	2	5	5	468,1	17,5	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		30	8		All				2,1	E. Coli	2	5	5	290,739	157,247	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		75	7		All				2,1	E. Coli	2	5	5	545,921	111,79	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		122	11		All				2,1	E. Coli	2	5	5	472,535	143,9	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		81	26		All				2,96	No Growth	8	8	8	134,46	3,1	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		30	7		All				2,96	No Growth	8	8	8	56,201	8,26486	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		75	9		All				2,96	No Growth	8	8	8	112,065	26,6618	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		122	10		All				2,96	No Growth	8	8	8	226,243	85,7402	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		81	30		All				1,94	Strepto (Esculin +)	1	3	3	1515	4,74	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		30	8		All				1,94	Strepto (Esculin +)	1	3	3	117,644	50,6239	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		75	10		All				1,94	Strepto (Esculin +)	1	3	3	132,636	31,0085	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		120	12		All				1,94	Strepto (Esculin +)	1	3	3	169,062	31,8962	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		81	22		All				1,25	Strepto (Esculin -)	1	3	4	188,56	3,76	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		30	6		All				1,25	Strepto (Esculin -)	1	3	4	43,3262	27,5183	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		75	6		All				1,25	Strepto (Esculin -)	1	3	4	215,174	15,2135	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		115	10		All				1,25	Strepto (Esculin -)	1	3	4	266,159	82,22	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		81	50		All				0,27	Klebsiella	2	6	6	974	30,7	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		81	21		All				1,6	Staph (Coag -)	1	2	2	118,625	3,4	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		30	5		All				1,6	Staph (Coag -)	1	2	2	100,433	30,58	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		75	10		All				1,6	Staph (Coag -)	1	2	2	109,035	48,1198	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		133	6		All				1,6	Staph (Coag -)	1	2	2	167,807	51,0278	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		81	50		All				0,36	Enterobacter	2	9	7	611,1	33,9	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		15	15		All				1,04	Staph (Coag +)	1	1	1	152,7	6,65	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		30	5		All				1,04	Staph (Coag +)	1	1	1	116,504	65,1393	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		75	2		All				1,04	Staph (Coag +)	1	1	1	100,372	7,2241	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		114	8		All				1,04	Staph (Coag +)	1	1	1	324,472	220,182	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		81	29		All				1,98	Other	9	9	9	129,8	3	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		30	8		All				1,98	Other	9	9	9	50,3544	15,2339	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		75	10		All				1,98	Other	9	9	9	457,047	147,91	0	0	1	1	
1	Miller 1993	S	USA		124	11		All				1,98	Other	9	9	9	232,377	47,4158	0	0	1	1	
2	Liang 2017	DP	USA		170,2	10524	PH	L1	780	3708	12,14%		All	10	10	10	284,915	0,88271	0	1	1	1	
2	Liang 2017	DP	USA		170,2	10524	PH	L1	780	3708	12,14%		All	10	10	10	322,732	0,93988	0	1	1	1	1
2	Liang 2017	DP	USA		170,2	10524	PH	L1	780	3708	12,14%		All	10	10	10	262,334	0,81275	0	1	1	1	1
2	Liang 2017	DP	USA		170,2	10524	PH	L1	780	3708	12,14%		All	10	10	10	288,575	0,89405	0	1	1	1	1
2	Liang 2017	DP	USA		170,2	10524	PH	L1	780	3708	12,14%		All	10	10	10	284,915	0,88271	0	1	1	1	1
2	Liang 2017	DP	USA		170,2	10524	PH	LS1	780	10079	20,33%		All	10	10	10	372,345	0,93628	0	1	1	1	1
2	Liang 2017	DP	USA		170,2	10524	PH	LS1	780	10079	20,33%		All	10	10	10	410,961	1,0396	0	1	1	1	1
2	Liang 2017	DP	USA		170,2	10524	PH	LS1	780	10079	20,33%		All	10	10	10	353,441	0,9457	0	1	1	1	1
2	Liang 2017	DP	USA		170,2	10524	PH	LS1	780	10079	20,33%		All	10	10	10	373,328	0,93691	0	1	1	1	1
2	Liang 2017	DP	USA		170,2	10524	PH	LS1	780	10079	20,33%		All	10	10	10	384,254	1,02815	0	1	1	1	1
2	Liang 2017	DP	USA		170,2	10524	PH	L1	861	3708	12,14%		All	10	10	10	285,3	0,87763	0	1	1	1	1
2	Liang 2017	DP	USA		170,2	10524	PH	LS1	780	11905	20,33%		All	10	10	10	396,032	1,0597	0	1	1	1	1
2	Liang 2017	DP	USA		170,2	10524	PH	LS1	861	10079	20,33%		All	10	10	10	372,345	0,93628	0	1	1	1	1
2	Liang 2017	DP	USA		170,2	10524	PH	LS1	780	10079	20,33%		All	10	10	10	372,345	0,93628	0	1	1	1	1
3	Down 2013	DP	UK	4000				All				8500	All	10	10	10	282,478	76,1436	0	1	1	1	
3	Down 2013	DP	UK	4000				All				8500	All	10	10	10	288,177	79,7777	0	1	1	1	
3	Down 2013	DP	UK	4000				All				8500	All	10	10	10	303,644	83,846	0	1	1	1	
3	Down 2013	DP	UK	4000				All				8500	All	10	10	10	303,342	80,5398	0	1	1	1	
3	Down 2013	DP	UK	4000				All				8500	All	10	10	10	316,869	78,3637	0	1	1	1	
3	Down 2013	DP	UK	4000				All				8500	All	10	10	10	334,578	79,7777	0	1	1	1	
3	Down 2013	DP	UK	4000				All				8500	All	10	10	10	343,533	84,6621	0	1	1	1	
3	Down 2013	DP	UK	4000				All				8500	All	10	10	10	445,29	232,247	0	1	1	1	
3	Down 2013	DP	UK	4000				All				8500	All	10	10	10	457,501	270,267	0	1	1	1	
3	Down 2013	DP	UK	4000				All				8500	All	10	10	10	463,712	266,6339	0	1	1	1	
3	Down 2013	DP	UK	4000				All				8500	All	10	10	10	456,807	240,141	0	1	1	1	
3	Down 2013	DP	UK	4000				All				8500	All	10	10	10	472,968	247,474	0	1	1	1	
4	Miller 1990	S	USA			16		All				37	All	10	10	10	393,5	186,3	0	0	1	1	
5	Eccenssam	S	USA	71				All				3554	All	10	10	10	71,9007	3,89873	0	0	0	1	
5	Eccenssam	S	USA	50				All				3554	All	10	10	10	73,4579	4,34336	0	0	0	1	
5	Eccenssam	S	USA	50				All				3554	All	10	10	10	112,33	8,86761	0	0			

2. Annexe 2 : Distribution de la variable d'intérêt CostPerCase



Distribution de la variable d'intérêt CostPerCase

3. Annexe 3 : Modèles monovariés des variables E1, E2, E3, Idiag et IdFeedIntake

Modèle variable E1

AIC = 986	Estimate	Se	pValue
Intercept	314	96	0,0011
Gram+	-123	7,3	<0,0001
Gram-	246	16	<0,0001

Modèle variable E2

AIC = 956	Estimate	Se	pValue
Intercept	314	96	0,0011
<i>Staphylococcus aureus</i>	-150	8,7	<0,0001
<i>Staphylococcus sp. (Coag-)</i>	-145	11	<0,0001
<i>Streptococcus sp.</i>	-104	7,8	<0,0001
<i>Escherichia coli</i>	204	18	<0,0001

Modèle variable E3

AIC = 929	Estimate	Se	pValue
Intercept	314	96	0,0011
<i>Staphylococcus sp. (Coag+)</i>	-150	8,7	<0,0001
<i>Staphylococcus sp. (Coag-)</i>	-145	11	0.3634
<i>Streptococcus sp. (E+)</i>	-112	8,2	<0,0001
<i>Streptococcus sp. (E-)</i>	-78	10,3	<0,0001
<i>Escherichia coli</i>	204	18	<0,0001

Modèle variable IdDiag

AIC = 1054	Estimate	Se	pValue
Intercept (=0)	278	83	0.0008
IdDiag (=1)	157	3,5	<0.0001

Modèle variable IdFeedIntake

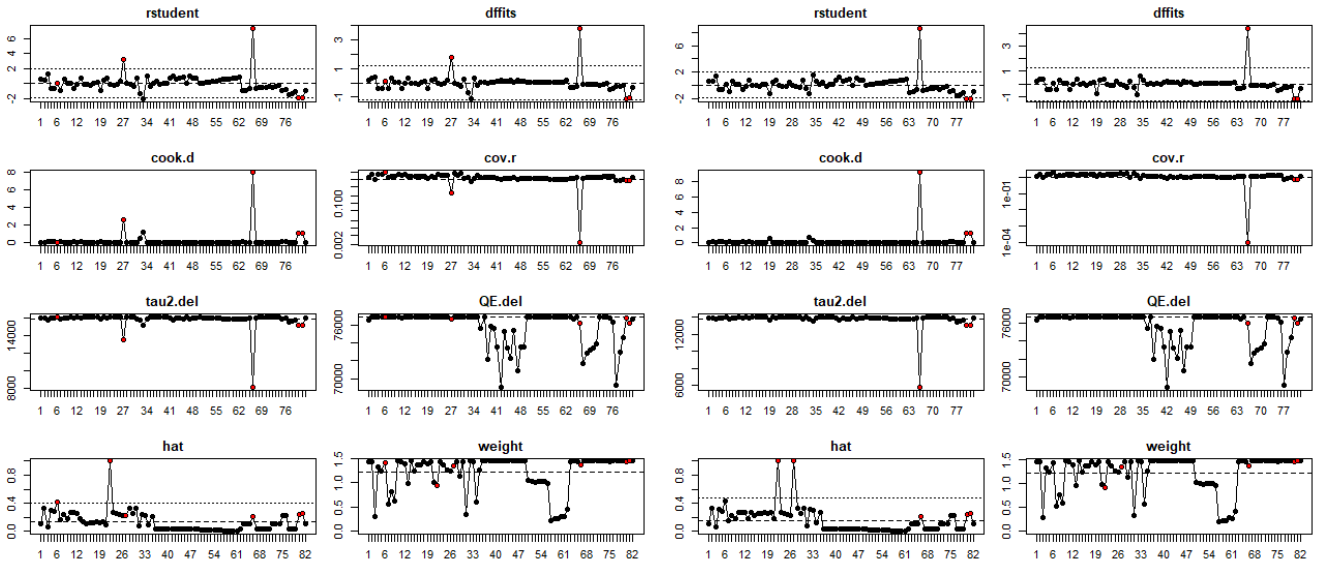
AIC = 1057	Estimate	Se	pValue
Intercept (=0)	314	98	0.0013
IdFeedIntake(=1)	-34	2,6	<0.0001

4. Annexe 4 : Modèle associant les contributeurs IdFeedIntake, IdDiag et IdDeathCow

Synthèse du modèle associant les contributeurs IdDiag, IdFeedIntake et IdDeathCow

AIC = 1013	Estimate	Se	pValue
Intercept	140	103	0,18
IdDiag	156	3,5	<0,0001
IdFeedIntake	-29	2,5	<0,0001
IdDeathCow	283	142	0,05

5. Annexe 5 : Graphiques d'influence des modèles étiologiques E2 et E3



Graphiques d'influence variable E2

Graphiques d'influence variable E3

6. Annexe 6 : Résultats des modèles principaux suite à leur analyse de sensibilité

Résultats suite à l'exclusion des 8 valeurs divergentes pour le modèle étiologique E1

AIC = 944	Estimate	Se	pValue
Intercept	224	43	<0,0001
Gram+	-122	7	<0,0001
Gram-	233	17	<0,0001
IdDiag	153	5	<0,0001
IdFeedIntake	-29	3	<0,0001

Résultats suite à l'exclusion des 5 valeurs divergentes du modèle étiologique E2

AIC = 808	Estimate	Se	pValue
Intercept	224	43	< 0,0001
<i>Staphylococcus aureus</i>	-150	8,7	< 0,0001
<i>Staphylococcus sp. (Coag-)</i>	-145	11	< 0,0001
<i>Streptococcus sp.</i>	-104	7,8	< 0,0001
<i>Escherichia coli</i>	200	77	0.0097
<i>Klebsiella sp.</i>	710	91	< 0,0001
IdDiag	153	5,5	< 0,0001
IdFeedIntake	-29	2,8	< 0,0001

Résultats suite à l'exclusion des 5 valeurs divergentes du modèle étiologique E3

AIC = 811	Estimate	Se	pValue
Intercept	227	43	< 0,0001
<i>Staphylococcus aureus</i>	-150	8,7	< 0,0001
<i>Staphylococcus sp. (Coag-)</i>	-145	11	< 0,0001
<i>Streptococcus sp. (Esculin+)</i>	-112	8,1	< 0,0001
<i>Streptococcus sp. (Esculin-)</i>	-79	10	< 0,0001
<i>E. coli</i>	204	18	< 0,0001
<i>Klebsiella sp.</i>	710	91	< 0,0001
<i>Enterobacter sp.</i>	347	35	< 0,0001
IdDiag	160	3,7	< 0,0001
IdFeedIntake	-36	2,6	< 0,0001

Résultats suite à l'exclusion de l'observation divergente du modèle variables contributrices

AIC = 218	Estimate	Se	pValue
Intercept	124	43	0,0039
Travail supplémentaire (ExtralaborFarmer)	2,9	0,24	< 0,0001
Coût de traitement (CostTrt)	0,8	0,04	<0,0001
Réforme (Cull)	1,04	0,02	<0,0001

Résultats suite à l'exclusion de la valeur divergente du modèle prix de traitement

AIC = 356	Estimate	Se	pValue
Intercep	150	39	0,0001
Prix du traitement (TRTPrice)	0,76	0,04	<0,0001

7. Annexe 7 : Modèles monovariés des variables contribuant au coût total

Modèle variable MilkNotProduced

AIC = 281	Estimate	Se	pValue
Intercept	-218	76	0,0044
MilkNotProduced	4,8	0,25	<0,0001

Modèle WithdrawalMilk

AIC = 167	Estimate	Se	pValue
Intercept	63	148	0,67
WithdrawalMilk	5,4	0,1	<0,0001

Modèle VetServ

AIC = 197	Estimate	Se	pValue
Intercept	246	149	0,098
VetServ	6,84	0,15	<0,0001

Modèle CostTrt

AIC = 296	Estimate	Se	pValue
Intercept	352	131	0,007
CostTrt	0,77	0,04	<0,0001

Modèle ExtralaborFarmer

AIC = 314	Estimate	Se	pValue
Intercept	298	110	0,007
ExtralaborFarmer	4,2	0,22	<0,0001

Modèle Cull

AIC = 287	Estimate	Se	pValue
Intercept	253	58	<0,0001
Cull	0,98	0,02	<0,0001

Remarque : Les variables CostExtendDayOpen et DeathCow n'ont pas assez d'observations (n=2 et n=3) pour réaliser un modèle.

8. Annexe 8 : Modèles monovariés des variables économiques

Modèle CulledCowPrice

AIC = 135	Estimate	Se	pValue
Intercept (= 1,94 €)	327	0,67	<0,0001
CulledCowPrice (= 1,69 €)	6,2	0,7	<0,0001

Modèle ReplacementCowPrice

AIC = 135	Estimate	Se	pValue
Intercept (= 1502 €)	333	0,27	<0,0001
ReplacementCowPrice (= 1684 €)	-7	0,72	<0,0001

Modèle FeedPrice

AIC = 134	Estimate	Se	pValue
Intercept (= 0,16 €)	339	0,28	<0,0001
FeedPrice (= 0,18 €)	-38	0,68	<0,0001

Modèle WorkPrice

AIC = 982	Estimate	Se	pValue
Intercept (= 5,89 - 10,6 €)	204	285	0,48
WorkPrice (= 19,42 - 23,88 €)	253	368	0,49
WorkPrice (= 28,88 - 30,36 €)	128,6	493	0,8
WorkPrice (= 36,73 €)	-58	493	0,9

Toulouse, 2018

NOM : GAUTIER

PRENOM : THOMAS

TITRE : Evaluation du coût de la mammite clinique : une méta-analyse

RESUME :

La mammite est la première pathologie rencontrée en élevage laitier. Elle est la première cause de consommation d'antibiotique en élevage et engendre des pertes de rentabilité importantes. Cette étude propose une méta-analyse sur le coût d'un cas de mammite clinique dans un élevage bovin laitier. La constitution de la base de données et la conduite de la méta-régression ont été réalisées selon les procédures habituelles. Le coût moyen par cas clinique est évalué à 224 € par cas pour toutes les étiologies, à 457 et 101 € par cas de mammite clinique à respectivement bactérie Gram négative et positive, et à 428 et 74 € par cas de mammite clinique à *Escherichia coli* ou *Staphylococcus aureus*, respectivement. Les résultats sur les liens entre coût total d'un cas de mammite et (i) valeurs monétaire des contributeurs et (ii) paramètres économiques d'entrée des modèles sources doivent être interprétés avec précaution. Des développements supplémentaires sont donc nécessaires autant à court qu'à moyen termes, et dans divers systèmes de production et contextes macro-économiques.

MOTS-CLES : bovins, vaches, coût, mammite, bovine , économie, mamelle, lait, diagnostic, étiologie, bactérie

TITLE : Evaluation of the cost of clinical mastitis : a meta-analysis

SUMMARY : Mastitis is the first disease in dairy herds. It's the first cause of antibiotic consumption in herd and give rise to major economic losses. The aim of this study is to meta-analyse the cost of a clinical mastitis in a dairy herd. The dataset establishment and the conduct of the meta-analysis were done according to the classic procedures. The mean cost per case of clinical mastitis is estimated at 224 € per case for all etiologies, at 457 and 101 € per case of clinical mastitis with respectively Gram négative and Gram positive, and at 428 and 74 € per case of clinical mastitis with *Escherichia coli* or *Staphylococcus aureus* respectively. The results on the links between the total cost of a clinical mastitis case and (i) the monetary values of the contributors and (ii) economic input parameters of the source models must be interpreted cautiously. Additional developments are necessary as much for court as for middle term, and in diverse systems of production and macro-economic contexts.

KEYWORDS : cattle, cows, cost, mastitis, bovine, economy, udder, milk, diagnostic, etiology, bacterium