



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

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-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>
Eprints ID : 14350

To cite this version :

Barbier, Maxime. *Intérêt économique et sur l'exposition aux antibiotiques de la gestion de la cétose subclinique et du traitement préventif Kexxtone*©. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2015, 126 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

ANNEE 2015 THESE : 2015 – TOU 3 – 4045

INTERET ECONOMIQUE ET SUR L'EXPOSITION AUX ANTIBIOTIQUES DE LA GESTION DE LA CETOSE SUBCLINIQUE ET DU TRAITEMENT PREVENTIF KEXXTONE®

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

BARBIER Maxime

Né, le 29 Août 1989 à Parthenay (79)

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'Agroalimentaire et de la Forêt
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directrice : Mme 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. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- 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° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

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 **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*
M. **DAHAN Julien**, *Médecine Interne*
Mme **FERNANDEZ Laura**, *Pathologie de la reproduction*
M. **HERRY Vincent**, *Pathologie des ruminants*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Molinier Laurent

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Département d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Santé Publique, Université de Toulouse

III

Département d'information médicale, CHU de Toulouse

Qui nous fait l'honneur de présider ce jury de thèse,

Veillez accepter mes hommages respectueux

A Monsieur le Maître de conférences Didier Raboisson

Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Productions animales

Qui m'a confié ce sujet et guidé dans l'élaboration de ce travail,

Pour son soutien, sa disponibilité, sa patience et sa gentillesse,

Sincères remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre SANS

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Productions animales

Qui nous fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,

Veillez accepter mes plus sincères remerciements

A mes parents, pour m'avoir soutenu et encouragé tout au long de ma vie. Vous avez toujours cru en moi. Tout ceci n'aurait pas été possible sans vous. **A mon père**, pour notre passion commune pour le sport et notre (léger) esprit de compétition. Pourvu que ça dure. **A ma mère**, pour ton côté protectrice et pour toujours prendre soin de ton fils (les bons repas☺). Des parents en or, je suis fier d'être votre fils. Je vous aime.

A ma sœur, ça n'a pas toujours été l'entente cordiale mais sache que je suis très fier de toi et de ta réussite. Reste plus qu'à trouver du boulot. Je te souhaite tout le bonheur possible avec Vincent. Je t'aime.

A mon papy Gabriel, parti quelques mois trop tôt. Je sais que de là où tu es, tu dois être fier de ton petit fils. Tu me manques.

A mamie Colette et papy Pierre, des grands-parents formidable. Pour ces vacances chez vous et à Saint Gilles et surtout pour les fondues savoyardes de Noel (les meilleurs).

A tous les membres de la famille Guetet et Barbier, des familles formidables.

A ma chérie, la plus belle de toute. Pour ta faculté à réussir tout ce que tu entreprends, pour ta gentillesse, ta délicatesse. Pour être à mes côtés et me soutenir. Tout simplement parce que depuis maintenant 4 ans et demi tu me rends heureux. A notre nouvelle vie en Lozère/ Haute-Loire mais n'oublie pas les Deux-Sèvres c'est beau aussi. Je t'aime ma chérie.

A la famille Trillat, Agnès, Pierre, Claire et Jean-loup. Merci pour l'accueil au sein de votre famille, en espérant pouvoir en faire partie pendant encore longtemps.

A mes potes des Deux-sèvres (plus beau département de France).

A Kiki et Birot, mes potes de toujours depuis la maternelle. Pour notre passion pour le basket mais aussi et surtout pour les picons bière à l'apéro. Pour toutes ces soirées, au bulc, à la vache qui vole. Pour les lendemain chez birot sur ce putain de canapé (RIP) ou sur les voltaires (pour toi Kiki) en matant le tour de France. Pourvu que cette amitié dure toujours.

A Soulard dit chapik, pote depuis le début, pour tes 2 passions : le turf et la pêche. Pour toutes ces vacances au ski et à la plage et tous les bons moments qu'on y a passés.

A Lucas, ami de longue date. Boulanger puis militaire mais surtout grand sportif. Un jour je courrais plus vite que toi (ou pas).

A Teddy, Justine, Antoine, Thomas, partenaire de biture mais surtout de très bon copain. C'est toujours un plaisir de remonter vous voir.

A tous mes potes de prépa (CG power), Bacchus (mon premier colloc), Quentin, Kiki, Tchouky, Bobby, Tom l'anglais, Carambo, Carbonito, kama fille, Papi, Kama papa, Arsouille, Meuh-meuh. Pour tous les supers moments qu'on a passé en prépa, vous avez rendus ces années géniales. Je n'oublie pas les moments difficiles ou vous m'avez soutenu. C'est en grande partie grâce à vous que je suis arrivé là. Et pour toutes les supères soirées qu'on a passées depuis pendant ce fameux WEPEN.

A mes docteurs, Nico, Ximun (le basque deux-sévriens), François et Margaux (mes nouveaux voisin), Raph, Greg, Bala, Vince, Camille et tous les autres qui nous ont bien intégrés (brimés). Merci pour les soirées au cercle et ce week end en Espagne. En espérant vous voir pendant encore de longues années.

A Monteil, barbieeeeer, (même à l'écris ça fait mal aux oreilles). Platines de DJ. Pour toutes nos cuites de poulots (on rate aucune boom hein !!) et ces révisions à l'arrache. Pour ta voix douce et délicate et surtout pour être une supère pote.

A Adjo, Yaya et Toto, colloc à l'Arrache, pour notre passion pour le ménage, la cuisine élaboré (pates bolo), la cuisine au beurre, à l'huile enfin tout ce qui est gras (surtout adjo). Pour nos soirées Age of Empire jusqu'à 4h du mat' mais aussi les préchauffes à l'Arach, les lendemains Macdo (toto t'es vraiment une fiotte).

A Thibaut (Dugland), pour ton sens de l'humour et de la lourdeur, pour cette 5^{ème} année en bovine (on est les meilleur pour poser les caths), pour les soirées recherche de ton chien, les après-midi tir à l'arc (je ne sais pas comment t'as réussi à pas nous blesser) ou palet (t'es vraiment nul). A tes 3 passions, le barbecue (enfin cramer tout ce qui bouge), Louane (« putain elle est vraiment trop bonne ») et le chant (un jour tu chanteras avec Naguy)

A Beber, l'homme qui avait des mollets plus gros que ses cuisses, pour cette 5^{ème} année en bovine et cette superbe prestation en Schelch à la revue, pour ton esprit de compétition (même à la belote), à ton chien qui a la libido de Rocco Sifredi.

A Mezard, le condor de Corrèze, l'homme qui jouait de la trompette avec son nez. A tes 2 passions : boire des bières aromatisés urine et danser nu sur le bar. Merci pour les week-ends chez toi, en première année (super soirée déguisé☺) et GTV, que de supers souvenirs.

A Pierrot, l'homme poil, pote des premiers jours à l'école. Pour ta faculté à terminer toutes les booms le dernier (sans faire l'hydrolyse) en ayant plus de souvenir à partir de 1h du mat. Pour toutes les bières qu'on a bu ensemble au cercle ou devant le VRC. Pour cette superbe semaine passée à la TSM.

A Nonne, pour ta classe légendaire, ta lourdeur en soirée (mais pas que), mais qui nous fait tellement rire. Pour les sorties VTT en Deux-sèvres et ailleurs.

A Lise (zonzon) et Sab (la machine), des bonhommes. Pour votre passion pour la montagne, la rando et le ski. Pour cette superbe semaine passée chez toi lise et pour ce week-end ramassage de cèpes chez toi sab.

A Emilie, grande fan de VTT (30 km c'était peut-être un peu trop). Pour cette rando tout la haut dans les Pyrénées et le retour sous la pluie.

A mamie valoch, notre doyenne. Pour ces années en groupe de TD et tes expressions de mamie.

A tous ceux qui ont subi mon caractère en **A5 de bovine**, quoi vous avez dit râleur ? Merci aux CC Alex, Rocco, Vincent et Nico, aux meilleurs internes : Roger (téééé sans déconné) et Elsa (et son amour pour le Quebec) et enfin à tous les autres A5 : Aurélie (numéro 1 des râleuses), Mika (numéro 2 des râleurs), Hélène (bon courage pour supporter durand), Claire (toujours le sourire et ancienne collègue en anglais). Merci à tous j'ai vraiment passé une superbe année.

A tous ceux que je n'ai pas cité mais que je n'oublie pas : H (l'homme le plus lourd du monde), les Delimalecks, Jeff (pilier de bar), Puech, Max Denoyelle, coach Diouad, Anaïs, Morau (magloire), Quentin, BamBam (organisatrice de week-end), Lena, Christouch, JB (pourquoi tu m'as invité au INPiades en poulot ?), David Hirsh Guetta

Aux poulots, Dorchies, Dupont, Leleu, Moïse, Massoni, Lecourt', Justine, Derre et tous les autres. Des poulots bien brimés. Merci pour le super week end d'inté (rouge du cul) et les soirées. On refera d'autres, profitez bien de l'école.

Pour votre plus grand plaisir, j'ai laissé des fautes d'orthographe, alors amusez-vous !!

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	17
1. Un contexte d'élevage changeant	18
2. La cétose subclinique, une pathologie majeure en système laitier	19
2.1. Définitions et épidémiologie	19
2.2. Mécanismes physiopathologiques	20
2.1. Conséquences zootechniques	22
2.2. Coût de la cétose	23
3. Le Kexxtone® : bolus de monensin	23
Partie 1 : MATÉRIELS ET MÉTHODES	25
1. Modélisation économique	25
1.1. Définitions	25
1.2. Notion de ciblage	28
1.3. Coût total de la cétose subclinique	28
1.4. Paramètres du modèle	29
2. Modèle d'expositions aux antibiotiques	35
2.1. Définitions	35
2.2. Calculs de l'exposition aux antibiotiques	35
2.3. Paramètres du modèle	36
3. Outils et méthodes de programmation	41
3.1. Logiciel	41
3.2. Nombre de simulations	41
3.3. Logique globale du modèle 1	41
3.4. Logique globale du modèle 2	42
Partie 2 : Résultats	43
1. Coût total et prévalence de l'hypercétonémie	43
1.1. Scénario 1	43
1.2. Scénario 2	58
2. Exposition aux antibiotiques	70
2.1. Scénario 1C	70
2.2. Scénario 2C	81
2.3. Exclusion de la composante mammite clinique	89

2.4. Scénarios 1A et 2A.....	89
Partie 3 : Discussion	90
1. Méthodes	90
2. Calibration	92
2.1. Valeur du paramètre d	92
2.2. Résultats de la méta-analyse.....	93
2.3. Vraisemblance des résultats	94
3. Résultats du modèle économique	95
4. Résultats du modèle antibiotique.....	97
Conclusions	99
BIBLIOGRAPHIE.....	101
ANNEXES.....	104
1. Etudes intégrées dans la méta-analyse	104
2. Résultats économiques	105
2.1. Coût total et prévalence de l'hypercétonémie : scénario 1.....	105
2.2. Coût total et prévalence de l'hypercétonémie : scénario 2.....	107
2.3. Coût total et prévalence d'HC avec d (0.1 ; 0.03).....	108
2.4. Coût total et prévalence pour scénarios extrêmes	109
3. Résultats exposition aux antibiotiques	111
3.1. Scénario 1C	111
3.2. Scénario 2C	111
3.3. Exposition aux antibiotiques pour scénarios extrêmes	112
3.4. Scénario 1A	113
3.5. Scénario 2A	120
3.6. Exposition aux antibiotiques avec d (0.1 ; 0.03)	126

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : Mécanismes de la stéato-cérose (Enjalbert-2014).....	21
Figure 2 : structure du monensin	23
Figure 3 : Schéma conceptuel	25
Figure 4 : Schéma conceptuel du modèle économique	27
Figure 5 : Coût total de l'HC en fonction du ciblage pour différentes valeurs de r [C_u_Ket = 257 €, E _K = 0.66, ORisque = LN (0.76 ; 0.60), c = d]	44
Figure 6 : Économie réalisée en fonction de la stratégie Kexxtone® ou stratégie réduction de r [C_u_Ket = 257 €, E _K = 0.66, ORisque = LN (0.76 ; 0.60), c = d]	45
Figure 7 : Coût total et prévalence d'HC en fonction de r pour le scénario 1 [C_u_Ket = 257 €, E _K = 0.66, ORisque = LN (0.76 ; 0.6), c = d]	46
Figure 8 : Diminution du coût total et de la prévalence d'HC(en %) par rapport à une absence de traitement pour le scénario 1 [C_u_Ket = 257 €, E _K = 0.66, ORisque = LN (0.76 ; 0.6), c = d]	46
Figure 9 : Coût total de l'HC pour différentes E _K [C_u_Ket = 257 €, ORisque = LN (0.76 ; 0.6), c = d]	48
Figure 10 : Diminution du coût total par rapport à une absence de traitement pour différents E _K [C_u_Ket = 257 €, ORisque = LN (0.76 ; 0.6), c = d].....	49
Figure 11 : Diminution et augmentation du coût total de l'HC dans un élevage (en %) par rapport au scénario 1 (E _K = 0.66) [C_u_Ket = 257 €, ORisque = LN (0.76 ; 0.6), c = d].....	49
Figure 12 : Prévalence d'HC pour différents E _K [C_u_Ket = 257 €, ORisque = LN (0.76 ; 0.6), c = d].....	50
Figure 13 : Diminution de la prévalence (en %) par rapport à une absence de traitement (p = q = 0) [C_u_Ket = 257 €, ORisque = LN (0.76 ; 0.6), c = d].....	50
Figure 14 : Coût total en fonction de r pour différents C_u_Ket [E _K = 0.66, ORisque = LN (0.76 ; 0.6), c = d].....	51
Figure 15 : Coût total de l'HC pour un élevage en fonction de r [E _K = 0.66, ORisque = LN (0.76 ; 0.6), c = d].....	52
Figure 16 : Diminution du coût total de l'HC (en %) par rapport à une absence de traitement (p = q = 0) pour différents C_u_Ket [E _K = 0.66, ORisque = LN (0.76 ; 0.6), c = d].....	53

Figure 17 : Diminution du coût total (en %) par rapport à un coût unitaire de 257 € [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.6), $c = d$]	54
Figure 18 : Prévalence d'HC pour différents C_u_Ket [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.6), $c = d$]	55
Figure 19 : Coût total de l'HC en fonction de r [$C_u_Ket = 257$ €, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.6)]	56
Figure 20 : Diminution de la prévalence d'HC (en %) quand $c = d \times (1 - E_K/2)$ par rapport à une absence de traitement [$C_u_Ket = 257$ €, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.6)]	56
Figure 21 : Diminution de la prévalence d'HC (en %) quand $c = d \times (1 - E_K/2)$ par rapport au scénario 1 ($c = d$) [$C_u_Ket = 257$ €, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.6)]	57
Figure 22 : Coût total de l'hypercétonémie pour un élevage en fonction du ciblage pour différentes valeurs de r [$C_u_Ket = 257$ €, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	58
Figure 23 : Économie réalisée en fonction de la stratégie Kexxtone® ou stratégie réduction de r [$C_u_Ket = 257$ €, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	59
Figure 24 : Coût total et prévalence d'HC pour le scénario 2 [$C_u_Ket = 257$ €, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	59
Figure 25 : Diminution du coût total et de la prévalence d'HC par rapport à une absence de traitement ($p = q = 0$ pour le scénario 2 [$C_u_Ket = 257$ €, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$])	60
Figure 26 : Coût total d'HC pour différentes E_K [$C_u_Ket = 257$ €, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	61
Figure 27 : Diminution du coût total d'HC (en %) par rapport à une absence de traitement ($p = q = 0$) pour différentes E_K [$C_u_Ket = 257$ €, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	62
Figure 28 : Augmentation et diminution du coût total de l'HC (en %) par rapport au scénario 2 pour différentes E_K [$C_u_Ket = 257$ €, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	62
Figure 29 : Prévalence d'HC pour différentes E_K [$C_u_Ket = 257$ €, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	63
Figure 30 : Diminution de la prévalence d'HC pour différentes E_K [$C_u_Ket = 257$ €, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	64
Figure 31 : Coût total de l'HC en fonction de r pour différents C_u_Ket [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	65
Figure 32 : Coût total de l'HC en fonction de r [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	65

Figure 33 : Diminution du coût total de l'HC (en %) par rapport à une absence de traitement ($p = q = 0$) pour différents C_{u_Ket} [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$].....	67
Figure 34 : Diminution du coût total de l'HC (en %) par rapport au scénario 2 ($C_{u_Ket} = 257$ €) pour différents C_{u_Ket} [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	67
Figure 35 : Coût total de l'HC en fonction de r [$C_{u_Ket} = 257$ €, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62)].....	68
Figure 36 : Prévalence d'HC en fonction de r [$C_{u_Ket} = 257$ €, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62)].....	68
Figure 37 : Diminution de la prévalence d'HC (en %) quand $c = d \times (1-E_K/2)$ par rapport à une absence de traitement [$C_{u_Ket} = 257$ €, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62)].....	69
Figure 38 : Diminution de la prévalence d'HC (en %) quand $c = d \times (1-E_K/2)$ par rapport au scénario 2 ($c = d$) [$C_{u_Ket} = 257$ €, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62)]	69
Figure 39 : Économie en grammes de Céphalosporines réalisé en fonction de la stratégie Kexxtone® ou stratégie réduction de r [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$].....	70
Figure 40 : Exposition aux antibiotiques totaux et céphalosporines en fonction de r pour le scénario 1L [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]	72
Figure 41 : Diminution de l'exposition aux céphalosporines et de la prévalence d'HC par rapport à une absence de traitement pour le scénario 1L (en %) [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$].....	72
Figure 42 : Exposition aux céphalosporines en fonction de la prévalence d'HC et diminution de l'exposition aux céphalosporines en fonction de la diminution de la prévalence d'HC [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]	73
Figure 43 : Exposition aux Céphalosporines pour différents E_K [Scénario B, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$].....	74
Figure 44 : Diminution de l'exposition aux Céphalosporines (en %)[Scénario B, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$].....	74
Figure 45 : Nombre de traitements curatifs économisés pour différentes E_K [Scénario B, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$].....	75
Figure 46 : Exposition aux céphalosporines pour différents OR et P_{Di_ct} [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$].....	76

Figure 47 : Diminution de l'exposition aux céphalosporines(en %) pour différents OR et P_{Di_ct} [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]	77
Figure 48 : Nombre de traitements curatifs économisés en fonction de r pour différents OR et P_{Di_ct} [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]	78
Figure 49 : Exposition aux Céphalosporines [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60)]	79
Figure 50 : Diminution de l'exposition aux Céphalosporines(en %) par rapport à une absence de traitement [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60)]	80
Figure 51 : Nombre de traitements curatifs économisés en fonction de r [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60)]	80
Figure 52 : Économie en grammes de céphalosporines réalisée en fonction de la stratégie Kexxtone® ou stratégie réduction de r [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$].....	81
Figure 53 : Exposition aux antibiotiques totaux et céphalosporines en fonction de r pour le scénario 1H [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	82
Figure 54 : Diminution de l'exposition aux céphalosporines et de la prévalence d'HC par rapport à une absence de traitement pour le scénario 1H (en %) [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$].....	82
Figure 55 : Exposition aux Céphalosporines pour différentes E_K [Scénario B, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$].....	83
Figure 56 : Diminution de l'exposition aux Céphalosporines (en %) pour différentes E_K [Scénario B, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$].....	84
Figure 57 : Nombre de traitements curatifs économisés en fonction de r [Scénario B, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$].....	84
Figure 58 : Exposition aux céphalosporines pour différents OR et P_{Di_ct} [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$].....	85
Figure 59 : Diminution de l'exposition aux Céphalosporines(en %) [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$].....	86
Figure 60 : Nombre de traitements curatifs économisés en fonction de r [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$].....	86
Figure 61 : Exposition aux Céphalosporines pour différentes valeurs de c [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62)]	87

Figure 62 : Diminution de l'exposition aux Céphalosporines pour différentes valeurs de c [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$]	88
Figure 63 : Nombre de traitements curatifs économisés en fonction de r pour différentes valeurs de c [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$]	88
Figure 64 : Exposition totale aux antibiotiques et aux céphalosporines en excluant la composante mammite [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50,0.62)$, $c=d$]	89
Figure 65 : Coût total et prévalence de l'HC pour le scénario 1 incluant les intervalles de confiances à 95%	105
Figure 66 : Coût total et prévalence d'HC pour le scénario 1 incluant les intervalles de prédiction à 95%	105
Figure 67 : Coût total et prévalence de l'HC pour le scénario 1 incluant les intervalles de confiances à 80%	106
Figure 68 : Coût total et prévalence d'HC pour le scénario 1 incluant les intervalles de prédiction à 80%	106
Figure 69 : Coût total et prévalence d'HC pour le scénario 2 incluant les intervalles de confiance à 95%	107
Figure 70 : Coût et prévalence d'HC en fonction de r pour le scénario 2 incluant les intervalles de prédiction à 95%	107
Figure 71 : Coût total et prévalence de l'HC avec $d = N(0.1 ; 0.03)$ [$C_{u_Ket} = 257€$, $E_K=0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]	108
Figure 72 : Coût total et prévalence de l'HC avec $d = N(0.1 ; 0.03)$ [$C_{u_Ket} = 257€$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]	108
Figure 73 : Coût total et prévalence de l'HC [$C_{u_Ket} = 434€$, $E_K=0.45$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]	109
Figure 74 : Coût total et prévalence de l'HC [$C_{u_Ket} = 434€$, $E_K=0.85$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d \times (1-E_K/2)$]	109
Figure 75 : Coût total et prévalence de l'HC [$C_{u_Ket} = 177€$, $E_K=0.85$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d \times (1-E_K/2)$]	110
Figure 76 : Coût total et prévalence de l'HC [$C_{u_Ket} = 177€$, $E_K=0.45$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]	110
Figure 77 : Expositions aux céphalosporines en fonction r pour le scénario 1C incluant les intervalles de confiance (G) et de prédiction (D) à 95% [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR = LN(0.76, 0.60)$, $c=d$]	111

Figure 78 : Expositions aux céphalosporines en fonction r pour le scénario 2C incluant les intervalles de confiance (G) et de prédiction (D) à 95% [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50,0.62), $c=d$]	111
Figure 79 : Expositions aux antibiotiques totaux et aux céphalosporines en fonction de r [Scénario Bmax, $E_K = 0.45$, OR = LN (1.50,0.62), $c=d$]	112
Figure 80 : Expositions aux antibiotiques totaux et aux céphalosporines en fonction de r [Scénario Bmin, $E_K = 0.85$, OR = LN (0.76, 0.6), $c=d \times (1-E_K/2)$]	112
Figure 81 : Exposition aux antibiotiques totaux et aux pénicillines A en fonction de r pour le scénario 2L [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]	113
Figure 82 : Diminution de l'exposition aux Pénicillines A et de la prévalence d'HC par rapport à une absence de traitement pour le scénario 2L (en %) [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]	113
Figure 83 : Exposition aux pénicillines A pour différents E_K [Scénario B, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]	114
Figure 84 : Diminution de l'exposition aux pénicillines A pour différents E_K [Scénario B, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]	114
Figure 85 : Nombre de traitements pénicillines A économisé en fonction de r [Scénario B, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]	115
Figure 86 : Exposition aux Pénicillines A pour différents OR_I et P_{Di_ct} [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]	116
Figure 87 : Diminution de l'exposition aux Pénicillines A (en %) [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]	116
Figure 88 : Nombre de traitements pénicillines A économisé en fonction de r [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]	117
Figure 89 : Exposition aux Pénicilline A en fonction de r [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60)]	118
Figure 90 : Diminution de l'exposition aux Pénicillines A (en %) [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60)]	118
Figure 91 : Nombre de traitements pénicillines A économisé en fonction de r [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60)]	119
Figure 92 : Exposition aux antibiotiques totaux et pénicillines A en fonction de r pour le scénario 2 H [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	120

Figure 93 : Diminution de l'exposition aux Pénicillines A et de la prévalence d'HC par rapport à une absence de traitement pour le scénario 2H (en %) [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	120
Figure 94 : Exposition aux Pénicillines A pour différentes E_K [Scénario B, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	121
Figure 95 : Diminution de l'exposition aux Pénicillines A (en %) [Scénario B, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	121
Figure 96 : Nombre de traitement pénicillines A économisé en fonction de r [Scénario B, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	122
Figure 97 : Exposition aux Pénicillines A pour différents OR_I et P_{Di_ct} [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	123
Figure 98 : Diminution de l'exposition aux Pénicillines A (en %) [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	123
Figure 99 : Nombre de traitements pénicillines A économisé en fonction de r [$E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]	124
Figure 100 : Exposition aux Pénicillines A pour différentes valeurs de c [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62)]	124
Figure 101 : Diminution de l'exposition aux Pénicillines A (en %) [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62)]	125
Figure 102 : Nombre de traitements pénicillines A économisé en fonction de r [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN (1.50 ; 0.62)]	126
Figure 103 : Exposition aux antibiotiques totaux et aux céphalosporines avec $d = N(0.1; 0.03)$ [Scénario B, $E_K = 0.66$, ORrisque = LN(0.76 ; 0.60), $c = d$]	126

Liste des tableaux

Tableau 1 : Troubles sanitaires consécutifs à une cétose (Raboisson, 2014).....	22
Tableau 2 : rapport d'études sur l'efficacité du monensin	31
Tableau 3 : Calculs des valeurs de P_Ket_PopNonARisque	33
Tableau 4 : Synthèse des paramètres des scénarios 1 et 2	34
Tableau 5 : OR et prévalences des composantes pour le scénario B	37
Tableau 6 : OR et prévalences des composantes pour le scénario Bmax	37
Tableau 7 : OR et prévalences des composantes pour le scénario Bmin	38
Tableau 8 : Quantité de milligrammes d'antibiotiques par voie et par famille d'antibiotiques	39
Tableau 9 : Coefficients de pondérations pour chaque pathologie	39
Tableau 10 : Synthèse des paramètres des scénarios 1l, 1h, 2l et 2h	40
Tableau 11 : Points de rupture pour différentes E_K [$C_{u_Ket} = 257$ €, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$]	47
Tableau 12 : Points de rupture en fonction de C_{u_Ket} [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$].....	53
Tableau 13 : Points de rupture en fonction de C_{u_Ket} [$C_{u8ket} = 257$ €, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$].....	55
Tableau 14 : Points de ruptures pour différents E_K [$C_{u_Ket} = 257$ €, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]	63
Tableau 15 : Points de ruptures pour différents C_{u_Ket} [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]	66
Tableau 16 : Données brutes issues des études intégrées dans la méta-analyse	104

Liste des abréviations

AGNE : Acide gras non estérifié

AcCOA : Acétylcoenzyme A

AOA : Acide oxalo-acétique

BHBA : Béta-hydroxybutyrate

CC : Corps cétoniques

CK : Cétose clinique

CM : Mammite clinique

Coef_R : Coefficient de réduction

Coef : Coefficient

C_u_Ket : Coût unitaire d'une cétose

C_u_trt : Coût unitaire d'un traitement au Kexxtone®

DHS : Dihydrostreptomycine

E_K : Efficacité du traitement préventif Kexxtone®

HC : Hypercétonémie

JEL : Jours en lait

Lame : Boiterie

LN (i,j) : Loi lognormale de moyenne i et d'écart-type j

MET : Métrite

mg_Kexx : La quantité de monensin délivrée par un bolus de Kexxtone®, en milligrammes

mg_i : La quantité, en milligrammes d'antibiotiques, nécessaire pour traiter le trouble i

Nb_trt : Nombre de traitements préventifs Kexxtone®

NEC : Note d'état corporel

N (i,j) : Loi normale de moyenne i et d'écart-type j

OR_i : *Odds-ratio* du trouble i

ORrisque : *Odds-ratio* du risque de développer une cétose

P_{Di_ct} : Prévalence du trouble i dans une population sans cétose

P_{Di_Ket} : Prévalence du trouble i dans une population avec cétose

PVD : Endométrite clinique

P_Ket : Prévalence de cétose dans un troupeau

RP : Rétention Placentaire

SCE : Endométrite subclinique

Val_Net : valeur nette associée à la gestion d'une cétose subclinique

Introduction

La France compte environ 3,7 millions de vaches laitières, soit le deuxième rang européen, derrière l'Allemagne en matière de cheptels et de production. La production laitière française représente respectivement 18 % et 4 % de la production européenne et mondiale. La balance commerciale des produits laitiers est excédentaire de 3,8 milliards d'euros en 2012 (*Chambres d'agriculture* n° 1021 – mars 2013).

Le revenu des éleveurs était longtemps stable, autour de 20 000 euros net imposable, mais est maintenant devenu volatil depuis 2006. Ce revenu est moindre par rapport aux principaux concurrents européens où la moyenne s'élève autour de 40 000 euros net imposable (rapport d'information n° 1237 de l'Assemblée nationale, 2013).

Les systèmes de production restent toutefois très diversifiés. Sur environ 100 000 exploitations avec atelier laitier, seules 48 000 sont spécialisées. Les quotas laitiers représentent un des éléments structurels majeurs de la filière au cours des dernières décennies. Instaurés en 1984 pour faire face à la surproduction laitière, ces droits à produire liés au sol et fixés en France par exploitation, ont limité les mouvements de production et donc d'animaux entre départements, contribuant à la stabilisation de la production, et au maintien de la production dans certaines zones sans avantages comparatifs particuliers (rapport d'information n° 1237 de l'Assemblée nationale, 2013). Les zones de montagne ont par exemple bénéficié de cette stabilisation territoriale de la production, bien que d'autres modes de soutien, parfois plus directs, soient présents (par exemple, l'indemnité compensatoire de handicap naturel (ICHN)).

Si les quotas ont limité les déplacements interdépartementaux de production, ils n'ont que peu influencé l'agrandissement des ateliers, du moins en France. L'agrandissement des exploitations est important. Par exemple, entre 2000 et 2011, le nombre d'exploitations laitières est passé de 71 000 à 47 000 et le nombre moyen de vaches laitières de 38 à 52 (Agreste). La taille moyenne reste cependant en deçà de celle des voisins européens, en raison des fortes contraintes environnementales et des politiques dominantes en France (INRA – AGROSUP 2010). Le cheptel laitier est en constante diminution, par exemple de 13 % entre 2000 et 2011. La hausse de la production laitière par vache permet cependant de maintenir la production.

Les exploitations laitières ont réalisé un effort d'investissement continu ces dix dernières années, notamment dans le matériel et les bâtiments d'élevage. Ces investissements ont entraîné une nette progression du taux d'endettement et des annuités. Ceci entraîne une nécessité de remboursement qui, dans un contexte de plus en plus volatil, fragilise les trésoreries, au point d'entraîner l'arrêt de certaines exploitations (*Chambres d'agriculture* n° 1021 – mars 2013).

1. Un contexte d'élevage changeant

Le contexte économique de la production laitière a beaucoup évolué au cours des dernières années.

D'une part, la levée progressive des quotas laitiers et de manière plus générale la libéralisation des contraintes de marché et les modifications des modes de soutien aux productions (dont le découplage des aides de la politique agricole commune des productions) ont conduit à une déstabilisation forte des filières et des acteurs du monde laitier.

D'autre part, la volatilité des prix des intrants et des extrants conduit à des situations très contrastées auxquelles les éleveurs bovins sont peu habitués. La spécialisation des productions, la diminution des stocks mondiaux depuis les années 2000 et les événements climatiques entraînent des variations marquées de prix sur le marché mondial. Par exemple, en 2010, une canicule a frappé plusieurs États producteurs et le Canada a connu d'importantes inondations. Ceci a entraîné la plus forte hausse des cours des céréales depuis 1973. La tonne de blé est ainsi passée à 223,50 euros (cotation Euronext) début août 2010 contre 130 euros seulement début juillet, soit une hausse de 71 % en un mois. Des mesures protectionnistes (limitation et arrêt d'exportation) peuvent accentuer les variations de prix des produits. Par exemple, la suspension des exportations de céréales par la Russie la seconde moitié de 2010 a entraîné une grande modification des cours du marché céréalier. La spéculation sur ces variations de prix les entretient ou amplifie.

Le secteur laitier est caractérisé par une forte rigidité de la demande, avec une faible variation des prix au consommateur. La forte rigidité de l'offre à court terme est directement liée au cycle de production. Il en résulte une faible répercussion du prix des intrants sur ceux des produits. Le prix du produit lait peut aussi varier de manière indépendante des intrants de l'exploitation. Ainsi, le prix du lait en 2012 se situe dans une moyenne haute par rapport aux

prix des dix dernières années. La production agricole est dispersée face aux quelques transformateurs et distributeurs, entraînant une faible transmission des variations de prix le long de la filière. De plus, « c'est la nature même du lait, produit périssable et non stockable qui fragilise la position de l'éleveur dans la chaîne de la filière » (Association des producteurs de lait indépendants (APLI)).

La réduction des coûts de production peut ainsi être l'un des éléments clés permettant aux éleveurs laitiers de rééquilibrer les bilans économiques de l'atelier et de bénéficier de ce fait d'une plus grande marge. Et cela malgré le peu de répercussions qu'a sur les prix au consommateur la hausse du prix de l'alimentation animale.

Ces modifications conduisent à s'interroger sur les stratégies de gestion des ateliers de production en contexte incertain dans une vision globale et à moyen terme. C'est dans ce contexte que des outils en économie de la santé animale sont nécessaires, afin d'aider la gestion technico-économique des ateliers et d'orienter les prises de décision en élevage, pour une gestion économiquement raisonnée.

La production de lait de la vache laitière est un processus complexe, multidépendant, en relation avec une certaine intensité du métabolisme de la vache et un potentiel génétique croissant. La majeure partie de la morbidité de la vache laitière est rencontrée en début de production, période à haut risque. De même, 33 % et 50 % de la mortalité des vaches laitières sont rencontrés entre les 30 et 100 premiers jours en lait (Raboisson, 2011). La cétose subclinique représente aujourd'hui l'entité pathologique dominante de la vache en début de lactation, évaluer son impact économique est d'un intérêt majeur.

2. La cétose subclinique, une pathologie majeure en système laitier

2.1. Définitions et épidémiologie

La cétose subclinique est une maladie métabolique qui se traduit par une augmentation des corps cétoniques (acétone, acéto-acétate et β -hydroxybutyrate [BHBA]) dans le sang, sans signe clinique associé (Andersson, 1988). Le seuil généralement retenu est une valeur de BHBA sanguin $\geq 1,2$ ou $1,4$ mmol/l, dans les 15 jours *post-partum* (Duffield, 2009 ; Suthar, 2013).

La cétose subclinique est l'une des maladies les plus fréquentes chez la vache laitière, et son incidence ne cesserait d'augmenter (McArt, 2012 ; Suthar, 2013). L'incidence lactationnelle de l'hypercétonémie varie de quelques pourcent à près de 50 % (Leblanc, 2005 ; Duffield, 2009 ; Chapinal, 2011 ; Seifi, 2011 ; McArt 2012 ; Suthar, 2013) avec de très larges divergences entre essais et entre troupeaux. En France, un rapport récent rapporte une prévalence de 25 % (Philippe, 2012). La plupart des essais basés sur un prélèvement unique, sur un prélèvement *ante* ou sur un prélèvement *post-partum* par vache sous-estiment probablement l'incidence réelle de ce trouble métabolique. Par exemple, avec six détections entre 3 et 16 jours en lait (JEL), l'incidence de cétose subclinique (P-[BHBA] = 1,2 à 2,9 mmol/l) rapportée était de 43 %, avec une durée moyenne de 5 jours pour atteindre P-[BHBA] < 1,2 M après détection de P-[BHBA] ≥ 1,2 mmol/l (McArt, 2012). Généralement, des incidences lactationnelles de 40 à 60 % sont observées lors de tests répétés (McArt, 2012).

La période la plus à risque correspond au début de la lactation, notamment pendant les deux premiers mois et surtout lors des deux premières semaines (Duffield, 1997). La fin de gestation représente également une période à risque. Le test retenu est alors soit les BHBA sanguins soit les AGNE sanguins. L'augmentation plus précoce des AGNE sanguins en fait un test diagnostique intéressant en période *pre-partum* (Oetzel, 2004 ; Opsina, 2010a).

Les élevages avec système de production intensif sont particulièrement à risque, en raison de la forte production de lait en début de lactation. Cependant, des prévalences élevées de cétose subclinique sont aussi observées dans des élevages à production modérée lors de pratiques alimentaires non adaptées.

2.2. Mécanismes physiopathologiques

En fin de gestation, les modifications hormonales conduisent à une diminution de la quantité de matière sèche ingérée (MSI). Après le vêlage les besoins énergétiques sont accrus. Cela conduit à un déficit énergétique accentué après le vêlage par la mise en place de la production de lait. Une lipomobilisation est alors possible.

Le foie via la néoglucogénèse va activer la production du glucose mais aussi de corps cétoniques à partir des réserves lipidiques (figure 1).

L'hydrolyse des triglycérides va libérer du glycérol et des acides gras non estérifiés (AGNE). Les AGNE vont pouvoir être directement utilisés comme substrat par la mamelle. Cependant tous les tissus ne peuvent pas utiliser les AGNE. Ils vont alors être transformés dans le foie :

- la β -oxydation des AGNE va donner de l'acétylcoenzyme A (AcCoA). En temps normal l'AcCoA est intégrée dans le cycle de Krebs via l'acide oxalo-acétique (AOA) pour former de l'ATP (énergie). Cependant lors de cétose l'AOA est en déficit et ne permet pas à l'AcCoA d'intégrer le cycle de Krebs. Il y a alors exportation de l'AcCoA sous forme de corps cétoniques (CC) qui de par leur importante production vont s'accumuler dans le sang ;
- les AGNE peuvent également être estérifiés en triglycérides conduisant à une surcharge hépatique (stéatose).

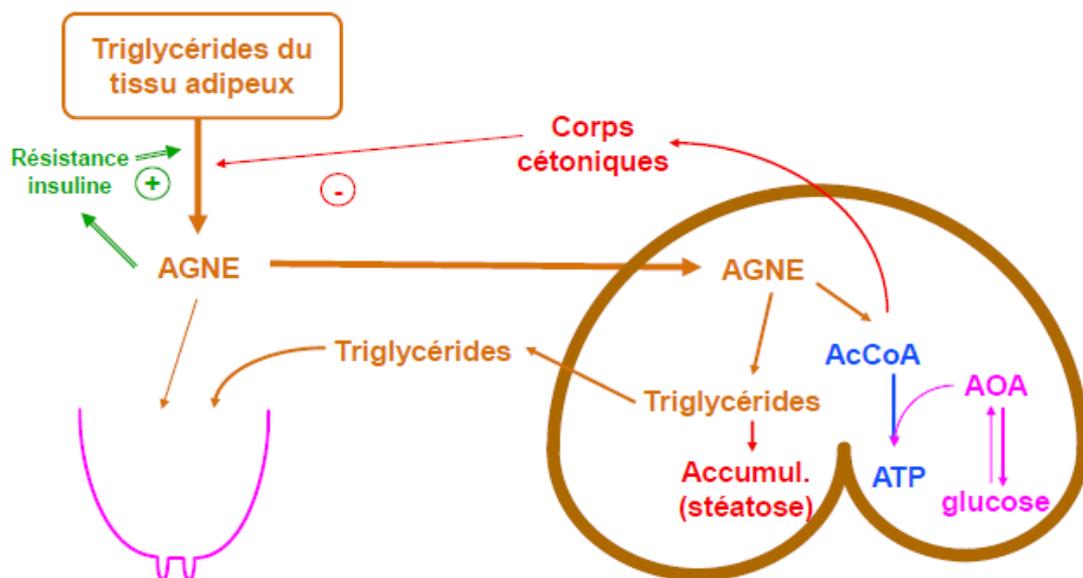


Figure 1 : Mécanismes de la stéato-cétose (Enjalbert-2014)

Une accumulation de corps cétoniques dans le sang conduit à un état pathologique de cétose. Elle peut être clinique avec entre autres manifestations des signes nerveux, ou bien subclinique, sans signes cliniques mais pouvant causer de nombreux dysfonctionnements dans l'organisme avec de multiples conséquences en ce qui concerne la production.

Dans un certain nombre de cas, en particulier chez les vaches grasses en début de lactation, la lipolyse des triglycérides du tissu adipeux a lieu en l'absence d'hypoglycémie, les AGNE du foie ne sont pas transformés en AcCOA mais estérifiés en triglycérides conduisant à une accumulation de triglycérides dans le foie et donc à une surcharge hépatique (cétose de type 2).

2.1. Conséquences zootechniques

L'accumulation sévère de CC provoque une cétose clinique. Celle-ci se traduit par une chute de production laitière, un amaigrissement marqué, un appétit capricieux avec refus préférentiel des concentrés, une haleine dite de « pomme reinette », potentiellement une alternance de diarrhée et de constipation, un isolement du reste du troupeau voire des troubles nerveux (démarche ébrieuse, salivation, animal inquiet).

La cétose subclinique liée à une augmentation modérée des corps cétoniques n'est pas accompagnée de signes cliniques, mais est associée à une augmentation du risque de maladies et de troubles *péri-partum*, dont une partie serait consécutive à une diminution des défenses immunitaires.

La présence de cétose subclinique ou d'hypercétonémie augmente le risque de divers troubles, tels que démontrés dans une autre analyse (Raboison, 2014) :

	Unité	Valeur moyenne corrigée [IC95%] (sd)
Déplacement de caillette à gauche	RR	3.3 [2.6-4.3]
Déplacement de caillette à droite	RR	1.44 [0-3.42]
Cétose clinique	RR	5.4 [3.2-8.8]
Réforme précoce (60JEL)	RR	1.9 [1.6-2.3]
Métrite puerpérale	RR	1.8 [1.5-2.0]
Rétention placentaire	RR	1.5 [1.2-1.9]
Endométrite subclinique	RR	1.4 [1.1-2.0]
Endométrite clinique	RR	2.3 [0.9-3.6]
Mammite clinique	RR	1.6 [1.2-2.1]
Augmentation des CCS X2	RR	1.4 [1.3-1.6]
Boiterie	RR	2.0 [1.6-2.5]
Production laitière (lactation en cours)	Litres	-251 (73) / -112 (89)
Réussite IA1	RR	0.67 [0.53-0.83]
Rallongement IVV	Jours	21

Tableau 1 : Troubles sanitaires consécutifs à une cétose (Raboison, 2014)

2.2. Coût de la cétose

Le coût total d'une cétose a été évalué précédemment (Khenifar, 2014 ; Raboisson, 2015 ; SVEPM ; Raboisson, 2015). Le coût est la somme de différents contributeurs, chaque contributeur étant une maladie ou une baisse de production influencée par la cétose. Le coût total de chaque contributeur a été calculé à partir de la prévalence du contributeur dans la population sans cétose, du risque relatif (ou *odds-ratio*) de contributeur associé à la cétose lorsqu'elle est présente et du coût unitaire de ce contributeur. Plusieurs scénarios ont été proposés. Le coût unitaire de cétose selon le scénario le plus probable est donc de 257 € [IP95% = 72-442 €] et les deux extrêmes de coût sont 177 € [IP95% = 17-338 €] et 434 € [IP95% = 192-676 €].

3. Le Kexxtone® : bolus de monensin

Le monensin est un antimicrobien de la famille des ionophores isolé à partir d'un champignon *Streptomyces cinnamonensis*. C'est un polyether formé de trois cycles éthers à cinq carbones et de deux à six carbones, avec deux groupes hydroxyles terminaux et un groupe acide carboxylique à l'autre extrémité (figure 2).

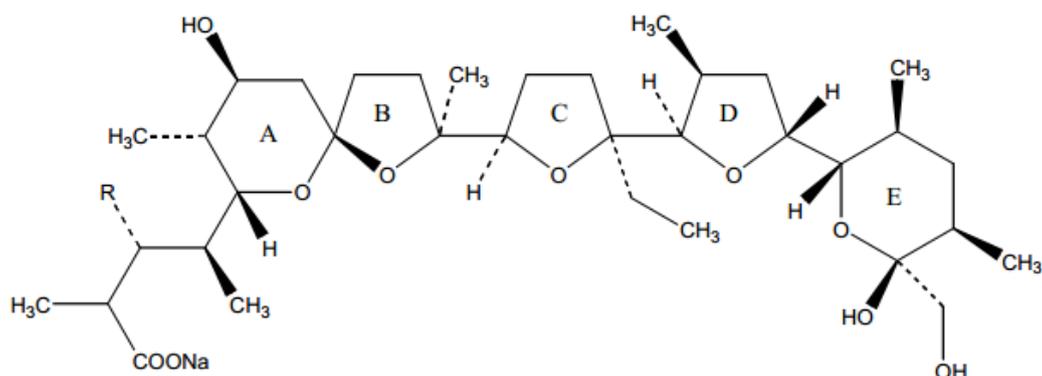


Figure 2 : structure du monensin

Cette structure leur permet de transporter des ions de petite taille à travers les membranes lipidiques. Les ions transportés sont uniquement des cations, principalement le sodium, avec

qui le monensin forme un complexe. Les ions sodium vont alors être transportés à travers la membrane. Un déséquilibre ionique va alors être créé ce qui va alors fragiliser et tuer la bactérie.

Le monensin est utilisé pour lutter contre la coccidiose chez le poulet, mais aussi en tant qu'additif alimentaire chez la vache laitière dans certains pays.

Kexxtone® est bolus intra-ruminal distribué par Elanco, destiné à réduire le risque de cétose. Ce bolus doit être administré à des vaches à risque de développer une cétose, pesant plus de 300 kg, 3 à 4 semaines avant vêlage. Le monensin va agir sur les bactéries gram+ du rumen, car celles-ci ont la paroi moins épaisse et moins étanche aux ionophores que les bactéries gram-. La flore du rumen est constituée entre autres :

- de bactéries cellulolytiques qui dégradent la cellulose et produisent majoritairement de l'acétate (C2). Ces bactéries seront donc en nombre important lorsque la ration est riche en fourrage ;
- de bactéries amylolytiques qui produisent du propionate (C3). La production de propionate est augmentée lorsque la ration est riche en concentrés.

L'action du monensin consiste en une diminution du nombre de bactéries productrices d'acétate et de butyrate au profit d'une augmentation des bactéries productrices de propionate. Le propionate étant un précurseur de la néoglucogénèse, le monensin permettra de réduire le déficit énergétique autour du *péri-partum*. Le bolus intra-ruminal permet une action durable dans le temps puisque 335 mg de monensin seront libérés par jour pendant 95 jours.

Kexxtone® est un traitement préventif. Seules les vaches à risque de développer une cétose doivent être traitées.

L'objectif de ce travail est de définir les situations où l'utilisation du Kexxtone® est rentable et de définir la baisse d'antibiotique curatif permise par l'utilisation préventive du Kexxtone®.

PARTIE 1 : MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Modélisation économique

1.1. Définitions

Kexxtone® étant indiqué pour les vaches à risque de développer une cétose, le premier objectif de ce travail est de définir son intérêt économique.

Deux populations de vaches sont considérées au sein d'un troupeau (figure 3) :

- les vaches à risque de développer une cétose (notées R+)
- les vaches non à risque de développer une cétose (notées R-)

Un des rôles de l'éleveur sera de déterminer les vaches à risque afin de pouvoir les traiter de manière préventive (administration de Kexxtone®).

La capacité de l'éleveur à identifier les animaux réellement à risque pourrait être suboptimale, les populations T+ et T- sont définies pour les deux populations R+ et R-.

- la population de vaches que l'éleveur va considérer comme à risque et qu'il va donc traiter est notée T+ ;
- la population de vaches que l'éleveur va considérer comme non à risque et qu'il ne va donc pas traiter est notée T- ;

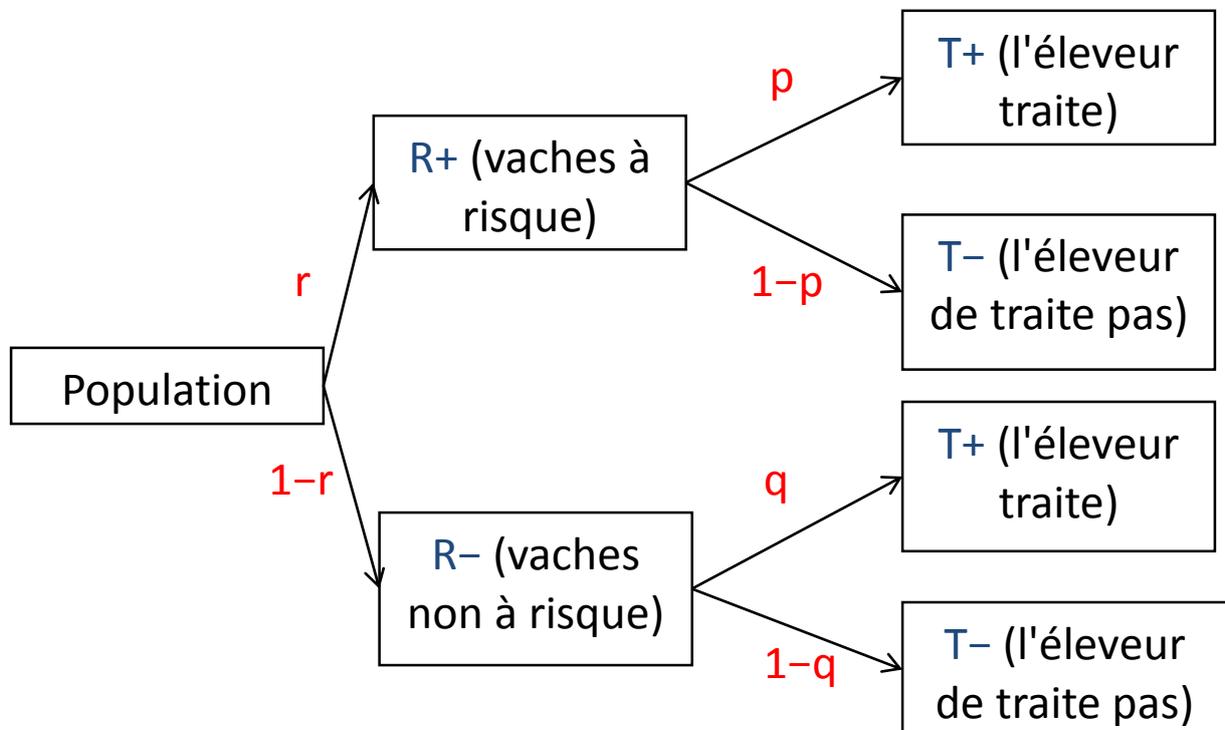


Figure 3 : Schéma conceptuel

En notant :

- **r**, la probabilité d'avoir une vache à risque (de développer une cétose) ;
- **p**, la probabilité que l'éleveur traite préventivement une vache sachant que c'est une vache à risque (de développer une cétose) ;
- **q**, la probabilité que l'éleveur traite préventivement une vache sachant qu'elle n'est pas à risque (de développer une cétose).

Il est possible de déterminer (figure 3) :

- la probabilité que l'éleveur traite une vache à risque : rp ;
- la probabilité que l'éleveur ne traite pas une vache à risque : $r \times (1-p)$;
- la probabilité que l'éleveur traite une vache non à risque : $(1-r) \times q$;
- la probabilité que l'éleveur ne traite pas une vache non à risque : $(1-r) \times (1-q)$.

Les vaches sont considérées comme susceptibles de développer une cétose pour les quatre sous-populations définies en figure 3 (à risque ou non, traitées en préventif ou non) avec une probabilité variable. Sont ainsi notées (figure 4) :

- **d**, la probabilité qu'une vache développe une cétose sachant qu'elle n'a pas eu de traitement et qu'elle n'est pas à risque (risque « naturel » minimal) ;
- **c**, la probabilité qu'une vache développe une cétose sachant qu'elle a eu un traitement et qu'elle n'est pas à risque ;
- **b**, la probabilité qu'une vache développe une cétose sachant qu'elle n'a pas eu de traitement et qu'elle est à risque ;
- **a**, la probabilité qu'une vache développe une cétose sachant qu'elle a eu un traitement et qu'elle est à risque.

b et **d** peuvent être liées par l'équation 1 :

$$b = d \times OR_{risque} \text{ (Équation 1)}$$

Avec **OR_{risque}** l'*odds-ratio* de développer une cétose quand c'est une vache à risque

$$a = b \times Coef_R \text{ (Équation 2)}$$

Avec **Coef_R** le coefficient de réduction de cétose s'il y a eu un traitement préventif.

a et **d** peuvent être liées par l'équation 3 à partir des équations 1 et 2.

$$a = d \times OR_{risque} \times Coef_R \text{ (Équation 3)}$$

Coef_R est défini par l'équation 4 :

$$Coef_R = 1 - E_K \text{ (Équation 4)}$$

Avec **E_K** l'efficacité du traitement au Kexxtone®.

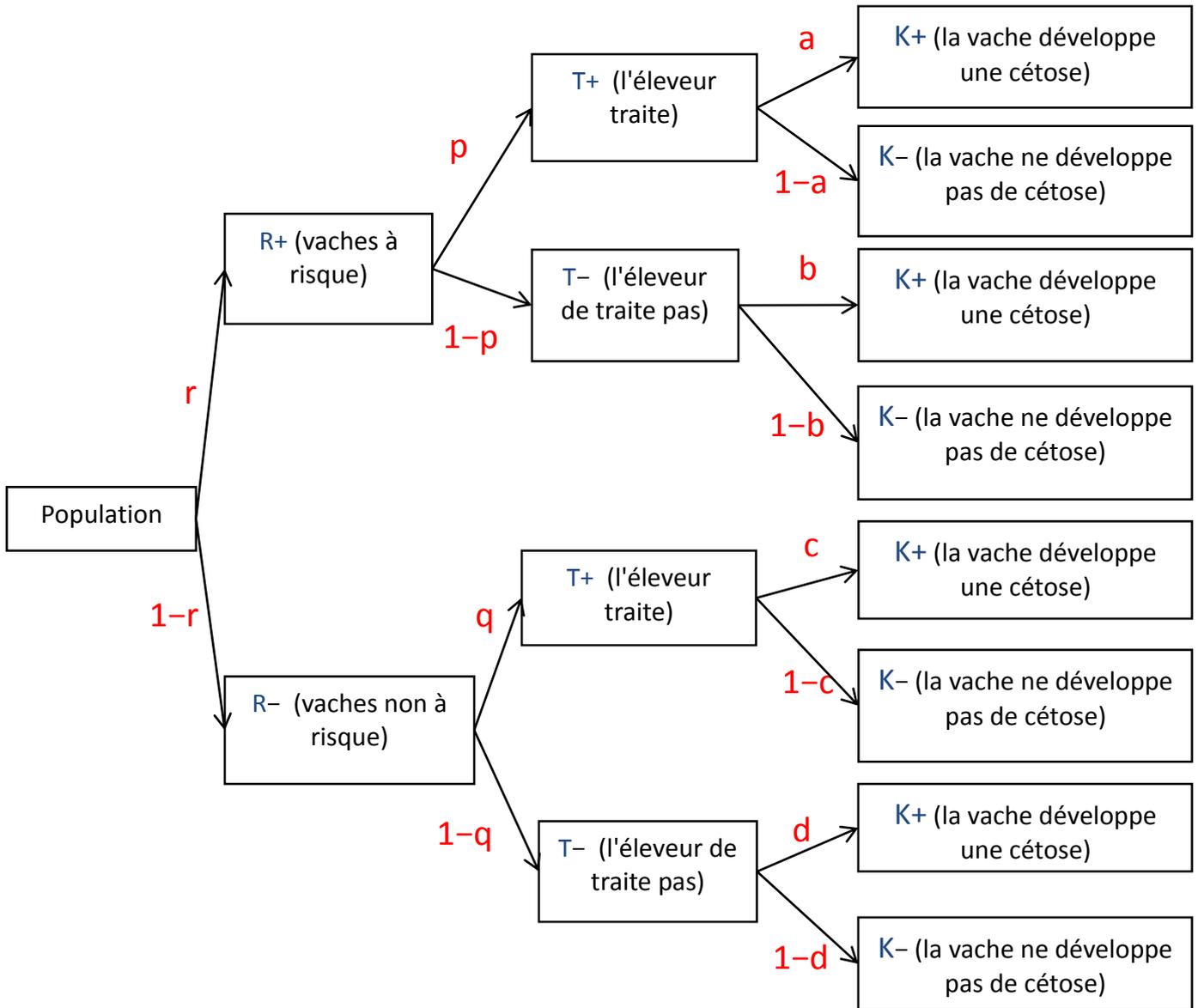


Figure 4 : Schéma conceptuel du modèle économique

La prévalence totale de cétose dans un troupeau (P_{Ket}) peut être déterminée à partir de la figure 4 :

$$P_{Ket} = rpa + r(1-p)b + (1-r)qc + (1-r)(1-q)d \text{ (Équation 5)}$$

Le nombre de traitements préventifs avec Kexxtone® (Nb_{trt}) dans un troupeau est aussi déterminé à partir de la figure 4 :

$$Nb_{trt} = rp + (1-r)q \text{ (Équation 6)}$$

1.2. Notion de ciblage

Le ciblage définit la qualité de l'éleveur à traiter uniquement les vaches **qui sont réellement** à risque et donc à traiter (éq. 7). Le ciblage reflète donc la capacité de l'éleveur à détecter une vache à risque.

$$Cib = rp + (1-r) \times (1-q) \text{ (Équation 7)}$$

On obtient un ciblage parfait ($Cib = 1$) pour une valeur de $p = 1$ et $q = 0$ (toutes les vaches à risque traitées et les vaches non à risque non traitées). ($Cib = 0$ si $p = 0$ et $q = 1$).

1.3. Coût total de la cétose subclinique

La variable expliquée du modèle est la valeur nette (Val_{Net}) associée à la gestion de la cétose subclinique, pour un élevage. Elle regroupe le coût total de la cétose subclinique ($Coût_{ket}$) et du coût total des traitements préventifs ($Coût_{trt}$).

$$Val_{Net} = Coût_{ket} + Coût_{trt} \text{ (Équation 8)}$$

Avec $Coût_{trt} = Nb_{trt} \times C_{u_{trt}}$ (Équation 9)

$$Coût_{ket} = P_{Ket} \times C_{u_{Ket}} \text{ (Équation 10)}$$

$C_{u_{trt}}$ est le coût d'un traitement au Kexxtone® et $C_{u_{Ket}}$ est le coût unitaire d'une cétose.

1.4. Paramètres du modèle

1.4.1. Coût unitaire de la cétose (C_u_Ket)

Trois coûts unitaires sont retenus (Khenifar, 2014 ; Raboisson, 2015 ; SVEPM ; Raboisson, 2015) :

- 177 € (loi normale : 177.4 ; 81.9) ;
- 257 € (loi normale : 257.4 ; 94.3), situation la plus plausible ;
- 434 € (loi normale : 434.4 ; 123.5).

1.4.2. Risque relatif de développer une cétose subclinique (OR_{risque})

Le risque de développer une cétose chez ces vaches a été déterminé grâce à une méta-analyse. Les deux critères avec des données disponibles dans la littérature (et donc retenus ici) sont la parité et les notes d'état corporel (NEC) élevés. Les autres facteurs de risque connus et rapportés (saisonnalité, effet troupeau, naissance gémellaire, alimentation) n'ont pas été retenus car non pertinents dans cette étude (effet troupeau, saison) ou non quantifiés. Même si beaucoup d'études soutiennent que les vaches multipares ou à NEC élevée ont des risques accrus de développer une cétose, peu d'entre elles ont quantifié ce risque relatif.

Les études incluses dans la méta-analyse sont reportées en annexe 1. La méta-régression portant sur la parité inclut 12 modèles originaux, dont une partie est ajustée sur la NEC. La méta-régression avec effet aléatoire publication montre un OR de 2.22 [IC95% = 1.74-2.78] pour toutes les parités comparées aux parités 1 (pas de modérateur) et de 2.79 [IC95% = 1.87-4.10] pour les parités 3 comparées aux parités 2 (modérateur = parité 2 ou ≥ 3). La méta-régression portant sur la parité inclut six modèles originaux, dont tous sont ajustés sur la parité. La méta-régression avec effet aléatoire publication montre un OR de 1.27 [IC95% = 0.92-1.77] pour les NEC > 3 comparées aux NEC < 3 (pas de modérateur) et de 1.63 [IC95% = 1.04-2.56] pour les NEC > 4 comparées aux NEC < 3 (modérateur = NEC < 3, 3-4 ou ≥ 4).

Au final, les résultats de la méta-analyse retenus sont un risque pour une vache multipare de développer une cétose 2.79 fois plus élevé par rapport à une primipare et un risque pour une vache à NEC élevée 1.63 fois plus élevé.

Une seule étude (McArt, 2013) met en relation la parité et les NEC, avec des OR élevés pour les vaches multipares et avec NEC élevées comparées aux primipares et NEC normales. Dans cette étude l'OR est de 2.2 pour les vaches multipares et à NEC élevée, cependant cette

interaction n'est plus significative lorsque la détection de cétose repose sur plusieurs tests BHBA positifs, et non un seul test positif. Ces éléments suggèrent donc de ne pas considérer d'interaction entre la parité et la NEC, même si une interaction reste suspectée. Comme précisé précédemment, les modèles des méta-régressions ne sont que pour partie ajustés sur les variables NEC (pour parité) ou parité (pour NEC).

Même si une naissance gémellaire est rapportée comme un facteur de risque de développer une cétose, peu d'études épidémiologiques l'incluent comme variable ou mettent en évidence une association significative. Par exemple les naissances gémellaires ne sont pas significativement associées au risque de cétose quand elles sont incluses dans le modèle impliquant la parité et la NEC (McArt, 2013).

L'objectif de cette étude est d'aider à la prise de décision en élevage. Pour ne pas multiplier les situations et à la lumière des résultats de la méta-analyse (tableau 3), le risque relatif (ou *Odds-ratio*) est défini comme suivant. Un premier scénario est basé sur les résultats de la méta-analyse et sur les deux principaux critères permettant de classer une vache comme à risque : la parité et la NEC. À partir de ces deux critères le risque relatif est estimé selon la loi lognormale : LN (0.76 ; 0.60), correspondant au RR si une vache est multipare ou à NEC élevée (convenu comme effet moyen). Dans le second scénario, les possibles interactions décrites mais non incluses précédemment (naissance gémellaire, effet troupeau, saisonnalité, alimentation) ont été intégrées. Le RR du scénario 2 est alors fixé 4.5, ce qui correspond au plus grand RR décrit dans la littérature, mais aussi à approximativement l'addition des RR pour une vache grasse et une multipare. Ce second scénario est donc intégré dans la modélisation à travers une loi lognormale : LN (1.50 ; 0.62).

1.4.3. Efficacité du traitement au monensin (E)

L'efficacité du monensin pour réduire le risque de cétose chez les vaches à risque est résumée dans le tableau 2.

À partir de ces études, trois efficacités de traitement sont retenues ($E_K = 0.45$, 0.66 ou 0.85). $E_K = 0.66$ correspond à la valeur la plus probable, $E_K = 0.45$ et $E_K = 0.85$ aux deux extrêmes d'efficacité rencontrés dans la littérature.

Coeff_R ¹	Efficacité du monensin (E _K)	Bolus/AMM	Donnée brute	Référence
0.45	0.55	Oui/oui	Essai AMM, prévalence cumulée d'HC = 11.5 vs 25.6 %	CVMP, 2012
0.34	0.66	Oui/oui	Essai AMM, prévalence d'HC = 11.5 vs 25.6 (LSM)	CVMP, 2012
0.34	0.66	Oui/oui	Essai AMM, prévalence cumulée d'HC = 6.2% vs 18.3 %	CVMP, 2012
0.27	0.63	Oui/oui	Essai AMM, prévalence d'HC = 3.3% vs 12.3 % (LSM)	CVMP, 2012
0.26	0.74	Oui/oui	Essai AMM, Prélèvement 2 pp, seuil BHBA = 1.0 mM ; prévalence d'HC = 8.2% vs 32.1 %,	CVMP, 2012
0.15	0.85	Oui/oui	Essai AMM, Prélèvement 2 pp, seuil BHBA = 1.4 mM ; prévalence d'HC = 3.0% vs 19.6 %	CVMP, 2012
0.46	0.54	Oui/non	Essai terrain, calcul sur prévalence HC	Duffield 1998 b
0.80	0.20	Non/non	Essai terrain, calcul sur BHBA moyens	Duffield 1998 a
0.55	0.45	?	Essai terrain, calcul sur BHBA moyens	Sauer 1989
0.55	0.45	Oui/non	Essai terrain, calcul sur BHBA moyens	Thomas 1993

Tableau 2 : rapport d'études sur l'efficacité du monensin

1 : Coefficient de réduction de la prévalence de la cétose subclinique, d'après les données brutes des colonnes suivantes ; LSM = *Least Square Mean*

1.4.4. Valeur du paramètre c

Par défaut, le traitement d'une vache non à risque ne conduit pas à une diminution de cétose subclinique, le traitement étant considéré comme efficace seulement sur les vaches à risque. Aussi, $c = d$. Dans ce cas-là, la prévalence ne dépendra plus que de p et non de q :

$$\begin{aligned} \text{Prévalence} &= a \times r \times p + b \times r \times (1-p) + c \times q \times (1-r) + d \times (1-r) \times (1-q) = arp + br(1-p) + dq - dqr + d - dq - \\ &dr + dqr = \mathbf{arp + br(1-p) + d(1-r) = r(a-b)p + r(b-d) - d} \end{aligned}$$

Un autre scénario sera testé, avec une efficacité réduite ($c = d \times (1 - E_K/2)$) du Kexxtone® si le traitement est réalisé sur des vaches non à risque.

1.4.5. Valeur du paramètre d

Le risque de base pour une vache d'avoir une cétose subclinique est défini par le paramètre d. Ce paramètre est particulièrement important car il influence a, b et c. Le pourcentage de vaches développant une cétose sans être soumises aux facteurs de risque et sans avoir été traitées au monensin correspond à la valeur de d. Deux récentes études (Vanholder, 2015 ; McArt 2013) montrent que le pourcentage de vaches non concernées par les facteurs de risque de cétose se situerait entre 30 et 40 %. La prévalence totale de cétose dans ces deux publications se situe entre 45 et 50 %, ce qui suggère une surestimation de la valeur de d dans ces deux études. En considérant que la prévalence de cétose en Europe se trouve entre 25 et 35 % en utilisant le seuil de 1.4 mmol/l de BHBA plasmatique (Philippe, 2012 ; Berge, 2014), la valeur attendue de d est plus faible. À partir de la prévalence de vache à risque ($P_{ARisque}$), la prévalence de cétose (P_{Ket}) dans une population à risque et non à risque et de l'OR de développer une cétose pour une vache concernée par les facteurs de risque (OR_{risque} de l'éq. 1), la prévalence de cétose chez les vaches non à risque ($P_{Ket_PopNonARisque}$) peut être déterminée et considérée comme le risque de développer une cétose dans un cas de non-exposition aux facteurs de risque (soit d), selon la formule suivante :

$$d = P_{Ket_PopNonARisque} = P_{ARisque} / (P_{Ket} \times OR_{risque} + 1 - P_{ARisque}) \quad (\text{Équation 11})$$

Ces différents cas types modélisés et proposés (tableau 3) montrent que la plupart des valeurs de d se trouvent entre 10 et 20 % (avec quelques cas entre 5 et 25 %) quand les situations les plus vraisemblables en Europe sont considérées. Par conséquent la valeur de d a été fixée selon la loi normale $N(0.15 ; 0.04)$. Un scénario supplémentaire avec $N(0.10 ; 0.03)$ sera proposé.

P_ARisque	P_Ket	P_Ket_PopNonARisque	OR _{risque}
0.2	0.25	0.154	2
0.2	0.3	0.143	2
0.2	0.35	0.133	2
0.2	0.4	0.125	2
0.2	0.45	0.118	2
0.2	0.5	0.111	2
0.1	0.25	0.071	2
0.1	0.3	0.067	2
0.1	0.35	0.063	2
0.1	0.4	0.059	2
0.1	0.45	0.056	2
0.1	0.5	0.053	2
0.3	0.25	0.25	2
0.3	0.3	0.231	2
0.3	0.35	0.214	2
0.3	0.4	0.2	2
0.3	0.45	0.188	2
0.3	0.5	0.176	2
0.2	0.3	0.118	3
0.2	0.35	0.108	3
0.2	0.4	0.1	3
0.2	0.45	0.093	3
0.2	0.5	0.087	3
0.1	0.25	0.061	3
0.1	0.3	0.056	3
0.1	0.35	0.051	3

P_ARisque	P_Ket	P_Ket_PopNonARisque	OR _{risque}
0.1	0.4	0.048	3
0.1	0.45	0.044	3
0.1	0.5	0.042	3
0.3	0.25	0.207	3
0.3	0.3	0.188	3
0.3	0.35	0.171	3
0.3	0.4	0.158	3
0.3	0.45	0.146	3
0.3	0.5	0.136	3
0.2	0.3	0.1	4
0.2	0.35	0.091	4
0.2	0.4	0.083	4
0.2	0.45	0.077	4
0.2	0.5	0.071	4
0.1	0.25	0.053	4
0.1	0.3	0.048	4
0.1	0.35	0.043	4
0.1	0.4	0.04	4
0.1	0.45	0.037	4
0.1	0.5	0.034	4
0.3	0.25	0.176	4
0.3	0.3	0.158	4
0.3	0.35	0.143	4
0.3	0.4	0.13	4
0.3	0.45	0.12	4
0.3	0.5	0.111	4

Tableau 3 : Calculs des valeurs de P_Ket_PopNonARisque

1.4.6. Prix du Kexxtone®

Le prix unitaire de Kexxtone® acheteur (éleveur) a été fixé à 36 € HT, selon une loi $N(36 ; 3)$.

1.4.7. Bilan

À partir de tous ces paramètres, deux scénarios de référence ont été établis, le plus proche de la réalité. Ils seront déclinés en scénarios alternatifs selon les autres paramètres modifiés.

	Scénario 1	Scénario 2
C_u_Ket	257 € $N(257.4 ; 94.3)$	257 € $N(257.4 ; 94.3)$
C_u_trt	36 € $N(36 ; 3)$	36 € $N(36 ; 3)$
OR risque	2.13 $LN(0.76 ; 0.60)$	4.5 $LN(1.50 ; 0.62)$
E _K	0.66	0.66
Valeur de c	d	d
Valeur de d	0.15 $N(0.15 ; 0.04)$	0.15 $N(0.15 ; 0.04)$

Tableau 4 : Synthèse des paramètres des scénarios 1 et 2

2. Modèle d'expositions aux antibiotiques

2.1. Définitions

Chez une vache avec cétose subclinique par rapport à une vache sans cétose subclinique, le risque de développer des maladies ou des troubles *péri-partum* est augmenté. La plupart de ces troubles (tableau 1) nécessitent l'utilisation d'antibiotiques pour les traiter. Parmi ces troubles figurent :

- les déplacements de caillottes (gauche et droite) ;
- des cétooses cliniques ;
- des métrites puerpérales ;
- des rétentions placentaires ;
- des endométrites subcliniques et cliniques ;
- des mammites cliniques ;
- des boiteries.

On définit l'exposition aux antibiotiques pour un trouble **i** comme la quantité en grammes d'antibiotiques nécessaire au traitement de ce trouble **i**. Les antibiotiques utilisés pour ce traitement sont qualifiés de curatifs, alors que les antibiotiques contenus dans le bolus sont qualifiés de préventifs.

2.2. Calculs de l'exposition aux antibiotiques

En présence d'hypercétonémie, les animaux ont un risque supplémentaire de développer la maladie et la prévalence du trouble **i** en présence de cétose subclinique (P_{Di_Ket}) peut être définie :

$$P_{Di_Ket} = P_{Di_ct} \times OR_i \text{ (Équation 12)}$$

Avec OR_i : OR de développer le trouble **i** si cétose subclinique par rapport à l'absence de cétose subclinique et P_{Di_ct} : prévalence du trouble **i** dans la population de vache sans cétose subclinique.

Dans un troupeau donné, l'utilisation d'antibiotiques curatifs (**mg_i**) provient des vaches en cétose subclinique (risque augmenté) et des vaches non en cétose subclinique (risque de base). La quantité d'antibiotiques curatifs pour un trouble *i* est calculée selon l'équation :

$$mg_i = (1 - P_{Ket}) \times P_{Di_{ct}} \times mg_{antibio} + P_{Ket} \times P_{Di_{ct}} \times OR_i \times mg_{antibio}$$

soit

$$mg_i = P_{Di_{ct}} \times mg_{antibio} \times [OR_i \times P_{Ket} + (1 - P_{Ket})] \text{ (Équation 13)}$$

Avec **mg_{antibio}** le nombre de milligrammes d'antibiotiques à administrer pour traiter le trouble *i*.

La consommation totale d'antibiotiques est calculée en sommant l'exposition aux antibiotiques curatifs pour chaque trouble ($\sum_i^M mg_i$) en y additionnant l'exposition au monensin lors du traitement préventif au Kexxtone® :

$$mg_{tot} = \sum_i^M mg_i + mg_{Kexx} \text{ (Équation 14)}$$

Avec **M** le nombre de composantes *i* incluses et **mg_{Kexx}**, la quantité (en mg) de monensin délivrée par le bolus.

2.3. Paramètres du modèle

2.3.1. Odds-ratio (OR_i) et prévalence des composantes (P_{Di_{ct}})

La même calibration que pour le calcul du coût total de la cétose a été retenue (Khenifar, 2014 ; Raboisson, 2015 ; SVMP, 2015).

Le scénario de référence est le scénario B (tableau 5), deux autres scénarios alternatifs sont proposés (tableaux 6 et 7).

Scénario B						
	Odds-ratio			Prévalence		
	Loi de distribution	Moy.	Écart type	Loi de distribution	Moy.	Écart type
Déplacement de caillette à gauche	lognormale	1,20	0,12	normale	2	1
Déplacement de caillette à droite	lognormale	0,53	0,73	normale	0,7	0,33
Cétose clinique	lognormale	1,68	0,26	normale	1,6	0,4
Mérite puerpérale	lognormale	0.56	0.07	normale	8	8
Rétention placentaire	normale	1,6	0,33	normale	8	3
Endométrite subclinique	normale	1,40	0,30	normale	15	6,5
Endométrite clinique	normale	2,30	0,70	normale	5,8	3,3
Mammites cliniques	normale	1,64	0,2	normale	11	6
Boiteries	normale	2	0,4	normale	26	25

Tableau 5 : OR et prévalences des composantes pour le scénario B

Scénario Bmax						
	Odds-ratio			Prévalence		
	Loi de distribution	Moy.	Écart type	Loi de distribution	Moy.	Écart type
Déplacement de caillette à gauche	normale	5.16	3.5	normale	4.1	6
Déplacement de caillette à droite	normale	1.68	1.15	normale	1.4	1.98
Cétose clinique	normale	8.9	7.54	normale	3.6	1
Mérite puerpérale	normale	3.4	4.3	normale	8	8
Rétention placentaire	normale	1,6	0,33	normale	8	3
Endométrite subclinique	normale	1,40	0,30	normale	15	6,5
Endométrite clinique	normale	2,30	0,70	normale	5,8	3,3
Mammites cliniques	normale	1,64	0,2	normale	11	6
Boiteries	normale	2	0,4	normale	26	25

Tableau 6 : OR et prévalences des composantes pour le scénario Bmax

Scénario Bmin						
	Odds-ratio			Prévalence		
	Loi de distribution	Moy.	Écart type	Loi de distribution	Moy.	Écart type
Déplacement de caillette à gauche	lognormale	1,20	0,12	normale	2	1
Déplacement de caillette à droite	lognormale	0,53	0,73	normale	0,7	0,33
Cétose clinique	lognormale	1,68	0,26	normale	1,6	0,4
Mérite puerpérale	lognormale	0,56	0,07	normale	8	8
Rétention placentaire	normale	1,6	0,33	normale	8	3
Endométrite subclinique	normale	1,40	0,30	normale	15	6,5
Endométrite clinique	normale	2,30	0,70	normale	5,8	3,3

Tableau 7 : OR et prévalences des composantes pour le scénario Bmin

2.3.2. Choix des traitements

2.3.2.1. Choix des antibiotiques

Plusieurs familles d'antibiotiques ont été testées. Pour chaque famille un traitement intra-mammaire ainsi qu'un traitement par voie parentérale a été sélectionné. Les antibiotiques ont été choisis pour leurs indications et leurs temps d'attente lait, comme les plus utilisés aujourd'hui dans les élevages laitiers.

– Céphalosporines :

- intra-mammaire : Cobactan LC®, une seringue par quartier pendant trois traites. Temps d'attente viande : 4 jours ; lait : 5 jours. Chaque seringue délivre 75 mg de cefquinome, soit un total de **225 mg** de cefquinome pour un traitement complet,
- voie parentérale : Excenel RTU®. La posologie est de 1 mg/kg de PV pendant 3 à 5 jours. Temps d'attente viande : 8 jours ; lait : 0 jour. Soit pour une vache de 600 kg, **3 000 mg** pour 5 jours de traitement ;

- Pénicilline A (amoxicilline et acide clavulanique) :
 - intra-mammaire : Synulox®, une seringue par quartier pendant trois traites. Temps d'attente viande : 7 jours ; lait : 84 heures. Chaque seringue délivre 200 mg d'amoxicilline et 50 mg d'acide clavulanique, soit un total de **750 mg** pour un traitement complet,
 - voie parentérale : Synulox suspension®. La posologie est de 7 mg d'amoxicilline et 1,75 mg d'acide clavulanique par kg de PV pendant 3 à 5 jours. Temps d'attente viande : 42 jours ; lait : 2 jours. Soit pour une vache de 600 kg, **26 250 mg** pour 5 jours de traitement.

	Céphalosporines	Pénicillines A
Voie intra-mammaire	225 mg	750 mg
Voie parentérale	3 000 mg	26 250 mg

Tableau 8 : Quantité de milligrammes d'antibiotiques par voie et par famille d'antibiotiques

2.3.2.2. Pondération du traitement curatif

En pratique, toutes les pathologies ne sont pas systématiquement traitées par antibiotiques, ainsi une vache avec un déplacement de caillette à droite recevra systématiquement des antibiotiques. Au contraire une endométrite subclinique ne sera que très rarement traitée. Les traitements ont donc été pondérés par des coefficients (tableau 9).

	coefficients
Caillette G	0.9
Caillette D	1
CK	0
MET	0.8
RP	0.5
SCE	0
PVD	0.1
CM	0.8
LAME	0.05

Tableau 9 : Coefficients de pondérations pour chaque pathologie

Les mammites sont simulées comme traitées par voie locale. L'exposition aux antibiotiques n'est pas la même lors d'un traitement local que pour un traitement par voie générale, un scénario exclu l'exposition aux antibiotiques consécutive aux mammites.

2.3.3. Valeur de E_K , c et d

Les efficacités de traitement sélectionnées sont identiques à celles du modèle économique, $E_K = 0.45, 0.66$ et 0.85 .

Dans le scénario principal, le traitement d'une vache non à risque ne conduit pas à une diminution de l'hypercétonémie, le traitement étant considéré comme efficace seulement sur les vaches à risque ($c = d$). Un autre scénario sera testé, avec une efficacité totale réduite ($c = d \times (1 - E_K/2)$) du Kexxtone® si le traitement est réalisé sur des vaches non à risque.

Le paramètre d est identique à celui du modèle économique. Il a été fixé selon la loi normale $N(0.15 ; 0.04)$. Un scénario supplémentaire avec $N(0.10 ; 0.03)$ sera proposé.

2.3.4. Quantité d'antibiotiques préventifs

Kexxtone® délivre 335 mg de monensin par jour pendant 95 jours. Soit un total de 31 825 milligrammes de monensin.

2.3.5. Bilan

À partir de tous ces paramètres, quatre scénarios de référence (tableau 10) ont été établis.

	Scénario 1C	Scénario 2C	Scénario 1A	Scénario 2Ah
OR_i et P_{Di_ct}	Scénario B	Scénario B	Scénario B	Scénario B
OR risque	2.13 LN(0.76 ; 0.60)	4.5 LN(1.50 ; 0.62)	2.13 LN(0.76 ; 0.60)	4.5 LN(1.50 ; 0.62)
Antibiotiques	Céphalosporines	Céphalosporines	Pénicillines A	Pénicillines A
E_K	0.66	0.66	0.66	0.66
Valeur de c	d	d	d	d
Valeur de d	0.15 N(0.15 ; 0.04)	0.15 N(0.15 ; 0.04)	0.15 N(0.15 ; 0.04)	0.15 N(0.15 ; 0.04)

Tableau 10 : Synthèse des paramètres des scénarios 1C, 2C, 1A et 2A

L'analyse portant sur un troupeau fictif de 100 vaches, la consommation totale est équivalente à une exposition moyenne du troupeau.

3. Outils et méthodes de programmation

3.1. Logiciel

Les calculs ont été effectués avec le logiciel Scilab, version 5.5.0.

3.2. Nombre de simulations

La méthode stochastique retenue permet d'utiliser les distributions de paramètres pour simuler un nombre important de fermes, les paramètres retenus dans chaque simulation étant choisis de manière aléatoire pour tous les paramètres. Vu le nombre de paramètres retenus, le nombre de simulations doit être important pour estimer de manière fine la distribution finale du coût total de l'hypercétosémie et de l'exposition aux antibiotiques pour un élevage. Cette distribution sera obtenue à l'aide d'une technique très efficace et précise, l'estimateur à noyau, une généralisation pondérée de l'histogramme.

Les résultats seront présentés sous forme de courbes, mais aussi de moyennes et d'intervalles de confiance et de prédiction à 95 %. L'intervalle de confiance permet de définir une plage de valeurs où se situe la moyenne dans 95 % des cas d'une nouvelle série de X simulations. Or, les praticiens veulent plutôt connaître l'imprécision liée à une intervention ponctuelle. À ce titre, l'intervalle de prédiction permet de définir une plage de valeurs où se situe le cas $n+1$, avec une probabilité de 95 %. Cet intervalle correspond bien à la situation du praticien lorsqu'il intervient dans un élevage.

Les calibrations montrent que les résultats doivent au moins impliquer 10 000 itérations. En effet, les courbes sont plus lisses avec moins d'irrégularités avec un nombre d'itérations important. Répéter l'expérience plusieurs fois conduit aux mêmes limites des courbes (théorème central limite). Le nombre d'itérations par calcul a ainsi été fixé à 10 000.

3.3. Logique globale du modèle 1

Pour un r fixé, le programme initialise une valeur de p (ligne) et de q (colonne). À chaque couple $(p ; q)$ un coût total va être calculé à partir de la loi normale du coût unitaire de la cétose et du coût unitaire d'un traitement préventif au monensin. Cette opération va être réalisée autant de fois qu'il y a de fermes (ou itérations). La prévalence, le ciblage et le nombre de traitements préventifs sont également calculés pour chaque couple $(p ; q)$.

3.4. Logique globale du modèle 2

La fonction « grand » (`Grand.sci`) permet d'initialiser les prévalences des troubles sans hypercétonémie ainsi que les *Odds-ratio* de ces troubles. Elle est déjà incluse dans les Library de Scilab. L'entête de « grand » est de type : ***grand(DIM1,DIM2, « loi », par1, par2)***

Avec :

- **DIM1** : nombre de lignes ;
- **DIM2** : nombre de colonnes ;
- « **loi** » : loi que l'on souhaite simuler, par exemple « nor » pour une loi normale et « chi » pour une loi du Chi² ;
- **par1** : paramètre de la loi, par exemple la moyenne pour une loi normale et le degré de liberté pour une loi du Chi² ;
- **par2** : deuxième paramètre de la loi (lorsqu'il existe), par exemple la variance pour une loi normale.

L'exposition totale est obtenue par la somme de l'exposition de chaque composante additionnée à l'exposition au monensin. Pour chaque OR, prévalence, une loi de distribution a été programmée en fonction des paramètres d'entrée du modèle. Ces lois sont des lois normales ou des lois lognormales selon les composantes. Certaines lois de paramètres d'entrée avec une distribution normale ont été tronquées en zéro, à savoir que les valeurs négatives ont été ramenées à la valeur 0. En effet, les écarts types sont parfois importants et du même ordre de grandeur que la moyenne, ce qui entraîne parfois des valeurs négatives dans les itérations. Or, des OR, des prévalences ou des coûts négatifs seraient un non-sens.

Lorsque les paramètres des logs *Odds-ratio* sont utilisés comme paramètre d'entrée, l'exponentielle des valeurs obtenues est retenue pour calculer l'exposition finale de la composante. Toutes les quantités d'antibiotiques exposées ici sont des quantités engendrées par l'hypercétonémie pour un élevage de 100 animaux.

PARTIE 2 : RESULTATS

1. Coût total et prévalence de l'hypercétonémie

Pour chaque simulation, le coût total pour un élevage est présenté en fonction du ciblage, pour différentes valeurs de r (figure 5). Seules les valeurs moyennes sont rapportées ici, les IC et IP à 95 % sont rapportés en annexe 2.1 pour faciliter la lecture. De manière générale, l'IC95% est très faible et n'est pas visible sur les graphiques. Au contraire, l'IP95% est très important pour le coût total, mais plus réduit pour la prévalence.

Seuls les résultats avec $d = 0.15$ sont proposés. Les scénarios avec $d = 0.10$ ont été jugés peu vraisemblables, en raison des prévalences de cétose subclinique trop faibles obtenues (annexes 2.3).

1.1. Scénario 1

1.1.1. Coût total et prévalence de l'hypercétonémie pour le scénario 1

De manière générale et en accord avec les résultats attendus, plus le nombre de vaches à risque (r) est important, plus le coût total pour l'élevage augmente. De la même manière pour un r donné, plus le ciblage augmente et plus le coût total diminue, avec un coût minimum total lorsque le ciblage est parfait.

La stratégie visant à diminuer la valeur de r sans réaliser de traitement au Kexxtone® (flèche jaune figure 5) et la stratégie d'améliorer le ciblage (tendre vers le ciblage parfait) (flèche verte) peuvent être comparées. Cependant, la première stratégie n'inclut pas les coûts liés à l'atteinte de la situation finale, alors que le coût du Kexxtone® est intégré dans le second cas. L'économie marginale permise par la diminution de r est identique pour tout r . Aussi, l'éleveur a intérêt de baisser r si le coût pour le réaliser est inférieur à 500 € par 0.1 unité de r (10 %). L'économie totale permise par le ciblage parfait est croissante et linéaire avec r (figure 6). La comparaison entre la stratégie Kexxtone® et la stratégie « baisse de r » doit cependant être réalisée prudemment, car le gain attendu de la stratégie « baisse de r » pourrait être fortement plus faible si le coût de baisse de r est élevé. Au-delà de 20 % de vaches à risque, l'économie totale est supérieure pour ciblage parfait que pour une diminution d'une unité de r . Cependant, les deux stratégies restent additives et ont intérêt à être cumulées en pratique. L'objectif de l'éleveur reste en effet d'obtenir le coût total le plus bas possible. La stratégie

Kexxtone® reste limitée lorsqu'utilisée seule et la réduction du r doit faire partie de la stratégie globale. La stratégie Kexxtone® conserve toutefois son efficacité pour les r faibles, en étant du même ordre de grandeur que toutes les autres stratégies.

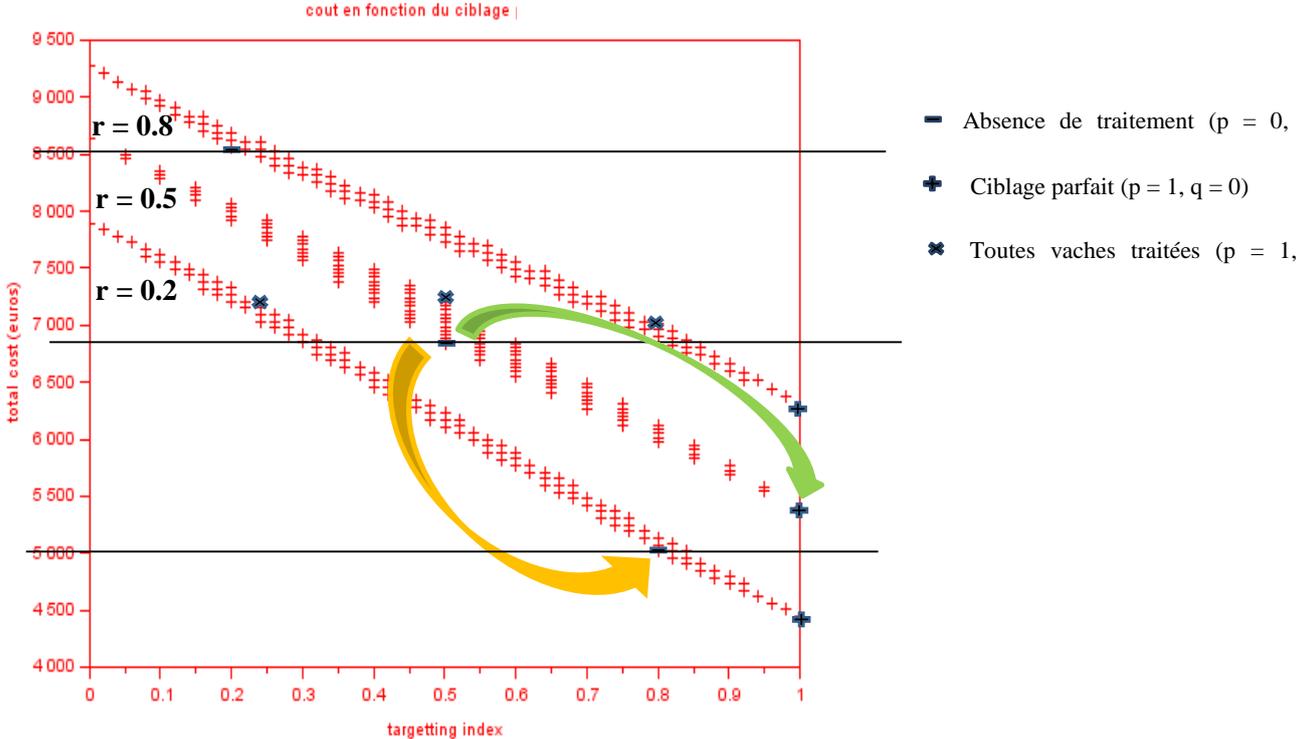


Figure 5 : Coût total de l'HC en fonction du ciblage pour différentes valeurs de r [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

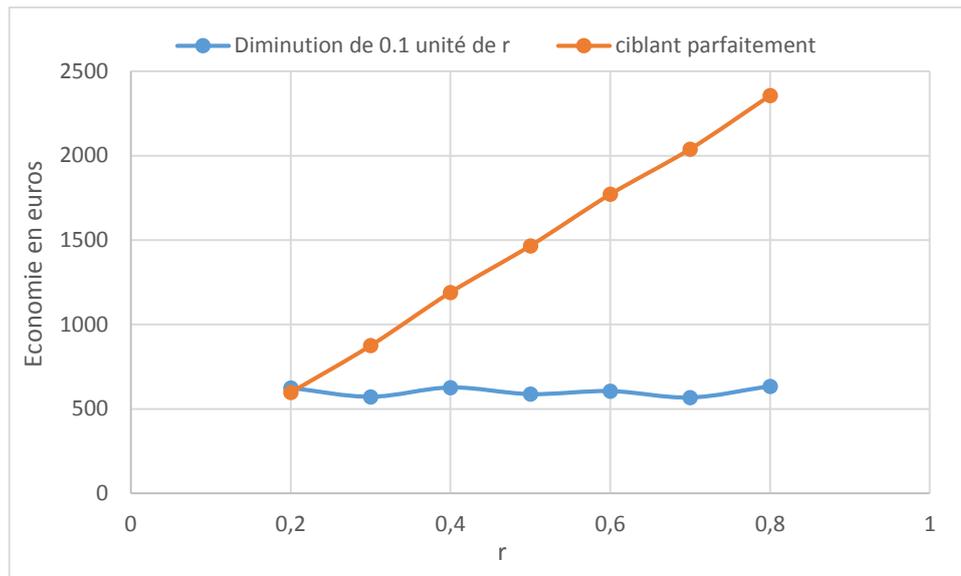


Figure 6 : Économie réalisée en fonction de la stratégie Kexxtone® ou stratégie réduction de r [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $E_k = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

Pour une valeur de r donnée, la minimisation du coût total est toujours obtenue avec un ciblage parfait ($p = 1 ; q = 0$) (figure 7). Traiter toutes les vaches en préventif ($p = q = 1$) fait diminuer le coût total, par rapport à une absence de traitement, seulement à partir de $r = 0.552$ (figure 7). Ce point sera défini comme étant le **point de rupture (par rapport à l'absence de traitement préventif)**. Cependant le ciblage parfait reste la stratégie la plus intéressante pour $r > 0.2$.

Traiter toutes les vaches ou cibler parfaitement entraîne systématiquement une légère diminution de prévalence par rapport à une absence de traitement. Cependant traiter toutes les vaches réduit la prévalence de manière identique à un ciblage parfait dans ce scénario (Kexxtone® non efficace sur les vaches non à risque). En absence de traitement, la prévalence de la cétose est de 17.3 % pour 10 % de vaches à risque. Cette situation est liée à la prévalence de cétose sur vaches sans risque particulier (risque de base). La calibration du modèle paraît donc adaptée. La prévalence de cétose augmente quand r augmente sans traitement. La prévalence est stabilisée par le traitement préventif quelle que soit la stratégie.

La figure 8 représente les résultats sous la forme de pourcentages de réduction de coût total par rapport à la situation sans traitement.

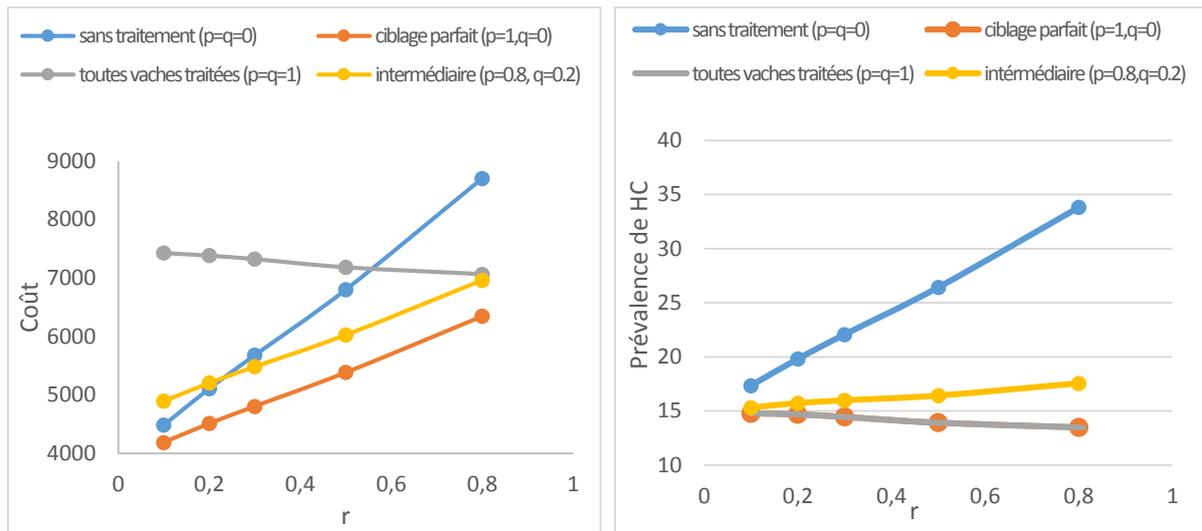


Figure 7 : Coût total et prévalence d'HC en fonction de r pour le scénario 1 [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$]

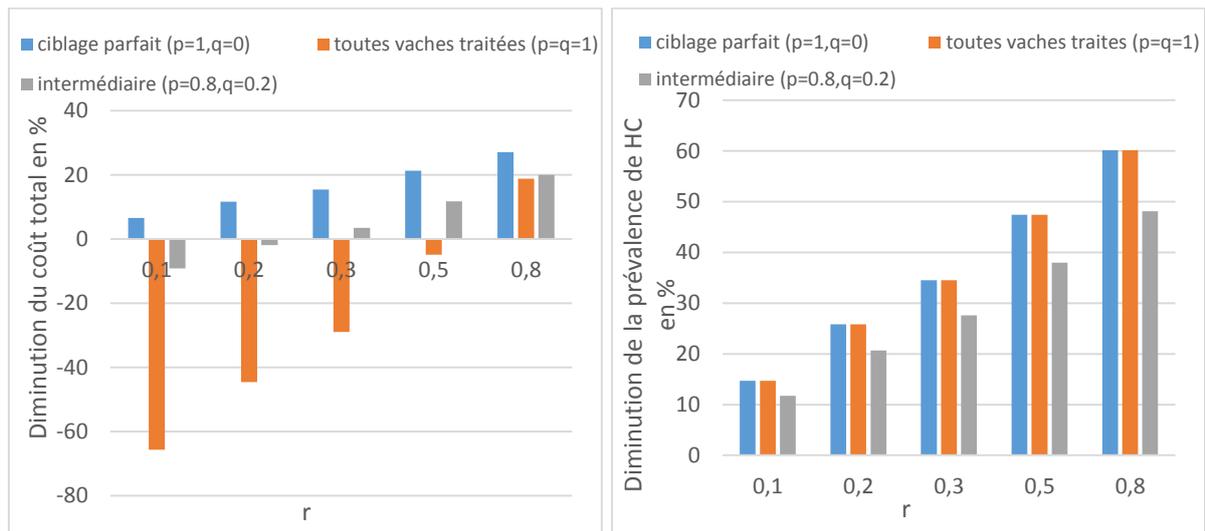


Figure 8 : Diminution du coût total et de la prévalence d'HC(en %) par rapport à une absence de traitement pour le scénario 1 [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$]

Pour un r fixé, le coût total le plus faible pour l'élevage est obtenu quand on réalise un ciblage parfait. La prévalence la plus faible est également obtenue quand on réalise un ciblage parfait. L'optimum économique est défini comme la stratégie visant à obtenir le coût total le plus faible. De même l'optimum technique est défini comme la stratégie visant à obtenir la prévalence la plus faible « avec un minimum de traitement ». Pour le cas du scénario 1, les optima économique et technique sont confondus et s'obtiennent donc en réalisant un ciblage parfait.

1.1.2. Sensibilité à E_K

Par rapport au scénario 1 et avec ciblage parfait, l'augmentation de E_K conduit à réduire le coût total lorsque r augmente, alors que la diminution de E_K conduit à se rapprocher de la situation sans traitement (figure 9). Cependant, avec une E_K élevée (0.85), le traitement de toutes les vaches permet de réduire le coût total quand r augmente (figures 9 et 10 droite).

Toutefois, le coût total de toutes les vaches traitées restant supérieur au coût total avec ciblage parfait pour les E_K élevées, suggère d'opter pour la stratégie de ciblage parfait même avec E_K élevée.

Les points de rupture (tableau 11) montrent que l'éleveur réalise une économie et n'a donc intérêt à traiter toutes les vaches qu'à partir de 81 % ($E_K = 0.45$), 55 % ($E_K = 0.66$) et 43 % ($E_K = 0.85$) de vaches à risque (r), en comparaison avec l'absence de traitement. Toutes ces valeurs sont au-dessus du pourcentage moyen de vaches à risque de 30 %. Par contre, s'il fait un ciblage intermédiaire ($p=0.8, q=0.2$), il a un intérêt à traiter dès $r = 51$ % ($E_K = 0.45$), 23 % ($E_K = 0.66$) et 16 % ($E_K = 0.85$) de vaches à risque (r). Enfin, pour un ciblage parfait, les valeurs de r justifiant économiquement le traitement sont encore plus basses.

Pour une situation moyenne de 30 % de vaches à risque et sans traitement préventif, le coût total de l'hypercétonémie est de 5 625 €. Lorsque toutes les vaches sont traitées ($p = q = 1$), il est de 7 910 € pour $E_K = 0.45$, de 7 326 € pour $E_K = 0.66$ et de 6 754 € pour $E_K = 0.85$ (figure 9). Soit une augmentation de coût total respectivement de 40.6 %, 29 % et 19.1 % (figure 10).

E_K	Point de rupture pour toutes vaches traitées (valeur de r)	Point de rupture pour ciblage intermédiaire (valeur de r)	Point de rupture pour ciblage parfait (valeur de r)
0.45	0.805	0.511	0.017
0.66	0.552	0.234	0
0.85	0.427	0.158	0

Tableau 11: Points de rupture pour différentes E_K [$C_{u_Ket} = 257$ €, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$]

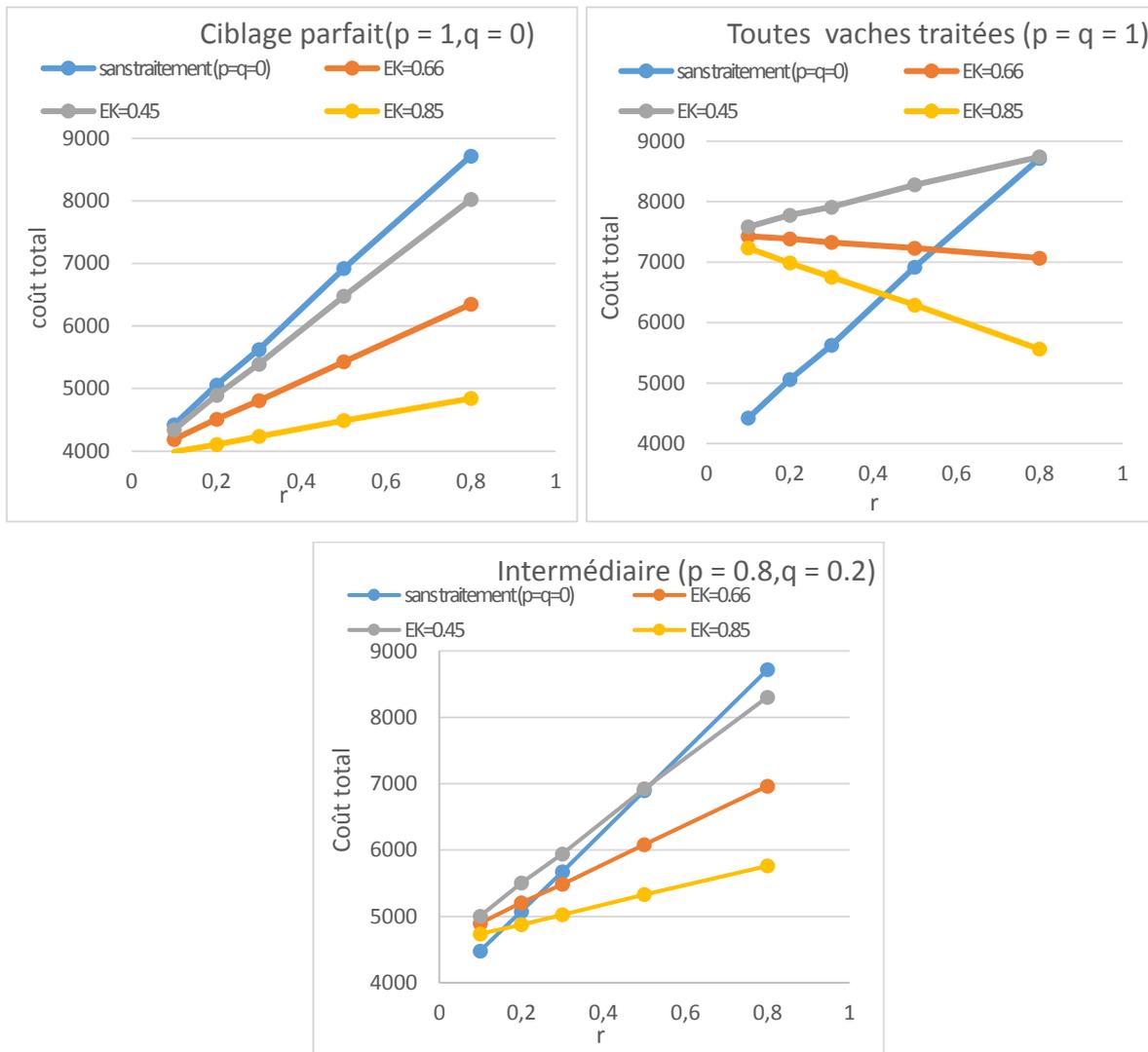
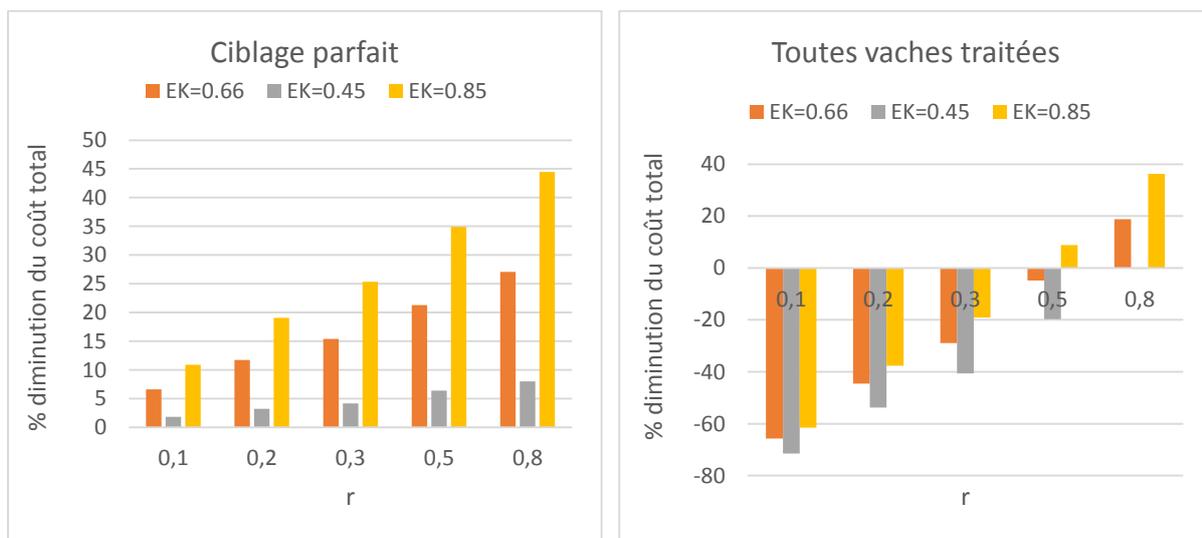


Figure 9 : Coût total de l'HC pour différentes Ek [C_u_Ket = 257 €, ORrisque = LN (0.76 ; 0.6), c = d]



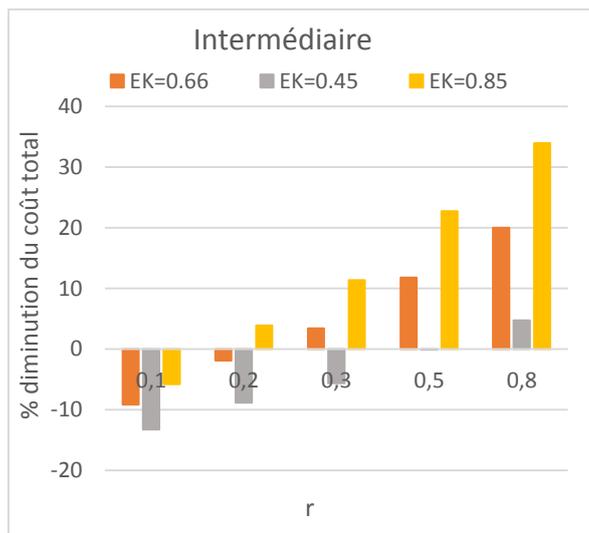


Figure 10 : Diminution du coût total par rapport à une absence de traitement pour différents E_K [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$]

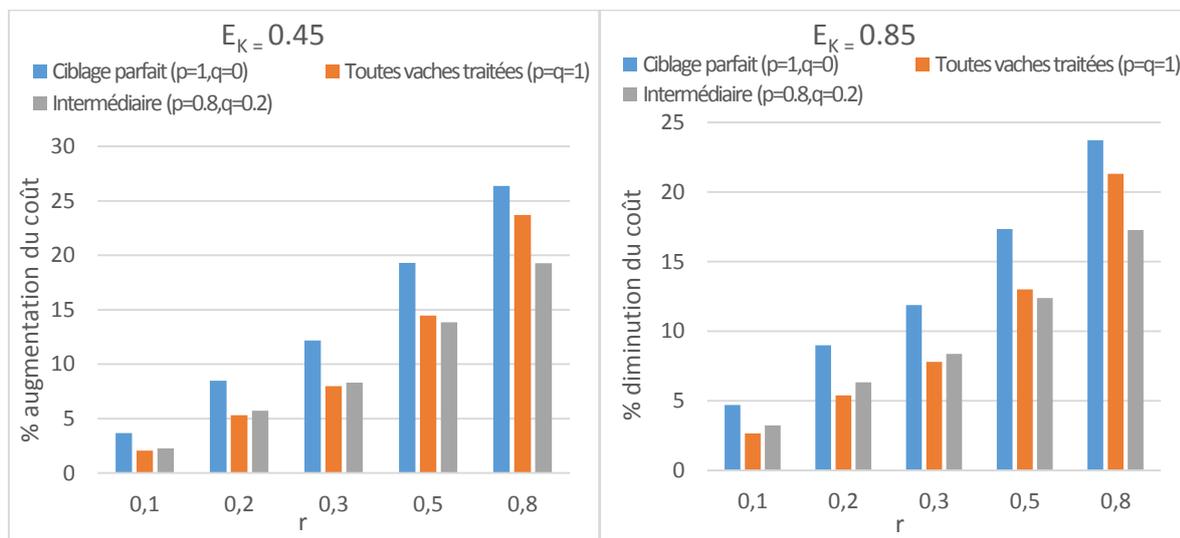


Figure 11 : Diminution et augmentation du coût total de l'HC dans un élevage (en %) par rapport au scénario 1 ($E_K = 0.66$) [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$]

Comme nous l'avons vu précédemment dans la situation où $c = d$, la prévalence pour un ciblage parfait est la même que lorsqu'on traite toutes les vaches. Quelle que soit l'efficacité du traitement, la prévalence est plus faible que lorsqu'on ne traite pas. Plus l'efficacité du traitement augmente plus la prévalence diminue. La prévalence augmente avec le nombre de vaches à risque, sauf lorsque l'efficacité est de 0.85 où la prévalence diminue quand r augmente (figures 12 et 13).

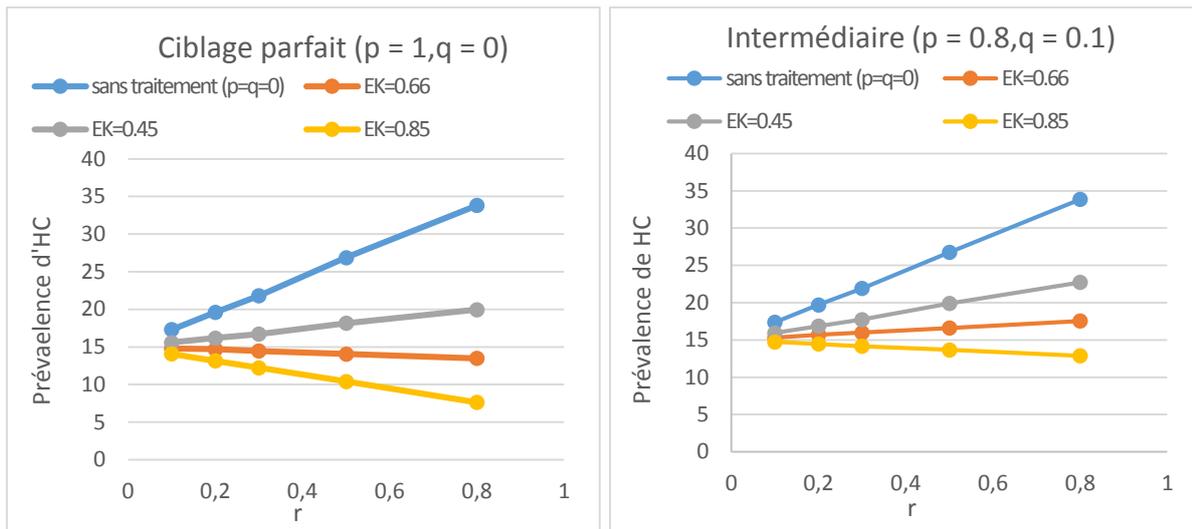


Figure 12 : Prévalence d'HC pour différents E_K [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$]

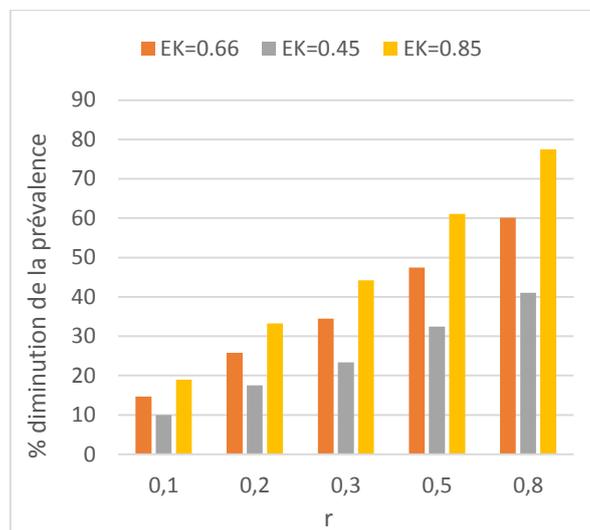


Figure 13 : Diminution de la prévalence (en %) par rapport à une absence de traitement ($p = q = 0$) [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$]

1.1.3. Sensibilité à C_{u_Ket}

Dans le scénario 1, le coût unitaire de cétose était de 257 €. Des simulations ont été réalisées avec un coût unitaire sous-évalué (177 €) et surévalué (434 €). Que le ciblage soit intermédiaire ou parfait, ou que toutes les vaches soient traitées, le coût total pour un élevage est plus élevé si le coût unitaire est plus élevé (figure 14).

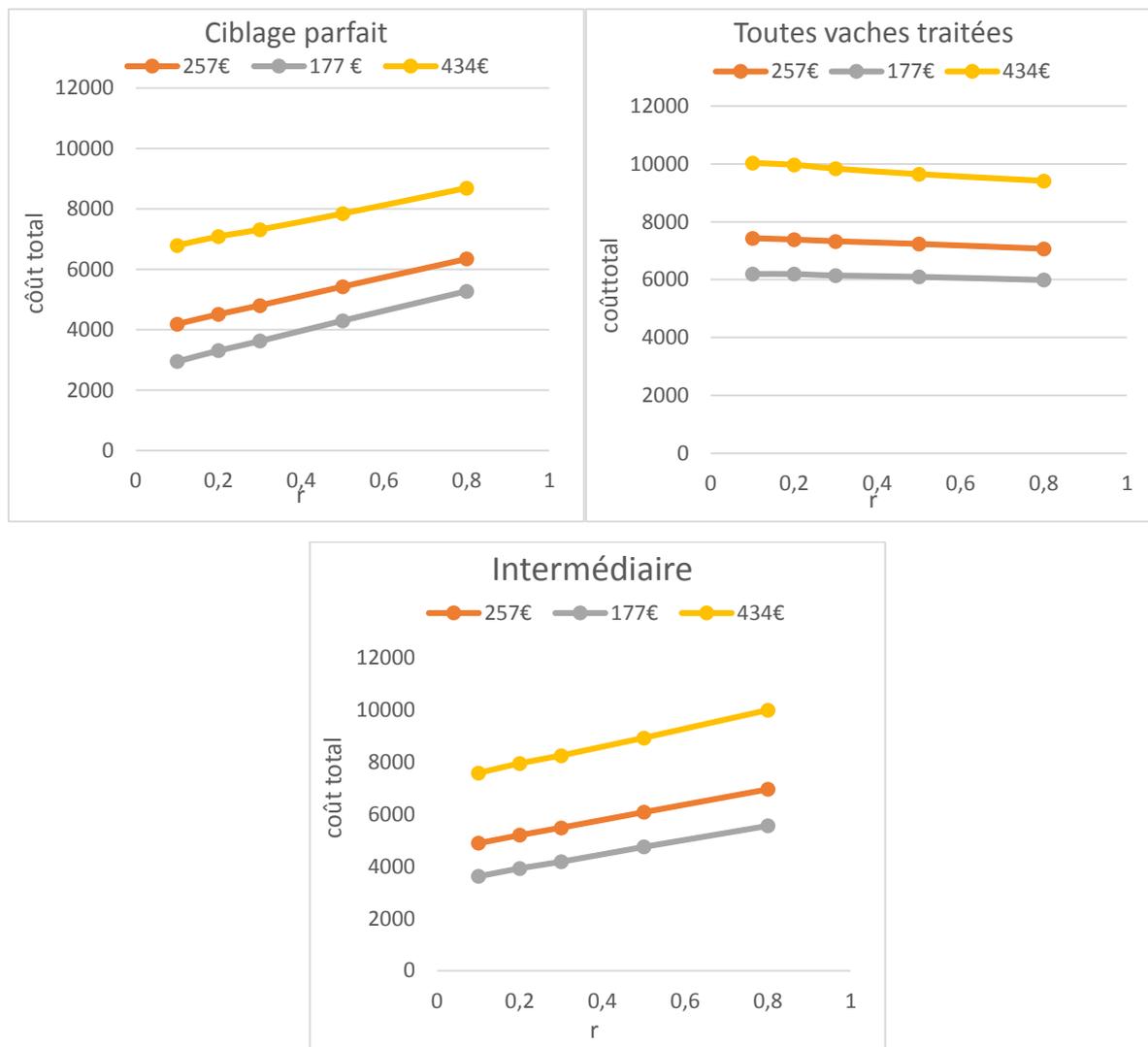


Figure 14 : Coût total en fonction de r pour différents C_{u_Ket} [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$]

Quel que soit le coût unitaire, la stratégie de ciblage reste celle associée au coût total le plus bas, quel que soit r. Cependant l'intérêt du Kexxtone® reste très limité pour un coût de cétose faible, et le traitement de toutes les vaches est antiéconomique dans ce contexte. Au contraire, pour un coût unitaire élevé, le ciblage parfait est toujours une stratégie gagnante, y compris pour les faibles valeurs de r.

Les pentes des courbes (figure 15) montrent bien l'intérêt grandissant de faire baisser r si le coût unitaire baisse, et de favoriser la stratégie Kexxtone® et baisse de r lorsque le coût unitaire augmente.

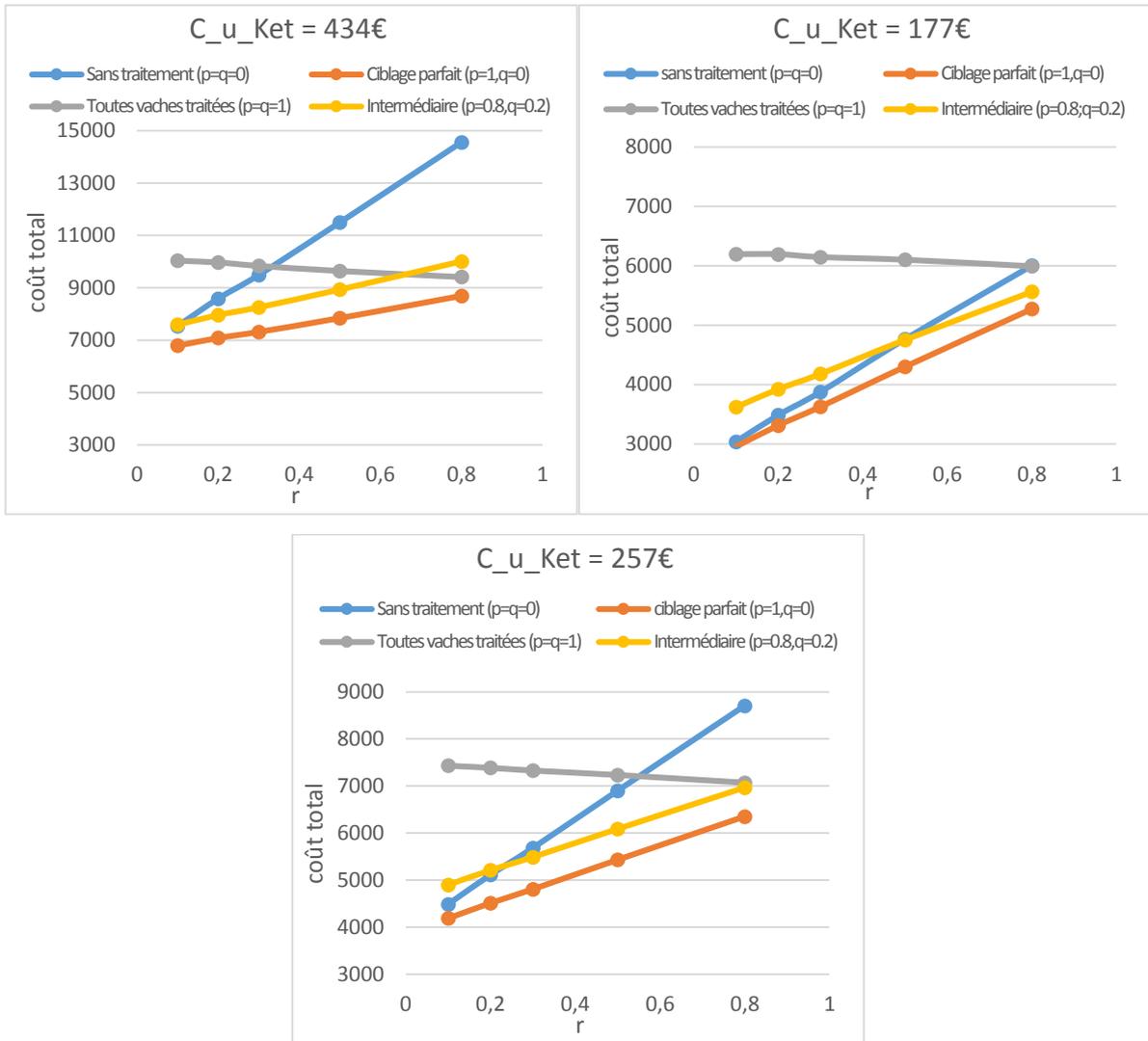


Figure 15 : Coût total de l'HC pour un élevage en fonction de r [$E_k = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$]

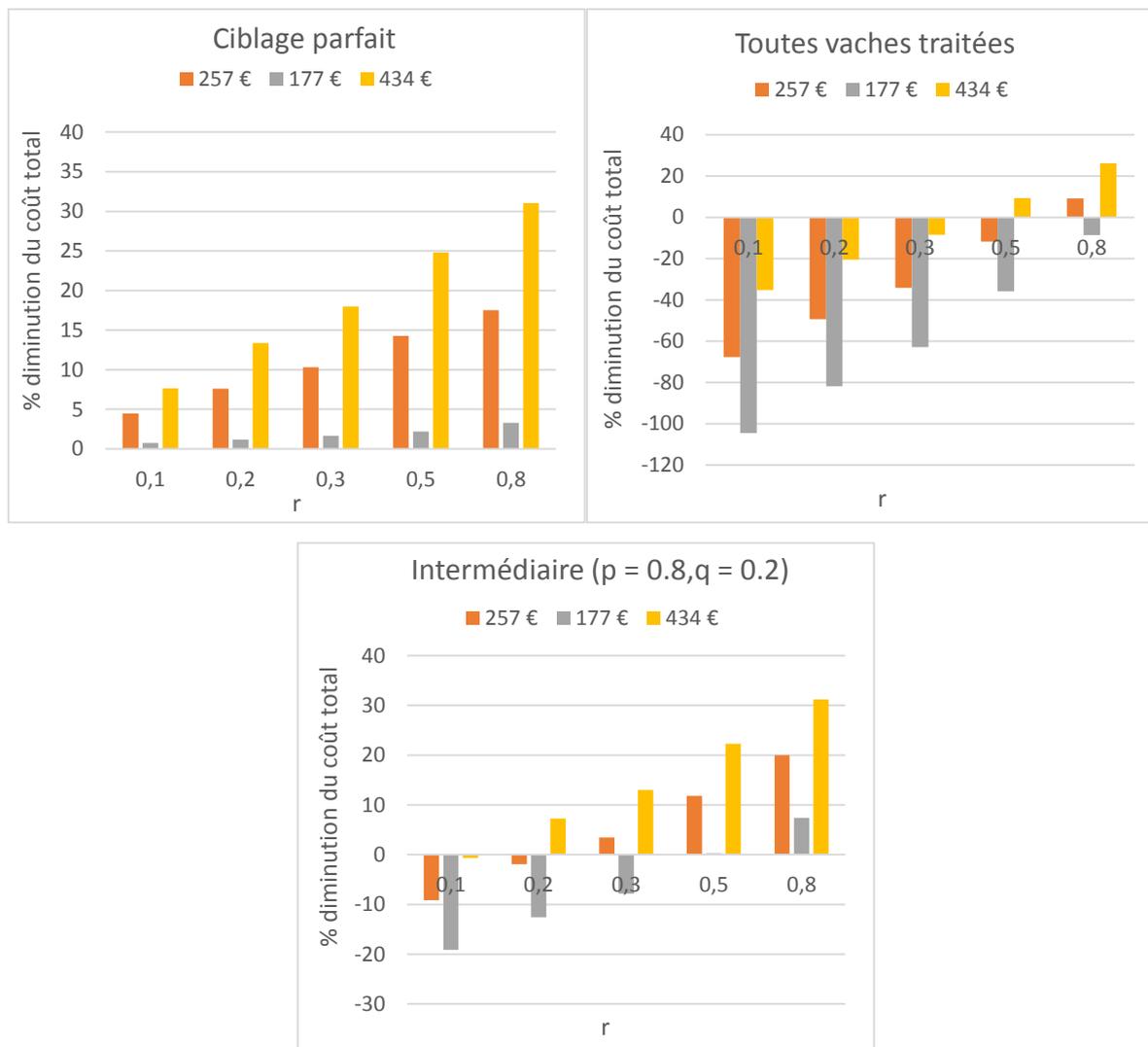


Figure 16 : Diminution du coût total de l'HC (en %) par rapport à une absence de traitement ($p = q = 0$) pour différents C_{u_Ket} [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$]

C_{u_Ket}	Point de rupture pour toutes vaches traitées (valeur de r)	Point de rupture pour ciblage intermédiaire (valeur de r)	Point de rupture pour ciblage parfait (valeur de r)
177 € (Bmin)	0.797	0.498	0.017
257 € (B)	0.552	0.234	0
434 € (Bmax)	0.329	0.108	0

Tableau 12 : Points de rupture en fonction de C_{u_Ket} [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$]

Lorsque le coût unitaire de cétose est de 434 € et que toutes les vaches sont traitées, l'augmentation du coût total par rapport à un coût unitaire de cétose de 257 € est d'environ 36 %, quel que soit le pourcentage de vaches à risque (figure 17). Ce qui représente un surcoût de 2 509 € quand le pourcentage de vaches à risque est de 30 %. Quand le ciblage est parfait

l'augmentation de coût total varie avec r. Ainsi pour 30 % de vaches à risque, l'augmentation est de 53 %, soit 2 510 € en plus.

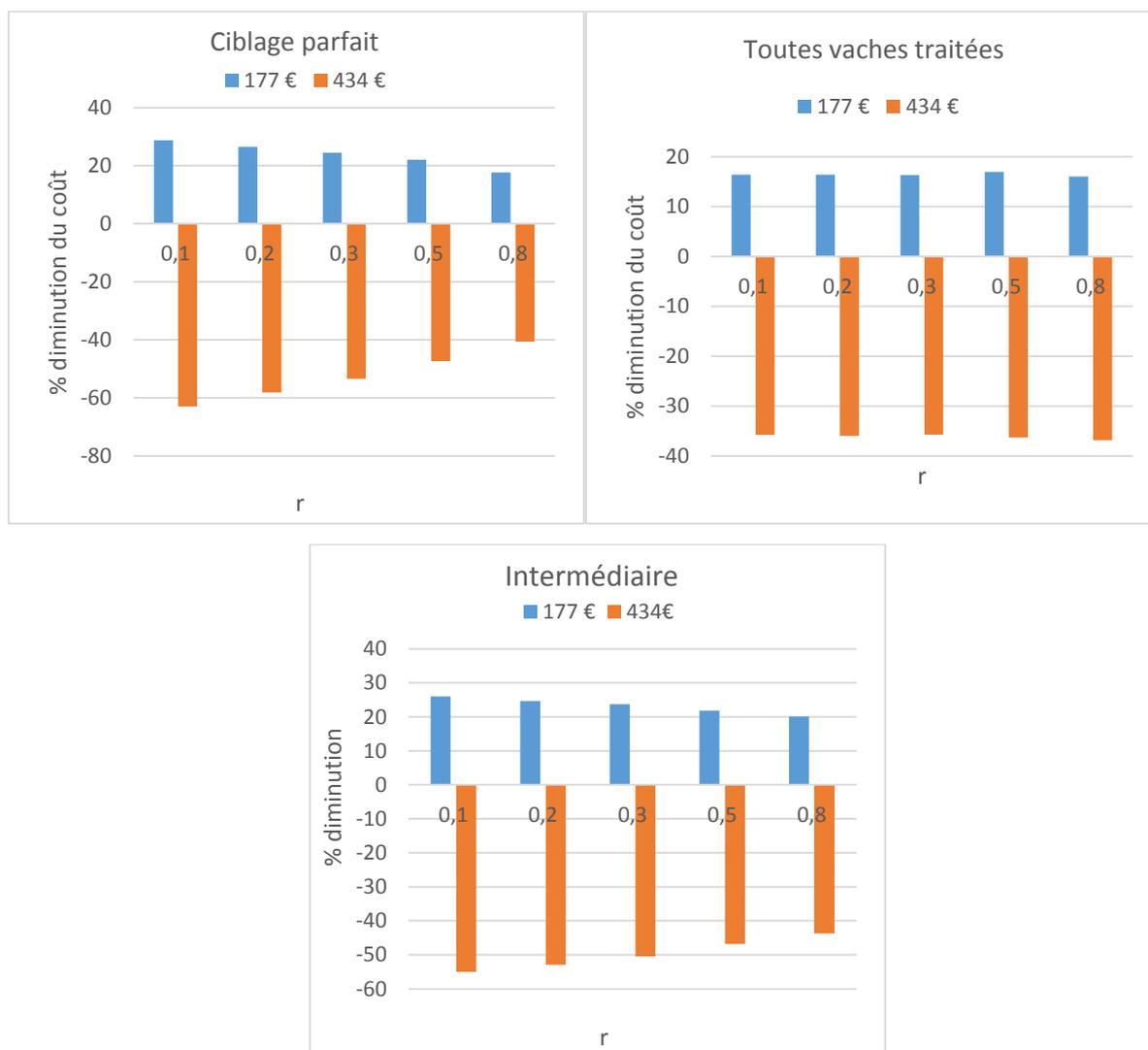


Figure 17 : Diminution du coût total (en %) par rapport à un coût unitaire de 257 € [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$]

Le coût unitaire de la cétose n'a aucune influence sur la prévalence (figure 18).

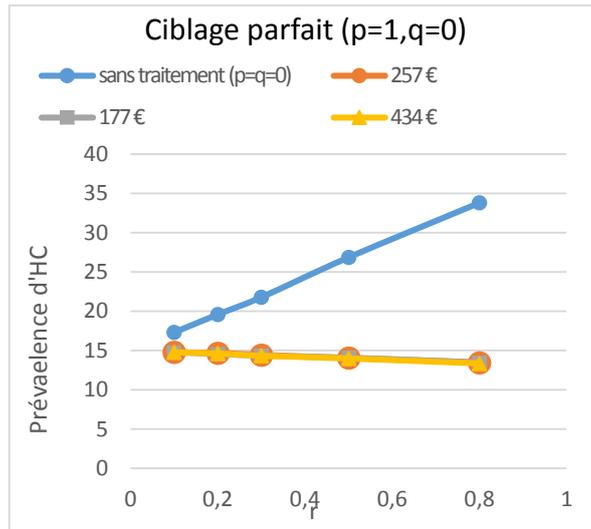


Figure 18 : Prévalence d'HC pour différents C_u_Ket [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$, $c = d$]

1.1.4. Sensibilité à c

Pour $c = d \times (1 - E_K/2)$, (traitement efficace sur les vaches non à risque, efficacité deux fois plus faible que sur les vaches à risques), les analyses sont réalisées uniquement si l'éleveur traite des vaches non à risque (sinon la situation revient à celle précédente). La prévalence de cétose et le coût total pour un élevage entre le scénario 1 et le cas où $c = d \times (1 - E_K/2)$ seront donc identiques lorsque le ciblage est parfait.

Lorsque l'éleveur décide de traiter toutes les vaches et si $c = d \times (1 - E_K/2)$ le coût total pour un élevage diminue (figure 19). Le point de rupture est de 0.442 contre 0.552 pour le scénario 1. Cependant, les situations $c = d$ et $c = d \times (1 - E_K/2)$ se rapprochent lors de la situation intermédiaire ($p = 0.8$, $q = 0.2$), qui est la plus plausible en élevage. Aussi le scénario $c = d \times (1 - E_K/2)$ ne modifie pas les conclusions générales obtenues jusqu'ici et son impact sur le coût est faible.

Valeur de c	Point de rupture pour toutes vaches traitées (valeur de r)	Point de rupture pour ciblage intermédiaire (valeur de r)	Point de rupture pour ciblage parfait (valeur de r)
$c = d$	0.552	0.234	0
$c = d \times (1 - E_K/2)$	0.442	0.170	0

Tableau 13 : Points de rupture en fonction de C_u_Ket [$C_u8ket = 257€$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$]

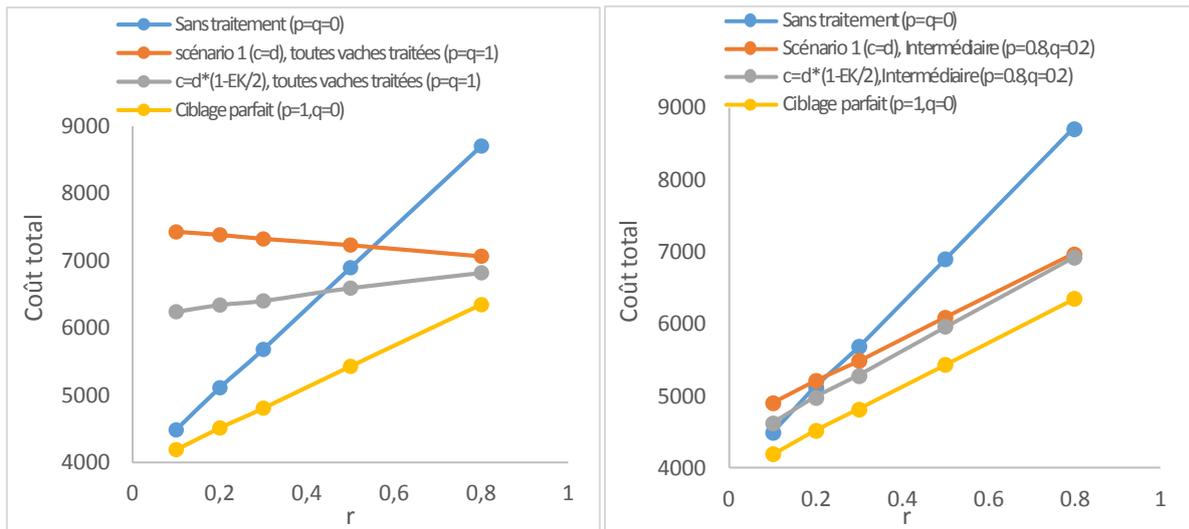


Figure 19 : Coût total de l'HC en fonction de r [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$]

Par contre, l'impact de c sur la prévalence est plus fort, et celle-ci baisse fortement si toutes les vaches sont traitées et quand le traitement est efficace sur les vaches non à risque, par rapport au scénario 1 ou à une absence de traitement (figures 20 et 21).

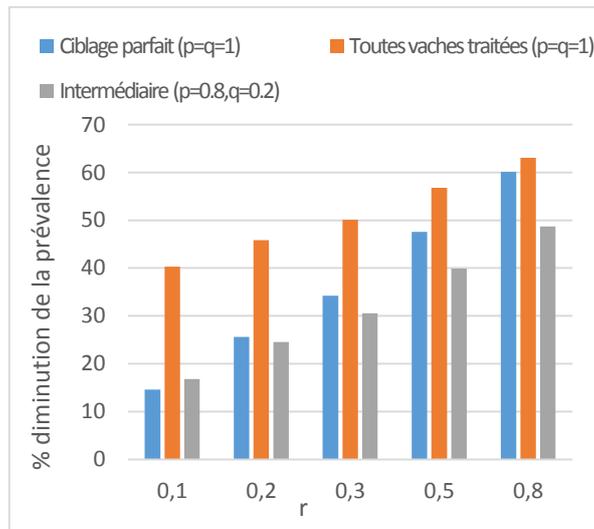


Figure 20 : Diminution de la prévalence d'HC (en %) quand $c = d \times (1 - E_K/2)$ par rapport à une absence de traitement [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$]

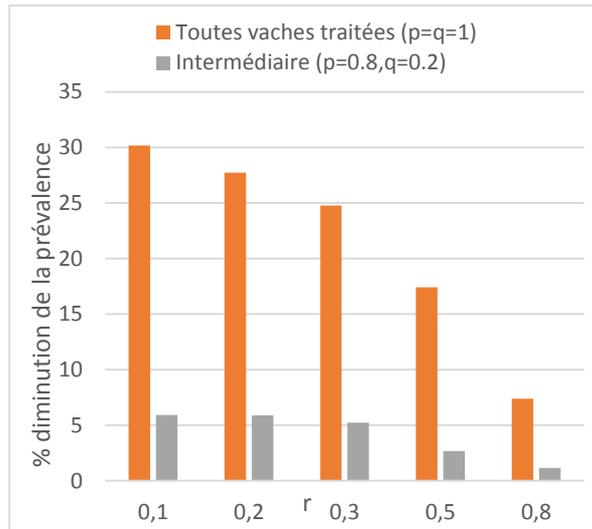


Figure 21 : Diminution de la prévalence d'HC (en %) quand $c = d \times (1 - E_K/2)$ par rapport au scénario 1 ($c = d$)
 [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.6)$]

Dans le cas où le traitement est efficace sur toutes les vaches (à risque et non à risque), le coût total le plus faible est obtenu quand le ciblage est parfait, alors que la prévalence la plus faible est obtenue quand toutes les vaches sont traitées (figure 21). L'optimum économique et l'optimum technique sont donc différents.

1.2. Scénario 2

1.2.1. Coût total et prévalence de l'hypercétionémie pour le scénario 2

Pour ce scénario l'OR est 4.48 et suit la loi lognormale (1.50 ; 0.62), l' E_K est de 0.66, le coût unitaire de cétose est 257 € et $c = d$ (Kexxtone® pas efficace sur les vaches non à risque).

Les coûts totaux (figure 22) sont supérieurs au scénario 1 (figure 5) en accord avec l'OR plus élevé. La valeur maximum du coût total passe de 9 500 à 18 000 €. Cette valeur quasi doublée provient du rapport 2 de l'OR entre les deux scénarios. Les conclusions précédentes sur l'additivité des deux stratégies et sur la baisse de r restent inchangées (figures 22 et 23). La stratégie réduction de r permet de doubler la baisse du coût total par rapport au scénario 1. Ceci suggère un fort intérêt pour l'éleveur à adopter la stratégie « baisse de r » pour ce scénario.

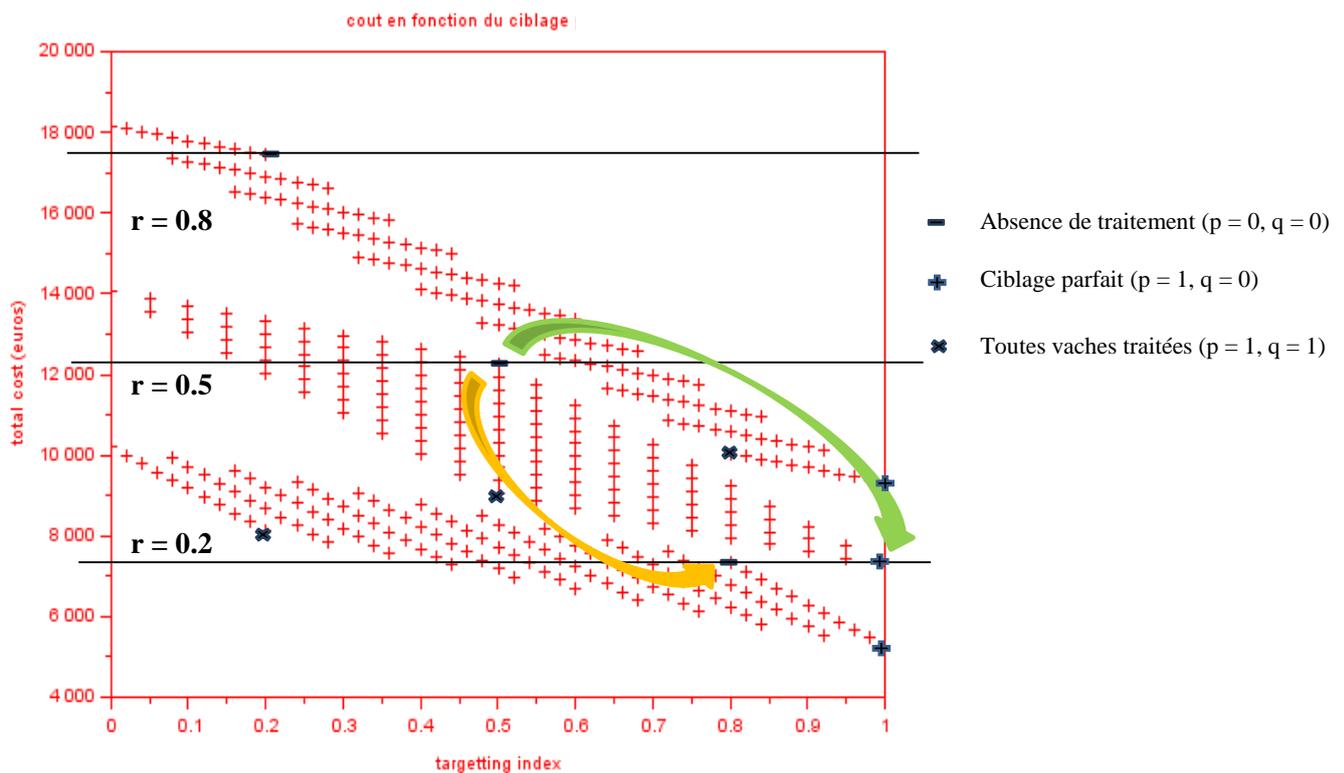


Figure 22 : Coût total de l'hypercétionémie pour un élevage en fonction du ciblage pour différentes valeurs de r
[$C_{u_Ket} = 257$ €, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

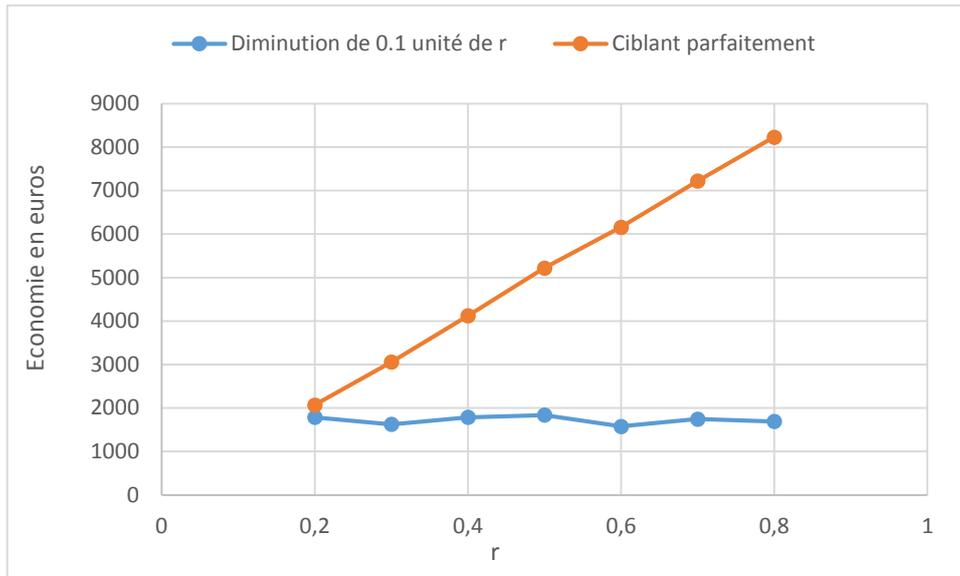


Figure 23 : Économie réalisée en fonction de la stratégie Kexxtone® ou stratégie réduction de r [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

Comme pour le scénario 1, le ciblage parfait conduit à un coût total toujours inférieur par rapport à une absence de traitement ou un traitement de toutes les vaches. Le point de rupture lorsque toutes les vaches sont traitées, égal à 0.259 est cependant deux fois plus faible que pour le scénario 1.

Un traitement préventif au Kexxtone® sur les vaches à risque fait systématiquement baisser la prévalence (figure 24 D).

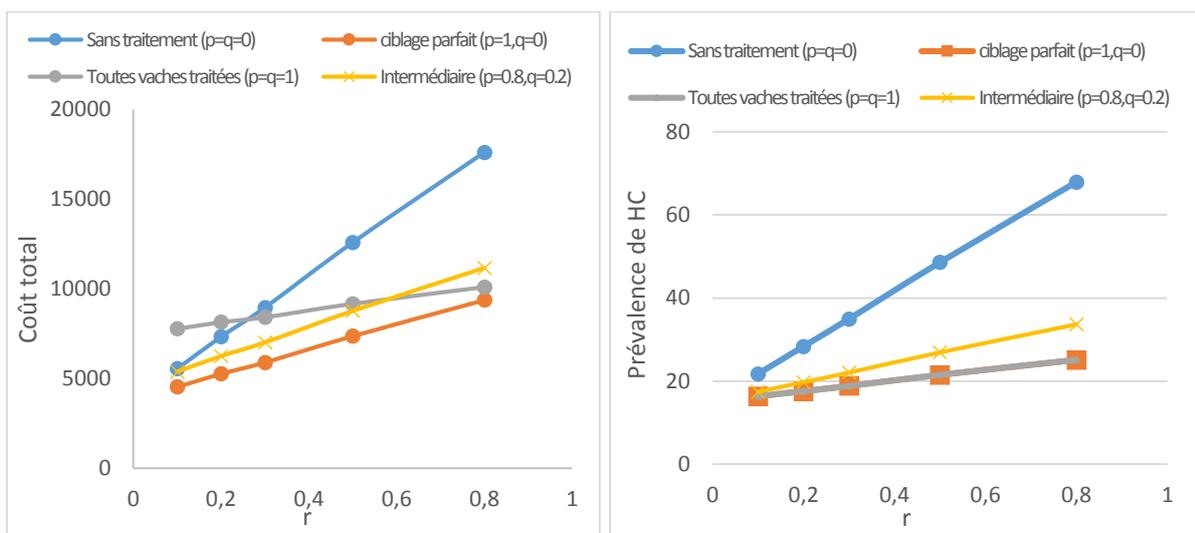


Figure 24 : Coût total et prévalence d'HC pour le scénario 2 [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

La comparaison des figures 8 et 25 montre que la diminution du coût total est aussi importante dans les deux scénarios lorsque l'on passe de toutes vaches traitées à ciblage parfait, à savoir environ 3 200 € pour $r = 0.1$ et 2 500 € pour $r = 0.3$ soit respectivement 320 € et 250 € par vache.

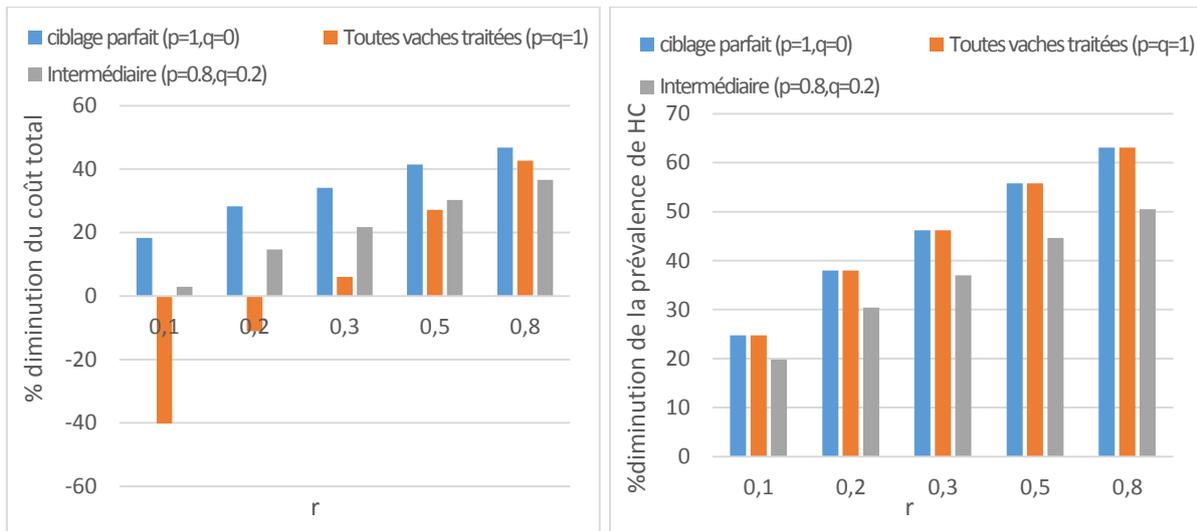


Figure 25 : Diminution du coût total et de la prévalence d'HC par rapport à une absence de traitement ($p = q = 0$ pour le scénario 2 [$C_{u_Ket} = 257$ €, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$])

1.2.2. Sensibilité à E_K

Quand le ciblage est parfait, quels que soient le pourcentage de vaches à risque et l'efficacité du traitement, le coût total est plus faible par rapport à une absence de traitement. Ainsi quand le pourcentage de vaches à risque est de 30 %, le coût total de l'hypercétonémie est de 9 055 € sans traitement préventif. Il est de 7 280 € lorsque l'efficacité est de 0.45, de 5 296 € lorsqu'elle est de 0.66 et de 4 740 € pour une efficacité de 0.85 (figure 26). Soit une diminution de coût total respectivement de 20 %, 34 % et 48 % (figure 27).

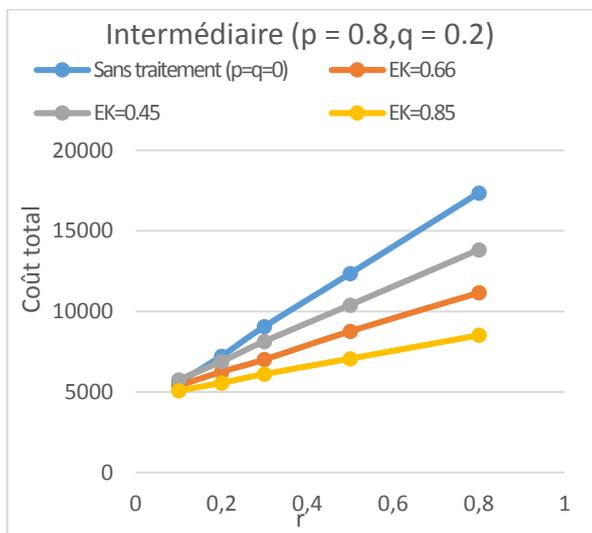
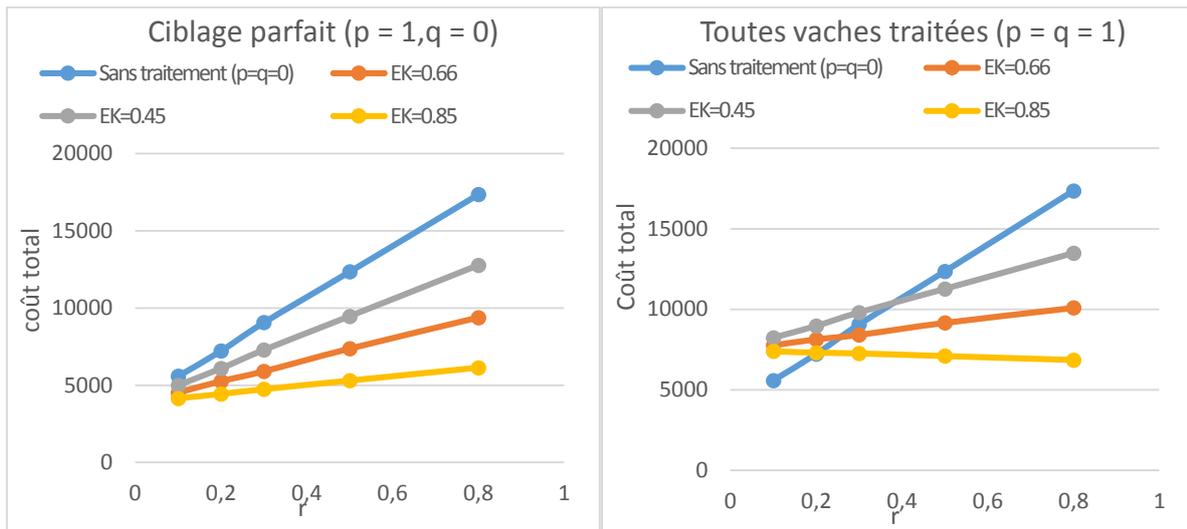
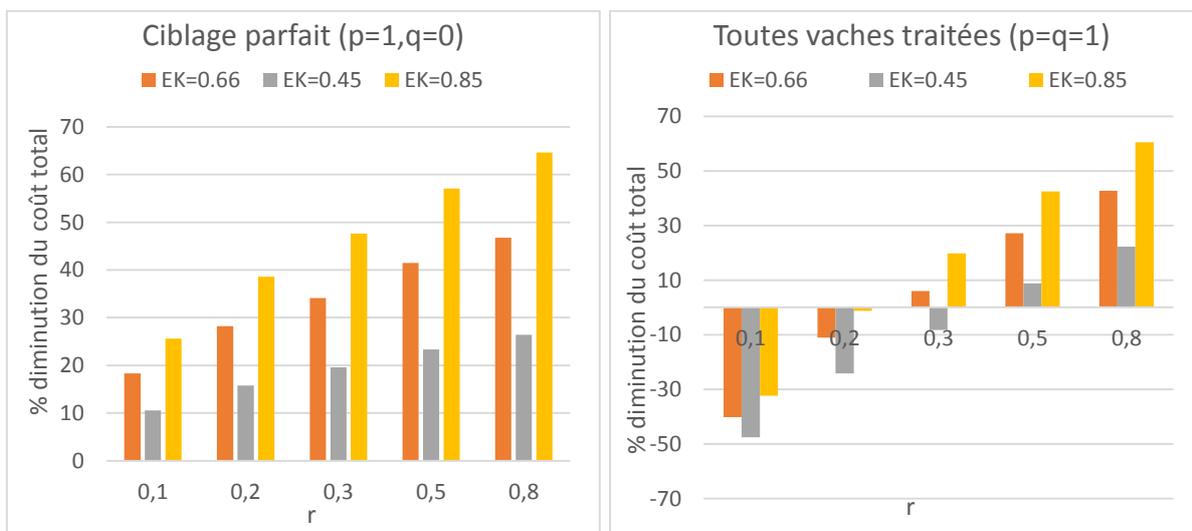


Figure 26 : Coût total d'HC pour différentes E_k [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]



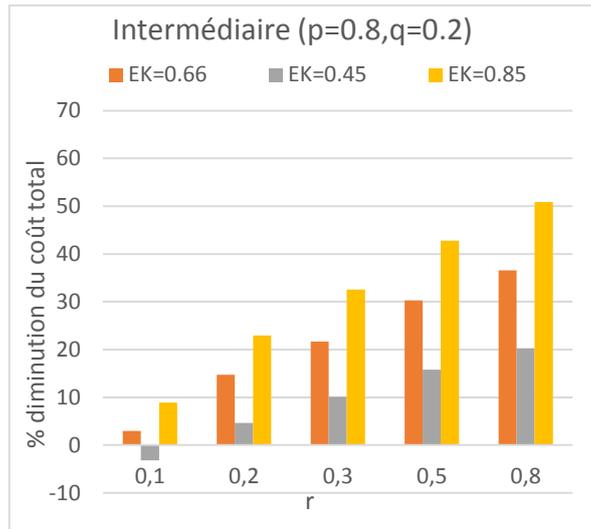


Figure 27 : Diminution du coût total d'HC (en %) par rapport à une absence de traitement ($p = q = 0$) pour différentes E_K
 $[C_{u_Ket} = 257 \text{ €}, OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62), c = d]$

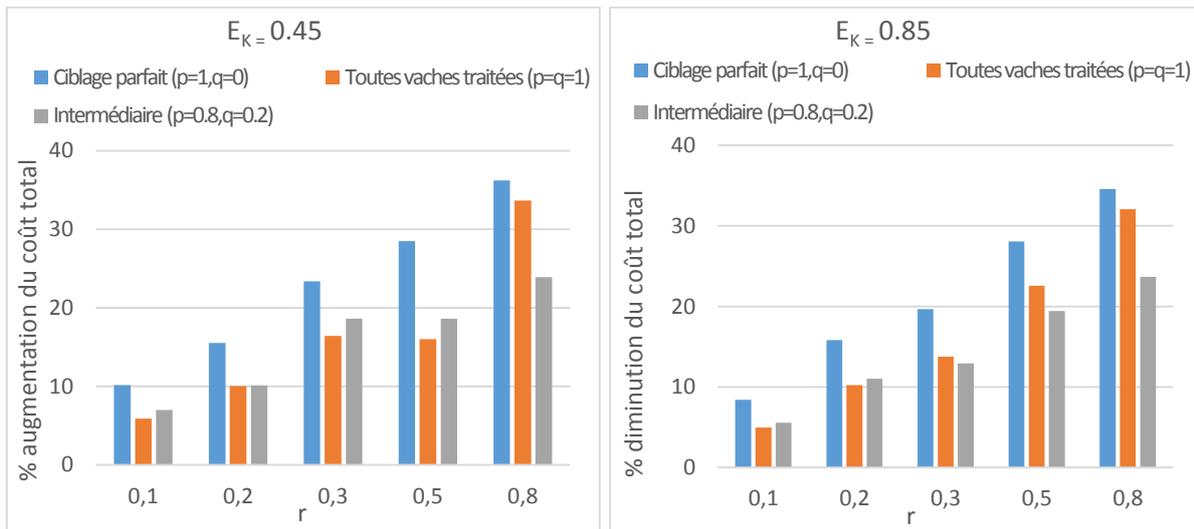


Figure 28 : Augmentation et diminution du coût total de l'HC (en %) par rapport au scénario 2 pour différentes E_K
 $[C_{u_Ket} = 257 \text{ €}, OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62), c = d]$

Par comparaison avec le scénario 1 (figure 9), les valeurs de r pour lesquelles le traitement de toutes les vaches est économiquement intéressant sont légèrement plus basses (figure 26), avec des points de rupture à 0.2-0.4 (tableau 14) contre $r = 0.4-0.8$ pour le scénario 1 (tableau 11). Cependant pour les trois E_K données, la stratégie ciblage parfait est toujours économiquement plus intéressante que la stratégie traitement de toutes les vaches (figure 26 D et G).

Par comparaison avec le scénario 1, **l'augmentation de l'OR_{risque} conduit à un intérêt plus certain de la prévention, indépendamment de r , sous couvert d'un ciblage parfait ou intermédiaire.** L'intérêt économique du de traiter toutes les vaches en comparaison avec

l'absence de traitement est justifié dès $r = 0.4, 0.26, 0.2$ pour $E_K = 0.45, 0.66$ et 0.85 , respectivement. Pour le ciblage intermédiaire, il l'est pour dès $r = 0.13, 0.08, 0.06$ pour $E_K = 0.45, 0.66$ et 0.85 , respectivement (tableau 14).

E_K	Point de rupture pour toutes vaches traitées (valeur de r)	Point de rupture pour ciblage intermédiaire (valeur de r)	Point de rupture pour ciblage parfait (valeur de r)
0.45	0.397	0.133	0
0.66	0.259	0.081	0
0.85	0.202	0.057	0

Tableau 14 : Points de ruptures pour différents E_K [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

Dans le scénario 2, la prévalence ne dépend que de la valeur de p , le traitement n'étant pas efficace sur les vaches non à risque. Comme pour le scénario 1, plus l'efficacité du traitement augmente plus la prévalence diminue (figure 29).

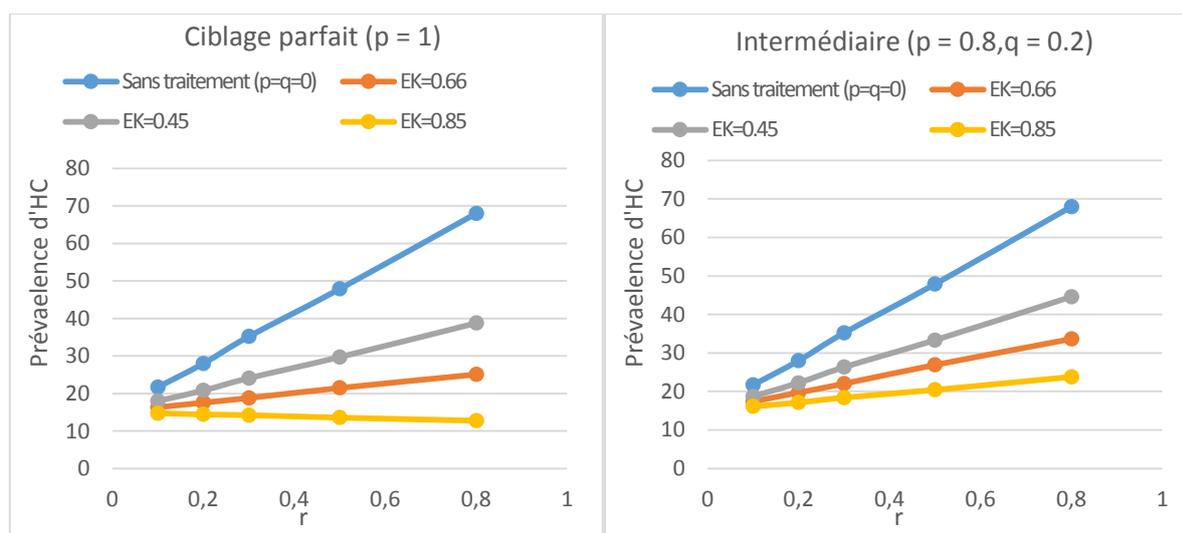


Figure 29 : Prévalence d'HC pour différentes E_K [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

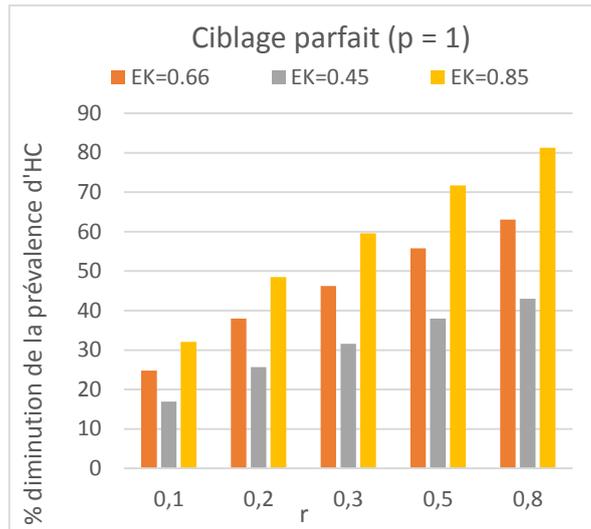
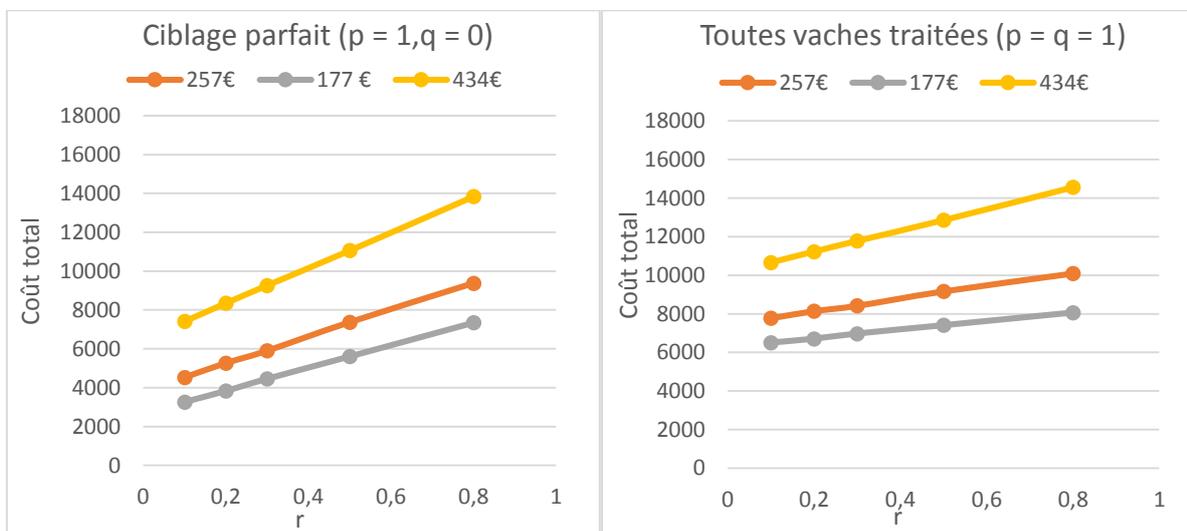


Figure 30 : Diminution de la prévalence d'HC pour différentes E_K [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

1.2.3. Sensibilité à C_{u_Ket}

Le ciblage parfait reste la meilleure stratégie indépendamment du coût unitaire de cétose (C_{u_Ket}), comme pour le scénario 1.



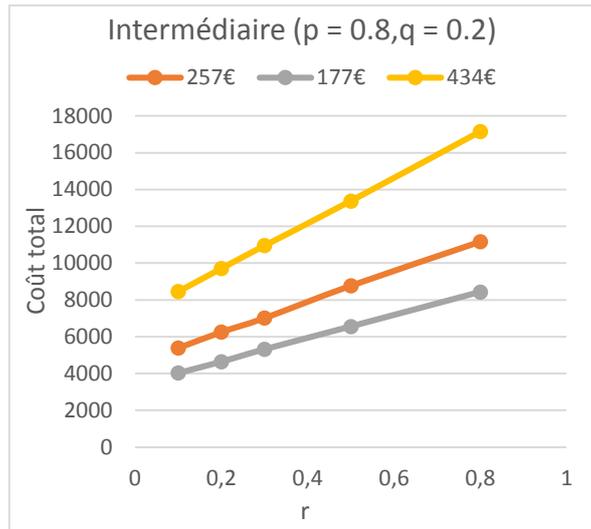


Figure 31 : Coût total de l'HC en fonction de r pour différents C_u_Ket [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

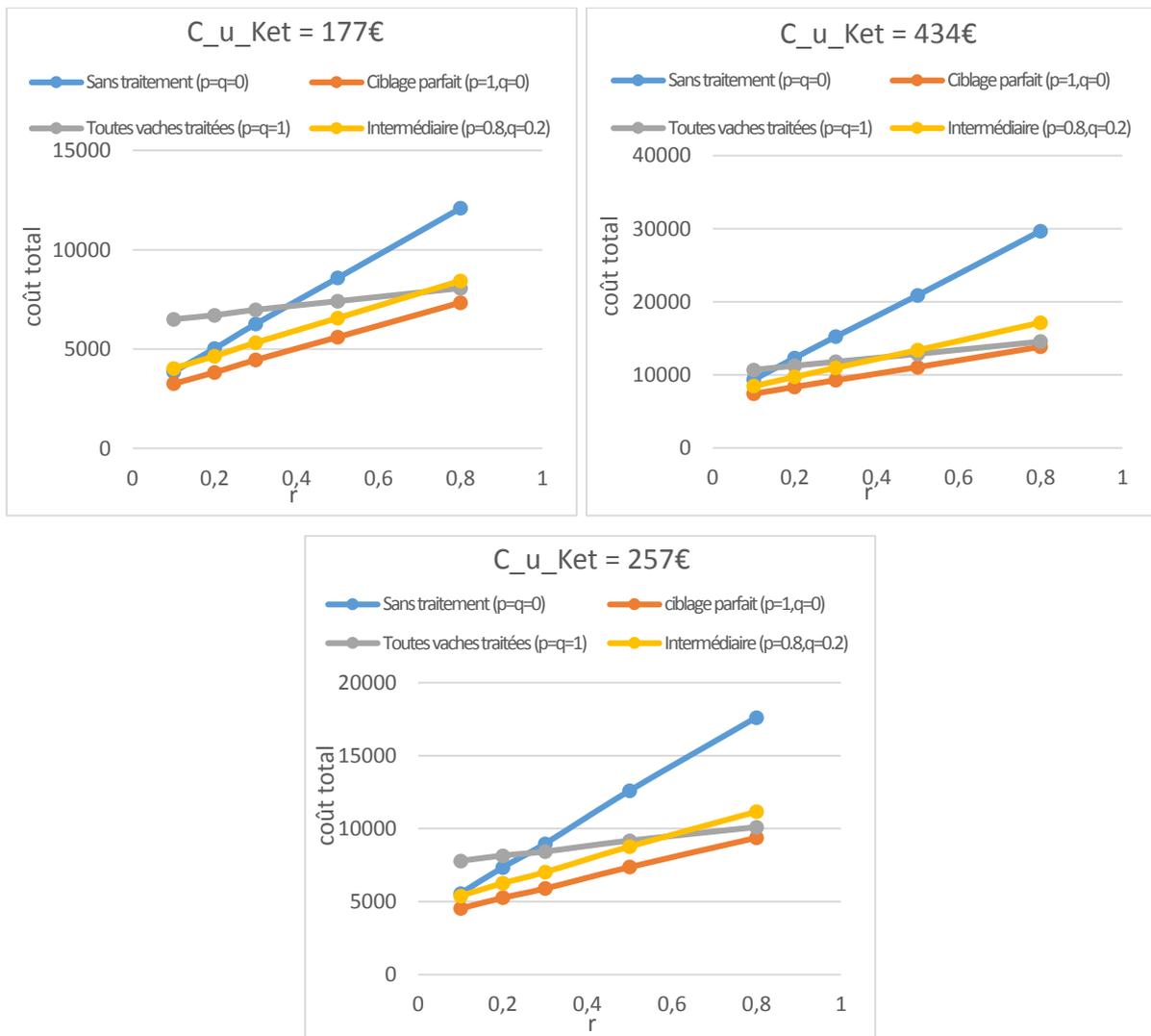
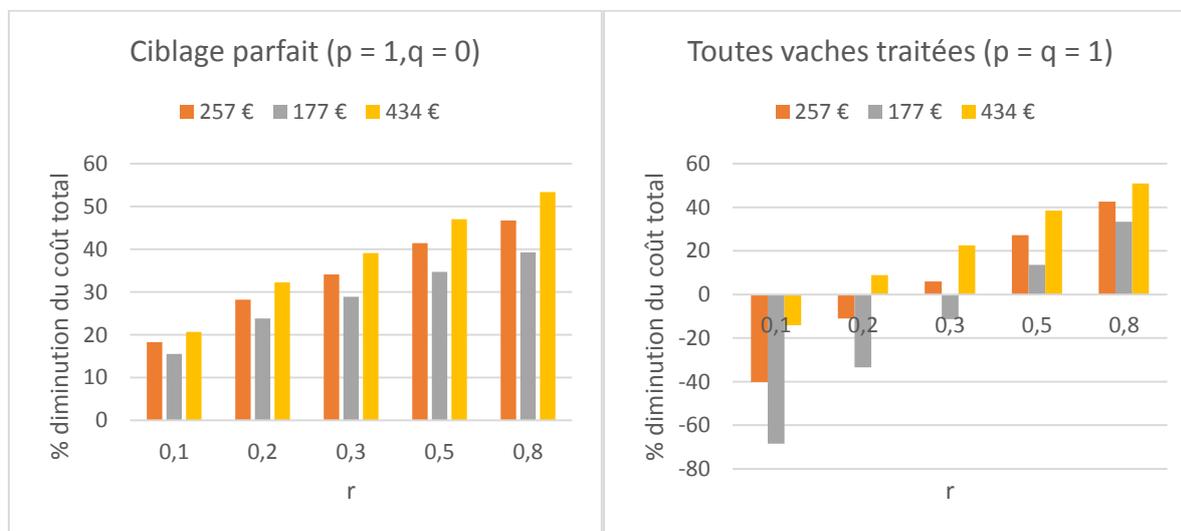


Figure 32 : Coût total de l'HC en fonction de r [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

Le point de rupture (toutes vaches traitées par rapport à absence de traitement) diminue avec l'augmentation de prix unitaire de cétose. Cependant, si l'échelle des graphiques (figure 32) semble rendre équivalentes les trois situations avec traitement, **il n'en reste pas moins vrai que seule la réduction de r permet d'obtenir l'optimum économique**. Traiter toutes les vaches est plus rentable qu'un ciblage intermédiaire pour des r grands (malgré une faible différence), mais toujours plus coûteux qu'un ciblage parfait. Même dans l'option toutes vaches traitées et $C_{u_Ket} = 434 \text{ €}$, le coût total diminue de 14 500 € pour $r = 0.8$ à 10 660 € pour $r = 0.1$, soit 384 € par vache.

C_{u_Ket}	Point de rupture pour toutes vaches traitées (valeur de r)	Point de rupture pour ciblage intermédiaire (valeur de r)	Point de rupture pour ciblage parfait (valeur de r)
177 €	0.376	0.129	0
257 €	0.259	0.081	0
434 €	0.150	0.045	0

Tableau 15 : Points de ruptures pour différents C_{u_Ket} [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]



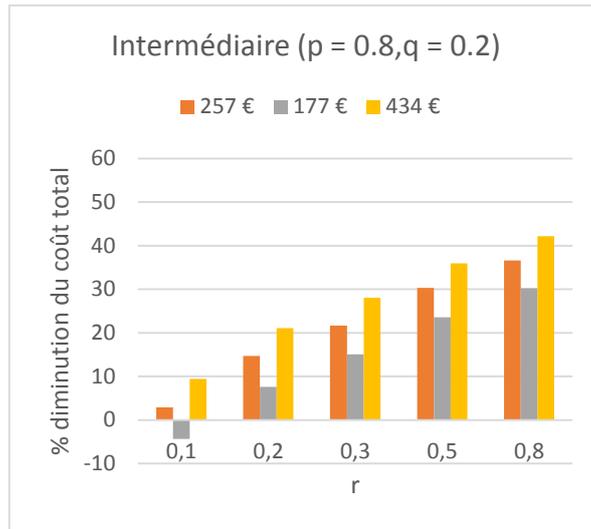


Figure 33 : Diminution du coût total de l'HC (en %) par rapport à une absence de traitement ($p = q = 0$) pour différents C_{u_Ket} [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

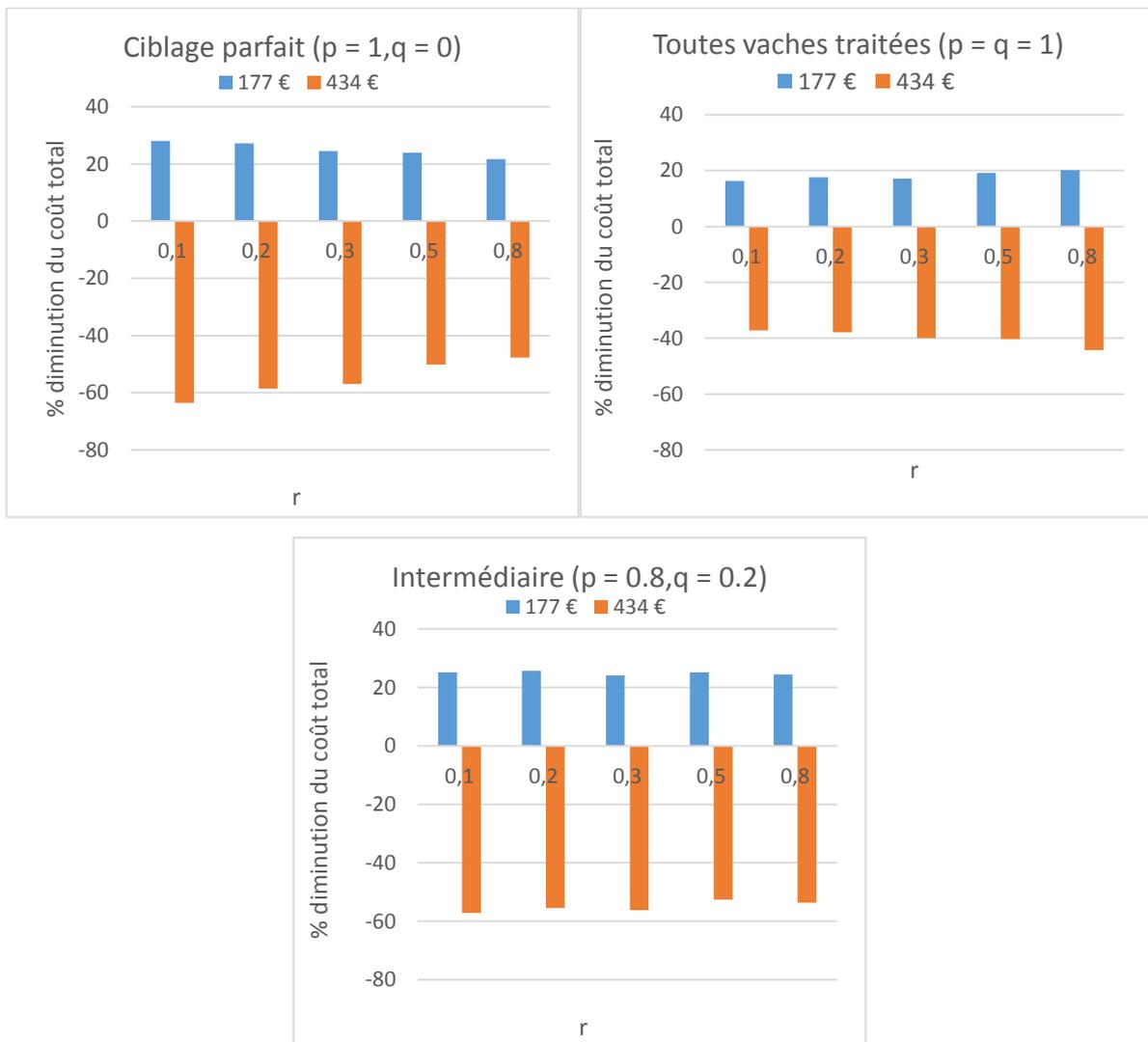


Figure 34 : Diminution du coût total de l'HC (en %) par rapport au scénario 2 ($C_{u_Ket} = 257$ €) pour différents C_{u_Ket} [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

1.2.4. Sensibilité à c

Le coût total pour un élevage est toujours plus faible lorsque le traitement est efficace sur les vaches non à risque ($c = d \times (1 - E_K/2)$) que lorsqu'il ne l'est pas (scénario 2). Le point de rupture est également très inférieur à celui du scénario 1, puisqu'il est ici de 0.184 contre 0.442 pour le scénario 1. On peut donc considérer que traiter toutes les vaches entraîne une économie dans l'élevage dès 18.4 % de vaches à risque, quand le traitement est efficace sur les vaches non à risque.

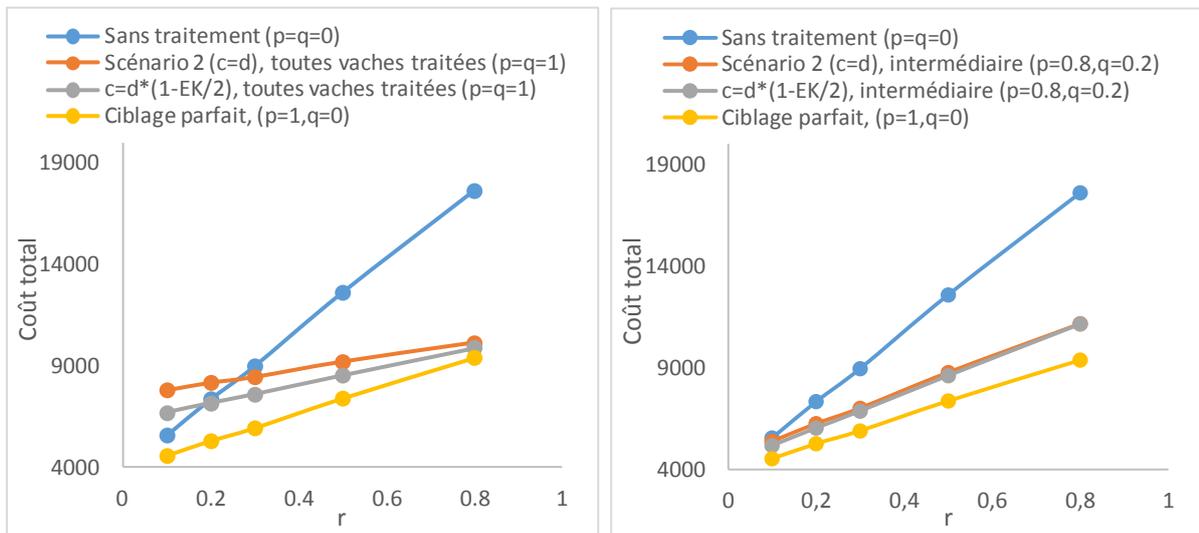


Figure 35 : Coût total de l'HC en fonction de r [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$]

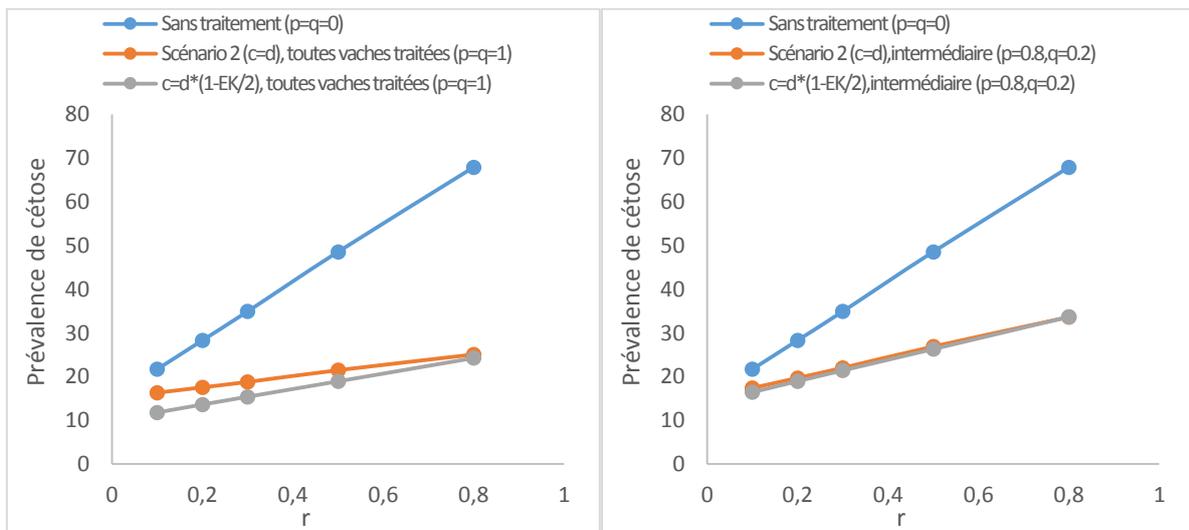


Figure 36 : Prévalence d'HC en fonction de r [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$]

La prévalence de cétose est également plus faible par rapport à une absence de traitement et au scénario 2 lorsque le traitement est efficace sur toutes les vaches quelle que soit la valeur de r . L'optimum technique est obtenu en traitant toutes les vaches alors que l'optimum économique est obtenu en ciblant parfaitement.

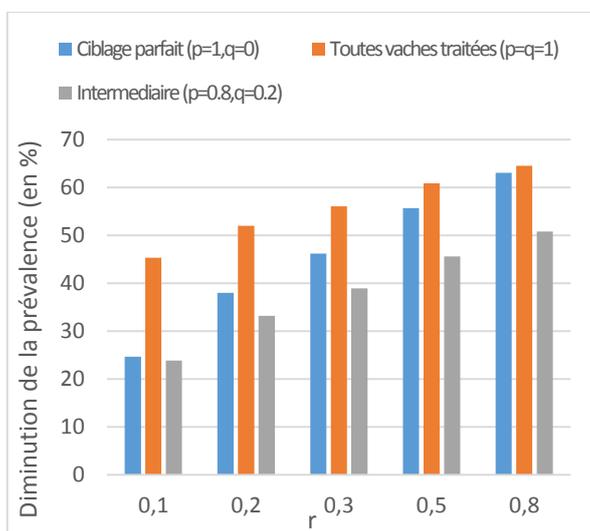


Figure 37 : Diminution de la prévalence d'HC (en %) quand $c = d \times (1 - E_K/2)$ par rapport à une absence de traitement
 [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$]

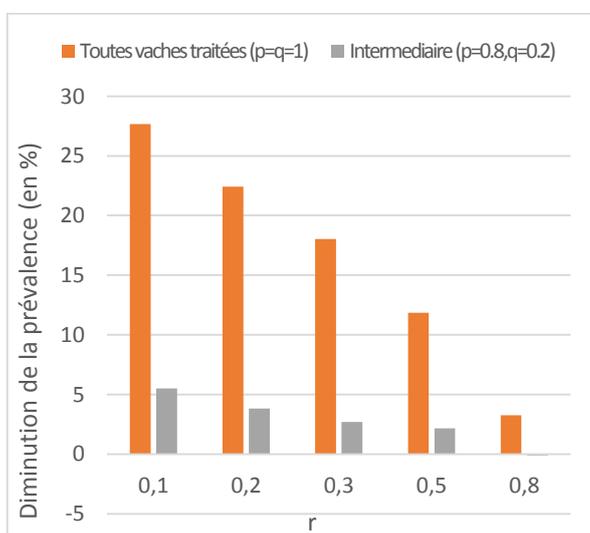


Figure 38 : Diminution de la prévalence d'HC (en %) quand $c = d \times (1 - E_K/2)$ par rapport au scénario 2 ($c = d$)
 [$C_{u_Ket} = 257 \text{ €}$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$]

2. Exposition aux antibiotiques

L'objectif poursuivi est d'analyser l'évolution de l'utilisation curative et préventive d'antibiotiques lors de différentes situations en matière de prévalence de cétose et de traitement au Kexxtone®. L'analyse portant sur un troupeau fictif de 100 vaches, la consommation totale est équivalente à une exposition moyenne du troupeau.

Pour chaque simulation, l'exposition moyenne pour un élevage est présentée en fonction du ciblage, de r et de la prévalence de cétose. Seules les valeurs moyennes sont rapportées ici, les IC et IP à 95 % sont rapportés en annexe 2 pour faciliter la lecture. De manière générale, l'IC95% est très faible et peu visible sur les graphiques. Au contraire, l'IP95% est très important pour l'exposition totale, mais plus réduit pour la prévalence (annexe 3.1).

Seuls les résultats avec $d = 0.15$ sont proposés. Les scénarios avec $d = 0.10$ ont été jugés peu vraisemblables, en raison des prévalences de cétose subclinique trop faibles obtenues (annexes 3.6).

2.1. Scénario 1C

2.1.1. Exposition aux antibiotiques pour le scénario 1C

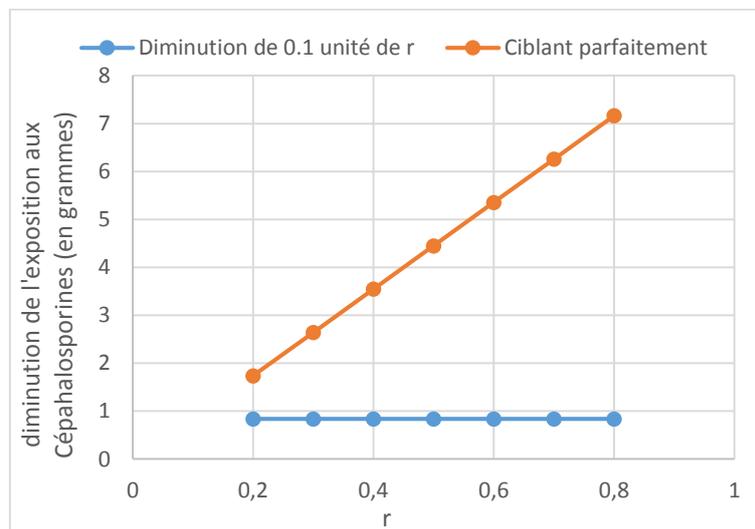


Figure 39 : Économie en grammes de Céphalosporines réalisé en fonction de la stratégie Kexxtone® ou stratégie réduction de r [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

La diminution de l'exposition du troupeau aux céphalosporines en fonction de r , pour des baisses unitaires de r ou lors d'un ciblage parfait est illustrée en figure 39. La baisse marginale

de l'exposition aux céphalosporines permise par la baisse de r est constante ($-0,83$ g par 0.1 unité de r). Un ciblage parfait permet une forte réduction de l'exposition en comparaison avec l'absence de traitement. Le ciblage permet une baisse d'exposition toujours supérieure à la baisse de r seule.

La baisse absolue de l'exposition aux antibiotiques curatifs est très faible en comparaison avec l'augmentation de l'exposition aux antibiotiques préventifs (monensin), conduisant à présenter les deux séparément (figure 40). Sans traitement préventif, l'exposition se situe entre 49 et 57 grammes d'antibiotiques ; lorsque le ciblage est parfait l'exposition est de 370 à 2 600 grammes d'antibiotiques.

L'exposition aux céphalosporines diminue lorsqu'un traitement préventif au Kexxtone® est réalisé sur toutes les vaches ou avec un ciblage parfait. Kexxtone® n'ayant ici pas d'effet sur les vaches non à risque ($c = d$), l'exposition aux céphalosporines dépend uniquement de p , conduisant à la même situation pour un ciblage parfait ou un traitement systématique. Un ciblage intermédiaire permet une baisse du même ordre de grandeur. **Ainsi, les traitements préventifs au Kexxtone®, qu'ils soient systématiques, ciblés parfaitement ou ciblés correctement permettent de stabiliser l'utilisation des antibiotiques curatifs lorsque r augmente et que rien n'est fait, c'est-à-dire de limiter l'augmentation de l'exposition aux antibiotiques curatifs liée à l'augmentation de r .** La baisse de l'exposition aux antibiotiques curatifs n'est cependant que de quelques pourcent pour r bas et plafonne à une douzaine de pourcent pour r élevé (figure 41). Lors d'utilisation de traitements préventifs (systématique, ciblé correctement ou parfaitement), la baisse de la prévalence de cétose subclinique et la baisse de l'exposition aux antibiotiques augmentent avec r . **Cependant, la baisse de l'exposition aux antibiotiques est beaucoup moins marquée que celle de la prévalence de cétose subclinique.** Cette différence est en accord avec la consommation d'antibiotiques à un niveau de base chez les vaches sans cétose subclinique, liée au risque de base des différents troubles impliqués dans l'étude chez les vaches sans cétose subclinique.

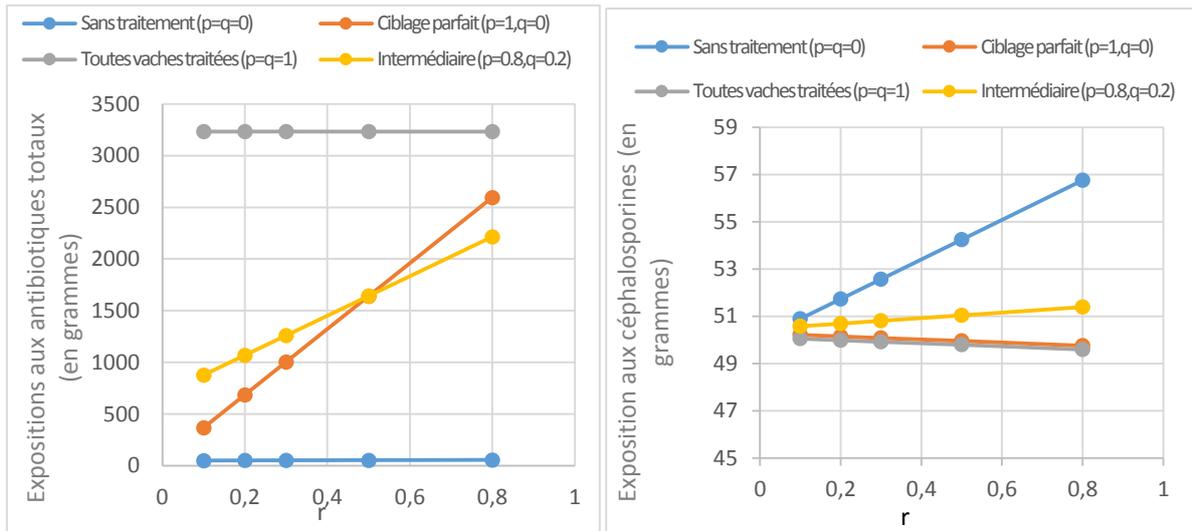


Figure 40 : Exposition aux antibiotiques totaux et céphalosporines en fonction de r pour le scénario 1L [Scénario B, $E_k = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

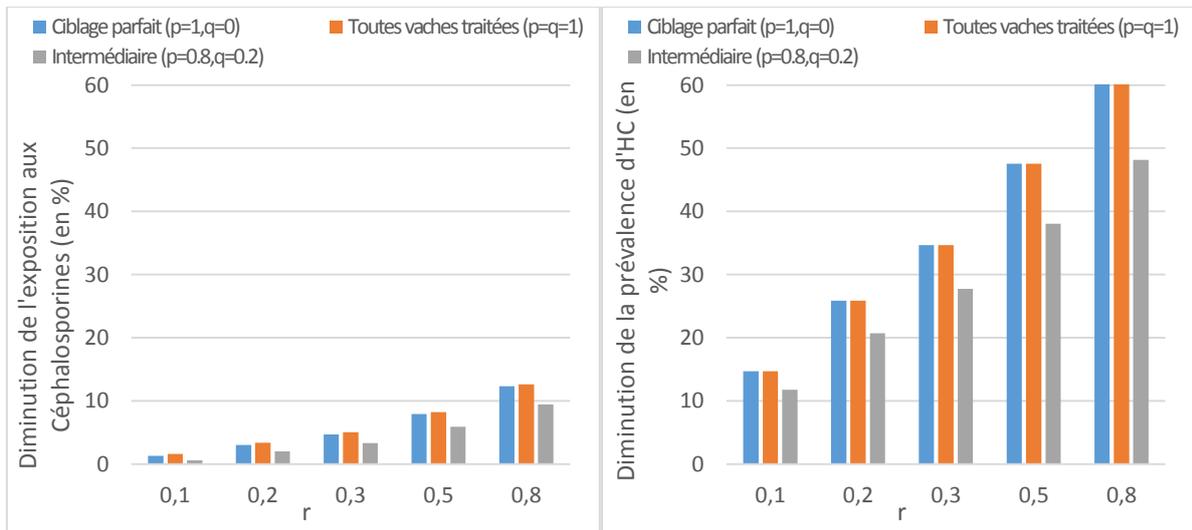


Figure 41 : Diminution de l'exposition aux céphalosporines et de la prévalence d'HC par rapport à une absence de traitement pour le scénario 1L (en %) [Scénario B, $E_k = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

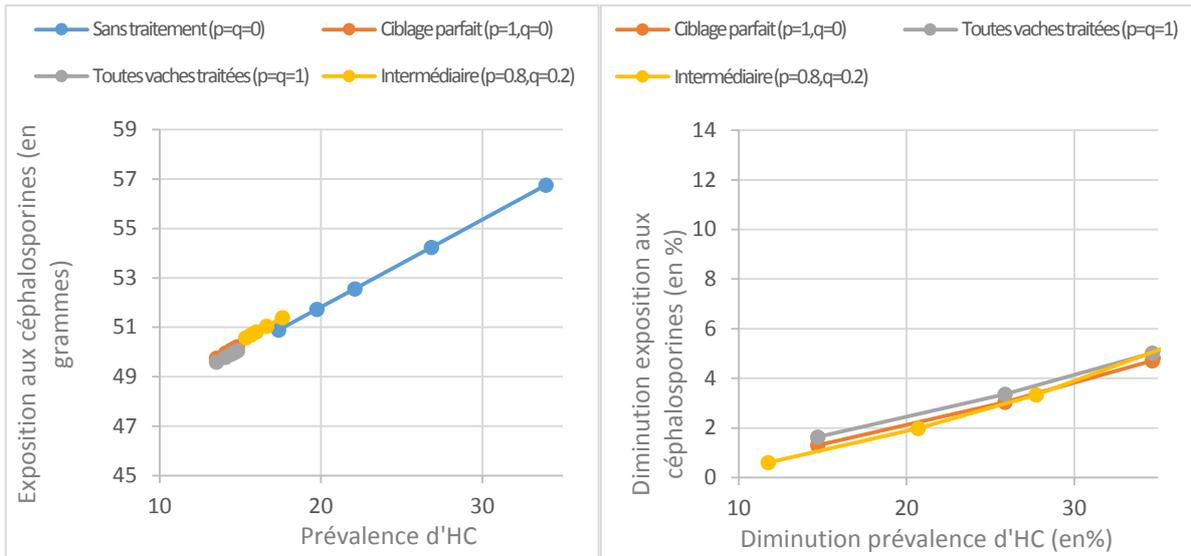
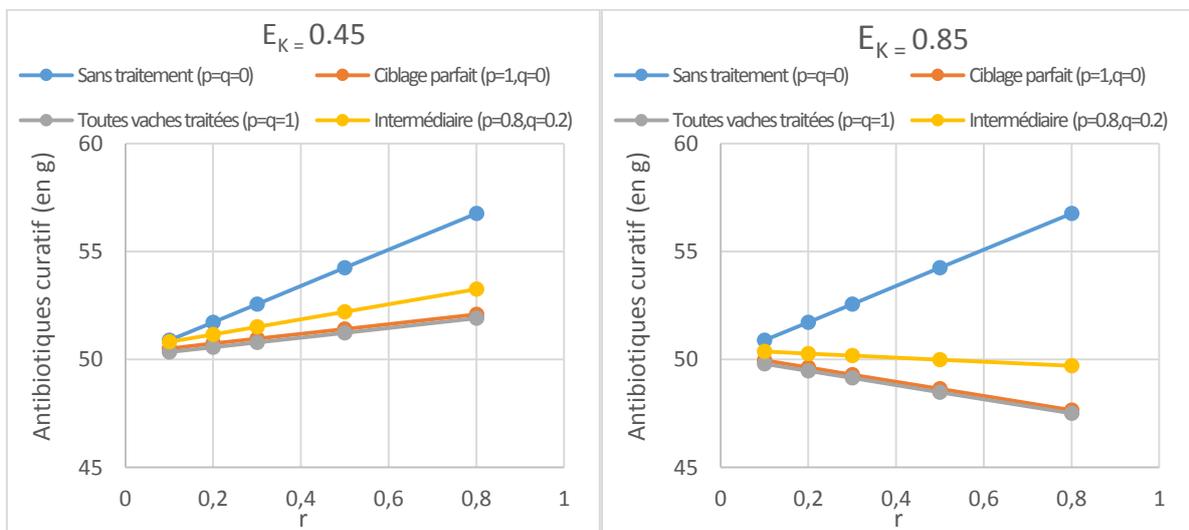


Figure 42 : Exposition aux céphalosporines en fonction de la prévalence d'HC et diminution de l'exposition aux céphalosporines en fonction de la diminution de la prévalence d'HC [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

2.1.2. Sensibilité à E_K

Comparée à la situation précédente, l'augmentation de E_K conduit à une diminution de l'exposition aux céphalosporines lorsque r augmente (figure 43) alors que la baisse de E_K conduit à un rapprochement de la situation sans traitement. Pour les deux situations d'intérêt et par rapport à l'absence de traitement, la diminution maximale de l'exposition aux antibiotiques curatifs est de 16 % pour le ciblage parfait et de 12.4 % pour un ciblage intermédiaire (figure 44).



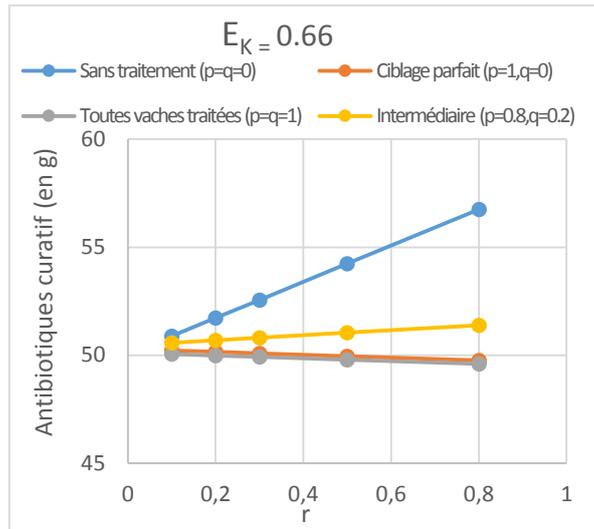


Figure 43 : Exposition aux Céphalosporines pour différents E_K [Scénario B, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]

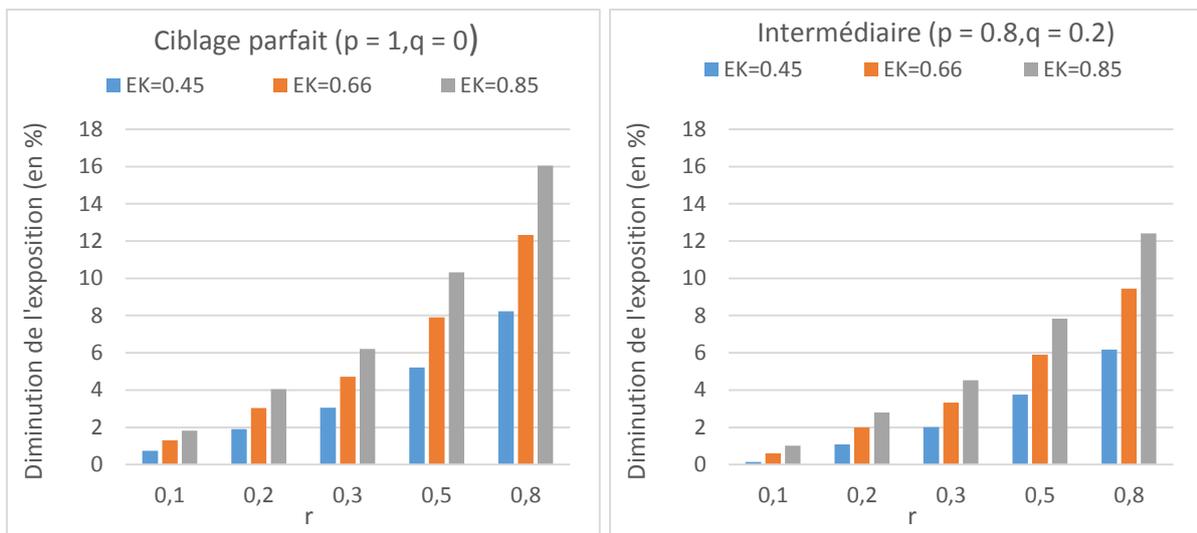


Figure 44 : Diminution de l'exposition aux Céphalosporines (en %)[Scénario B, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]

La diminution de l'exposition aux antibiotiques évolue en accord avec la baisse du nombre total de traitements curatifs (figure 45).

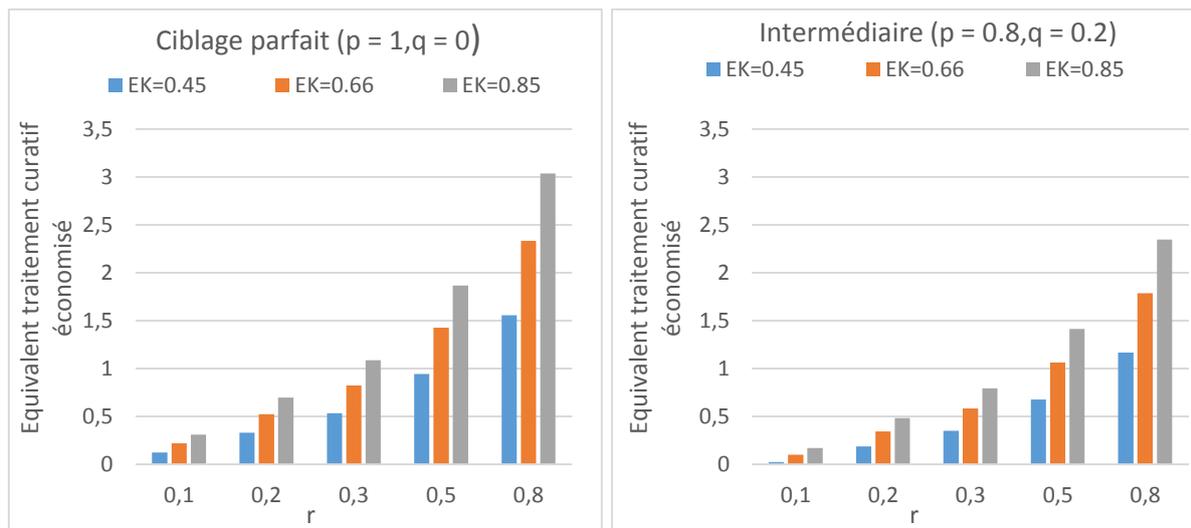


Figure 45 : Nombre de traitements curatifs économisés pour différentes E_K [Scénario B, $OR_{\text{risque}} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

La modélisation avec $E_K = 0.85$ conduit à une situation assez originale où l'exposition aux antibiotiques curatifs baisse avec l'augmentation de r lorsqu'un traitement Kexxtone® est administré (figure 40). Une tendance légère identique était déjà observée pour $E_K = 0.66$.

Cette situation provient de la faible valeur de OR_{risque} ($OR_{\text{risque}} = 2.13$) couplée à une forte efficacité du bolus ($E_K = 0.85$). Cet effet est aussi observé en 1A, mais peu ou pas en 2C et 2A ($OR_{\text{risque}} = 4.50$). Il en résulte une baisse modérée du nombre total de traitements curatifs réalisés pour r élevé avec traitement préventif en comparaison avec r bas sans traitement préventif. La différence de consommation d'antibiotiques curatifs étant relativement faible entre une vache avec et une vache sans cétose subclinique, et r représentant la prévalence de vaches à risque (et non la prévalence de vaches avec cétose subclinique), les évolutions de r et P_{Ket} sont opposées dans ce cas précis.

2.1.3. Sensibilité à OR_i et P_{Di_ct}

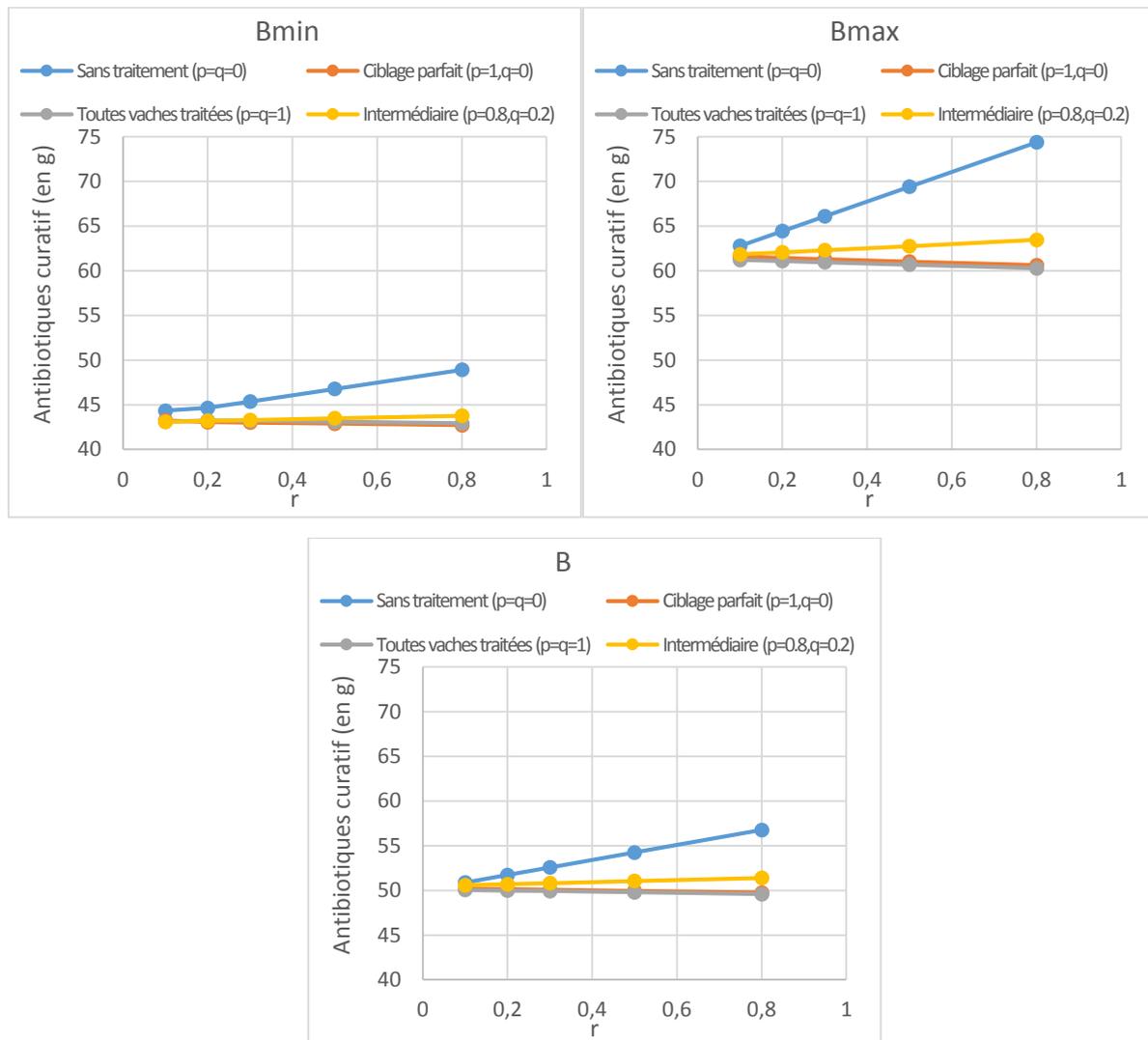
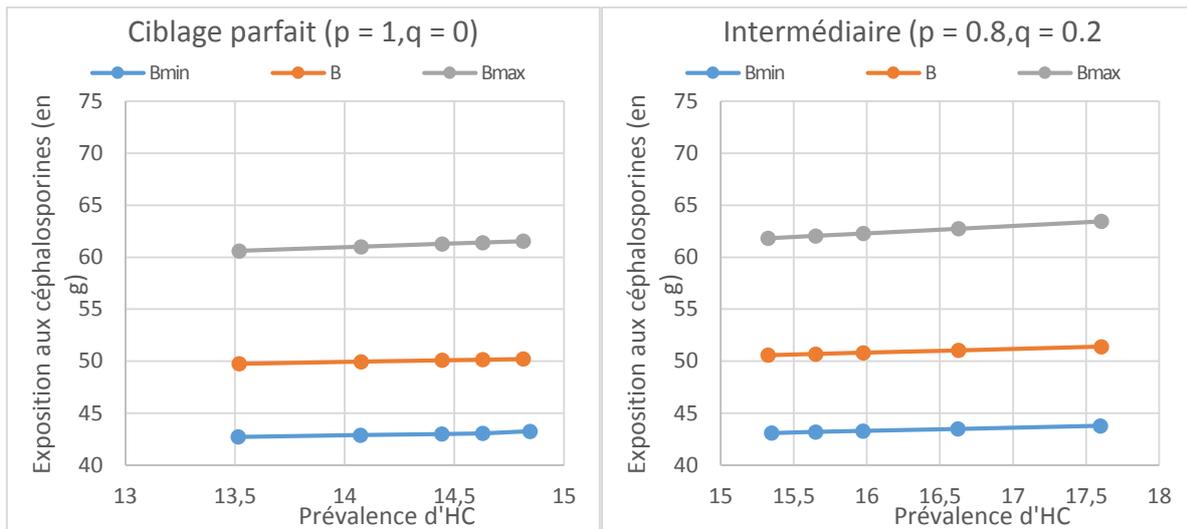


Figure 46 : Exposition aux céphalosporines pour différents OR et P_{Di_ct} [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]



Les modifications du scénario B pour Bmin et Bmax ne modifient pas les conclusions précédentes. L'augmentation des OR_i et P_{Di_ct} du scénario Bmax conduit à une baisse d'exposition plus importante, jusqu'à 18.5 % lors de ciblage parfait et de r élevé (Figure 47).

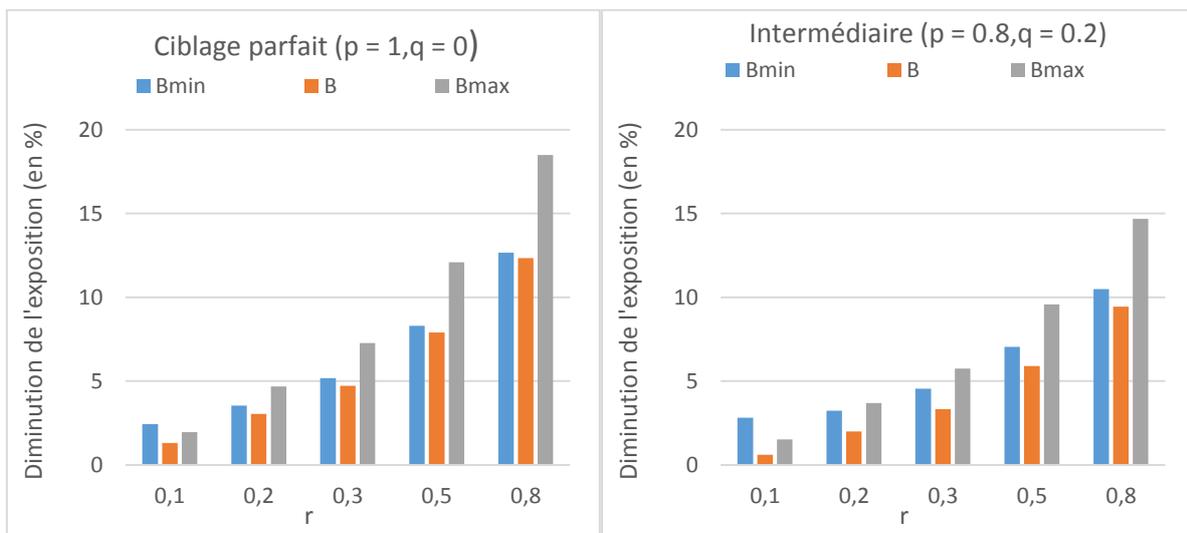


Figure 47 : Diminution de l'exposition aux céphalosporines(en %) pour différents OR et P_{Di_ct} [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

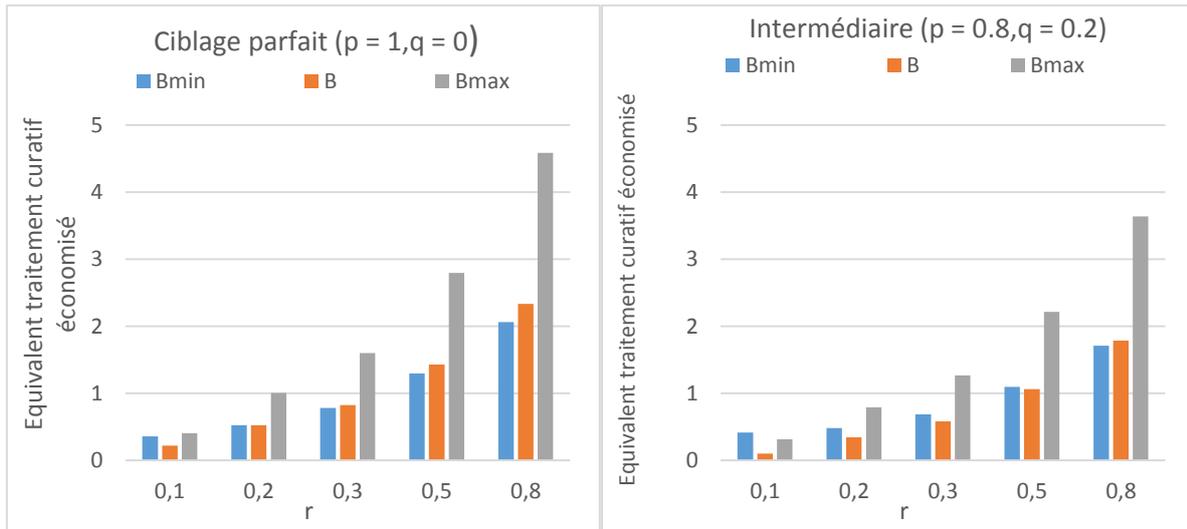


Figure 48 : Nombre de traitements curatifs économisés en fonction de r pour différents OR et P_{Di-cl} [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

2.1.4. Sensibilité au facteur c

Lorsque Kexxtone® est considéré efficace sur les vaches non à risque ($c = d \times (1 - E_K/2)$), les profils avec ciblage parfait ne sont pas modifiés (comme attendu) et ceux avec ciblage intermédiaire le sont peu. Les consommations d'antibiotiques curatifs diminuent lors de traitement systématique, y compris pour des valeurs de r faibles. Cette baisse est liée à la diminution de la prévalence de cétose subclinique, y compris pour les valeurs faibles de r. Les différences de résultats entre $c = d \times (1 - E_K/2)$ et $c = d$ sont d'autant plus faibles que r augmente car la différence des calculs ne porte que sur la population non à risque (soit $1 - r$).

Avec $c = d \times (1 - E_K/2)$, l'exposition aux céphalosporines ne diminue qu'avec q non nul (Figures 49 et 50). Ainsi, l'exposition diminue de 4.7 à 13.2 % lors de traitement systématique contre de 1.6 à 12.4 % pour le scénario 1 (figure 50).

Au final, les résultats restent peu sensibles aux modes de calcul de c.

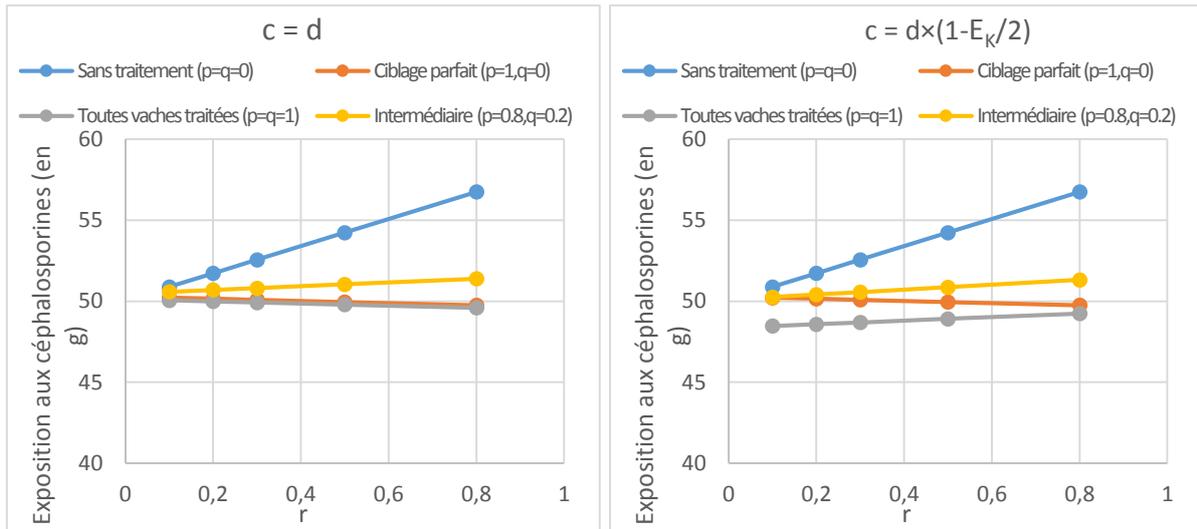


Figure 49 : Exposition aux Céphalosporines [Scénario B, $E_k = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$]

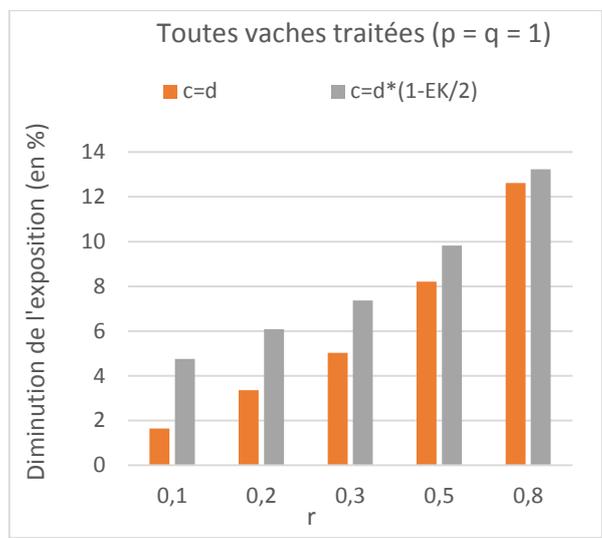
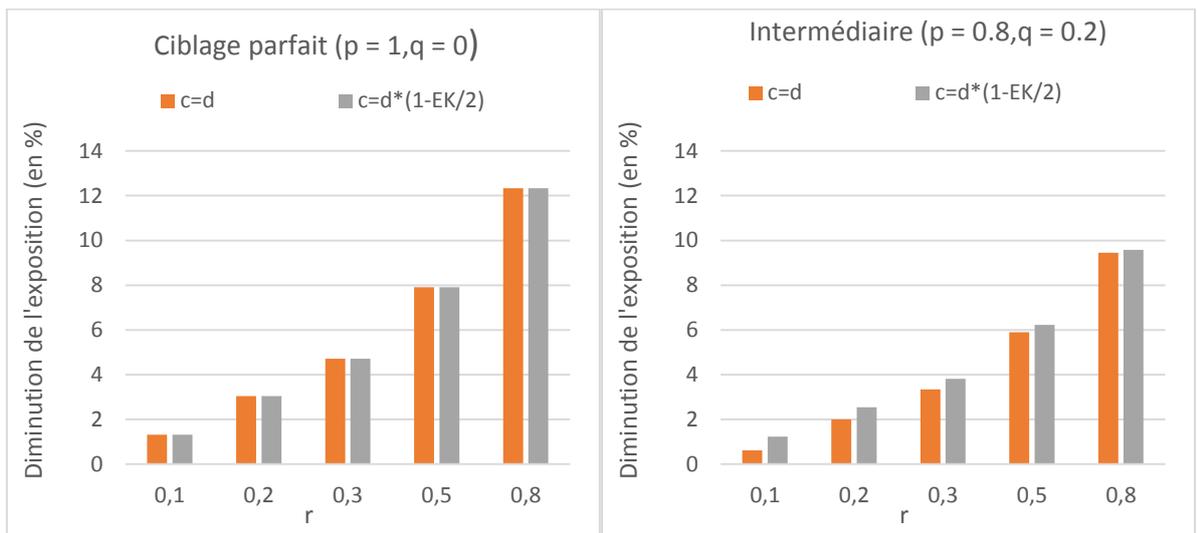


Figure 50 : Diminution de l'exposition aux Céphalosporines(en %) par rapport à une absence de traitement [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$]

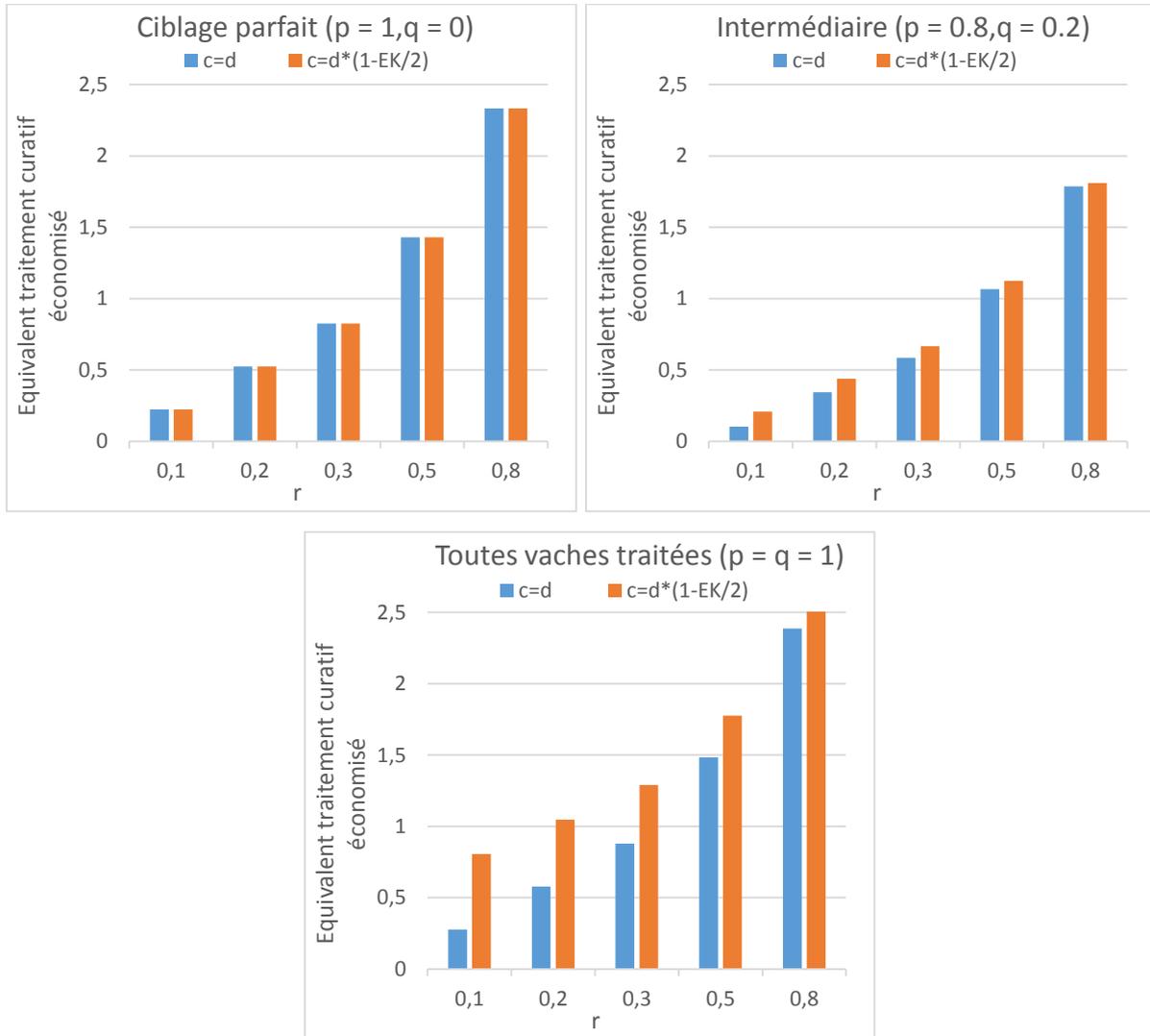


Figure 51 : Nombre de traitements curatifs économisés en fonction de r [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$]

2.2. Scénario 2C

2.2.1. Exposition aux antibiotiques pour le scénario 2C

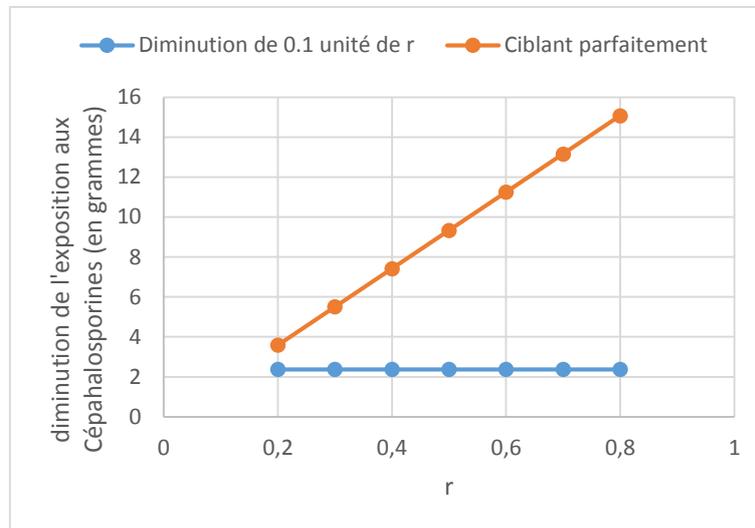


Figure 52 : Économie en grammes de céphalosporines réalisée en fonction de la stratégie Kexxtone® ou stratégie réduction de r [Scénario B, $E_k = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

L'augmentation d' OR_{risque} à 4.5 ne modifie pas les tendances observées dans le cas précédent. Cependant, l'exposition aux antibiotiques curatifs augmente plus fortement avec r , malgré le traitement préventif (Figures 53 et 40). Par contre, en accord avec la valeur doublée d' OR_{risque} , la diminution de la prévalence de cétose subclinique évolue peu, mais la baisse de l'exposition aux antibiotiques critiques est presque doublée (Figures 54 et 41).

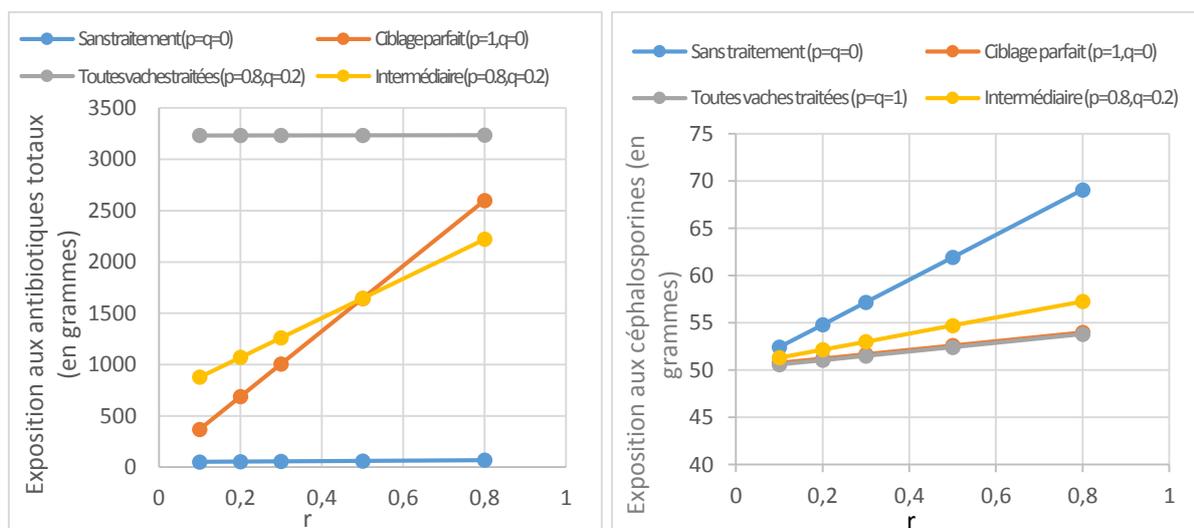


Figure 53 : Exposition aux antibiotiques totaux et céphalosporines en fonction de r pour le scénario 1H [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

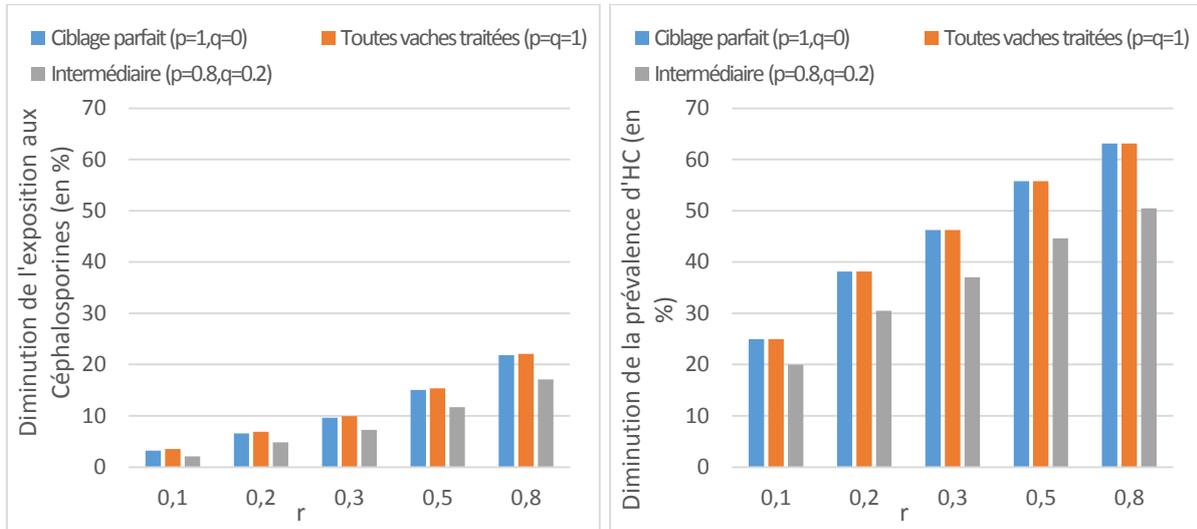


Figure 54 : Diminution de l'exposition aux céphalosporines et de la prévalence d'HC par rapport à une absence de traitement pour le scénario 1H (en %) [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

2.2.2. Sensibilité à E_K

La valeur doublée de l' OR_{risque} limite la baisse de l'exposition aux antibiotiques curatifs observée précédemment pour $E_K = 0.85$ (figures 55 et 43). La baisse de l'exposition aux antibiotiques curatifs lors de ciblage parfait ou intermédiaire et la baisse du nombre de traitements curatifs associés sont globalement doublées lorsque l' OR_{risque} passe de 2.13 à 4.5 (Figures 56 et 57 et Figures 44 et 45).

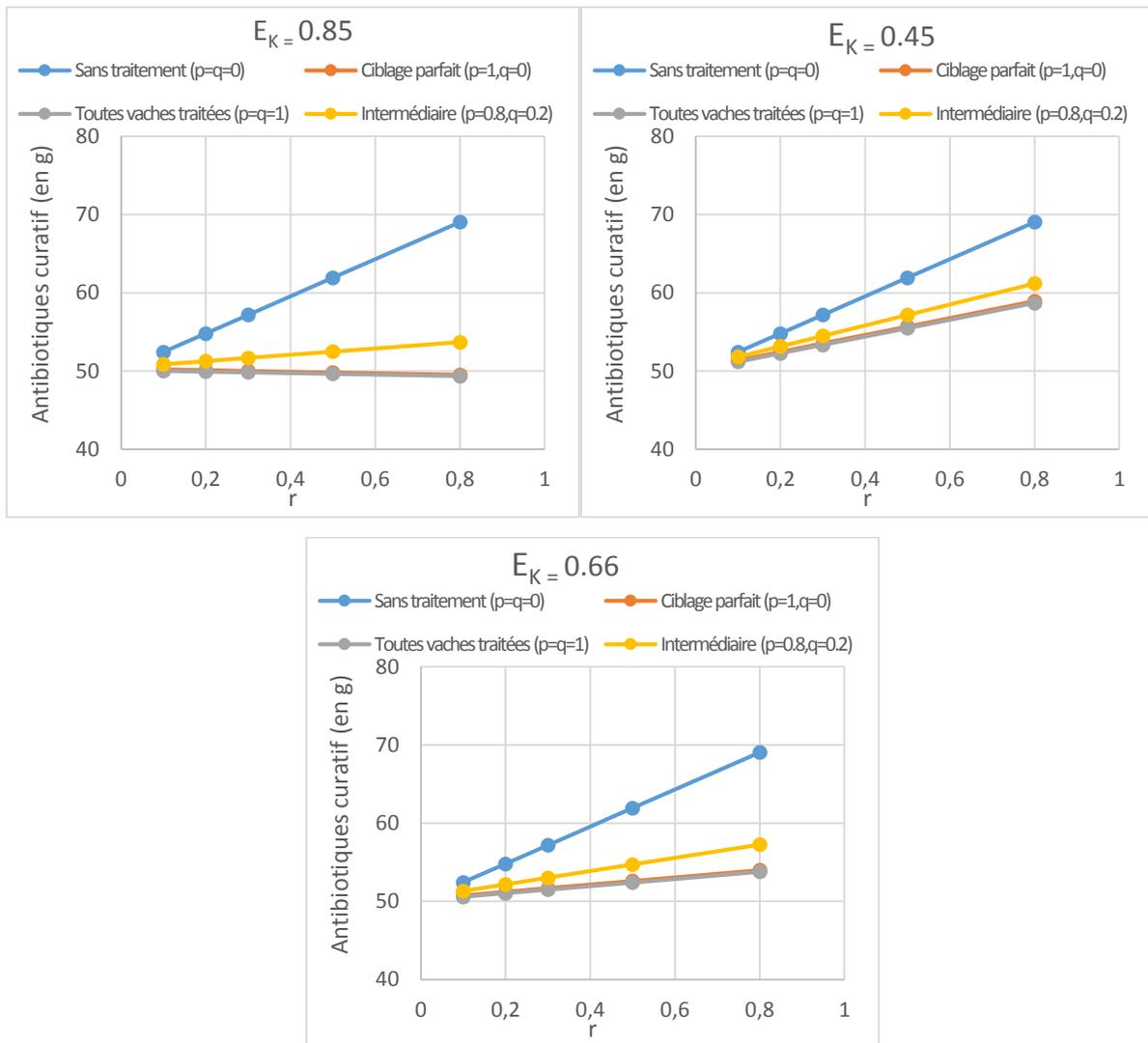


Figure 55 : Exposition aux Céphalosporines pour différentes E_K [Scénario B, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

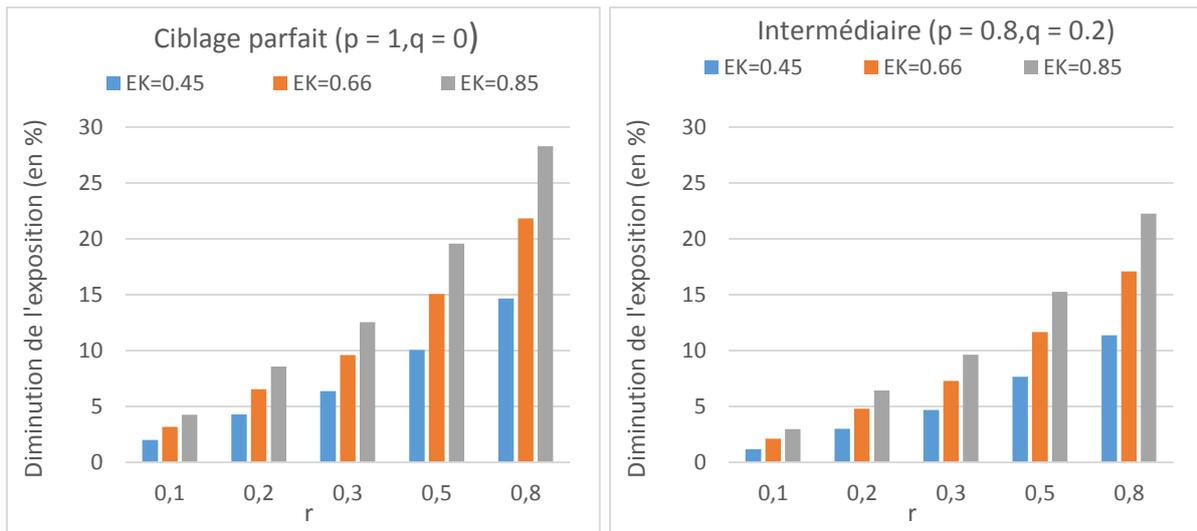


Figure 56 : Diminution de l'exposition aux Céphalosporines (en %) pour différentes E_K [Scénario B, ORisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]

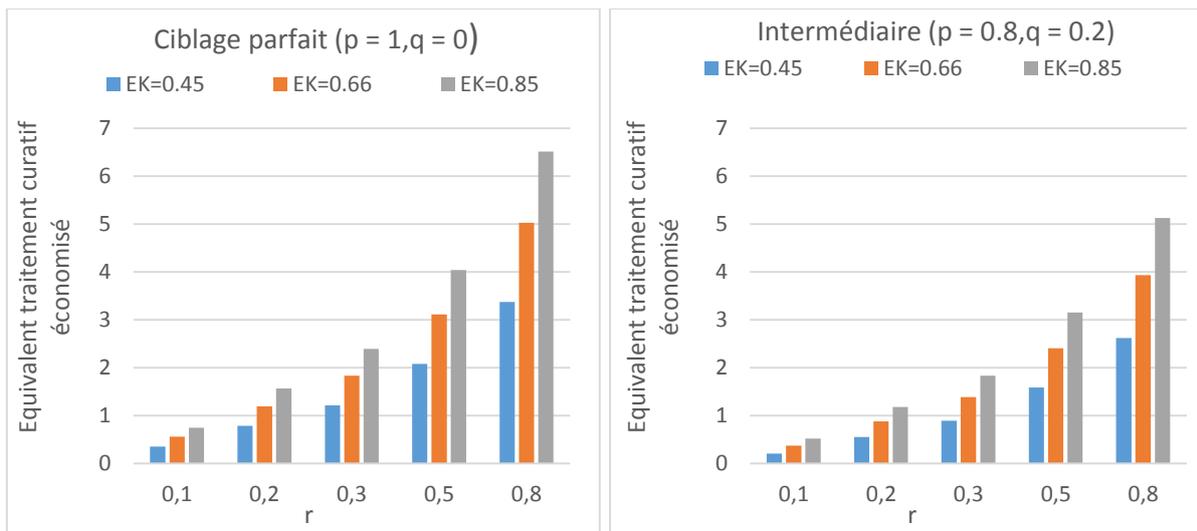


Figure 57 : Nombre de traitements curatifs économisés en fonction de r [Scénario B, ORisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]

2.2.3. Sensibilité des OR_i et des P_{Di_ct}

Les modifications du scénario B montrent une baisse plus importante de l'exposition permise par Kexxtone® pour r grands pour B_{max} alors que peu de différences sont observées pour B_{min} (figures 58 et 59).

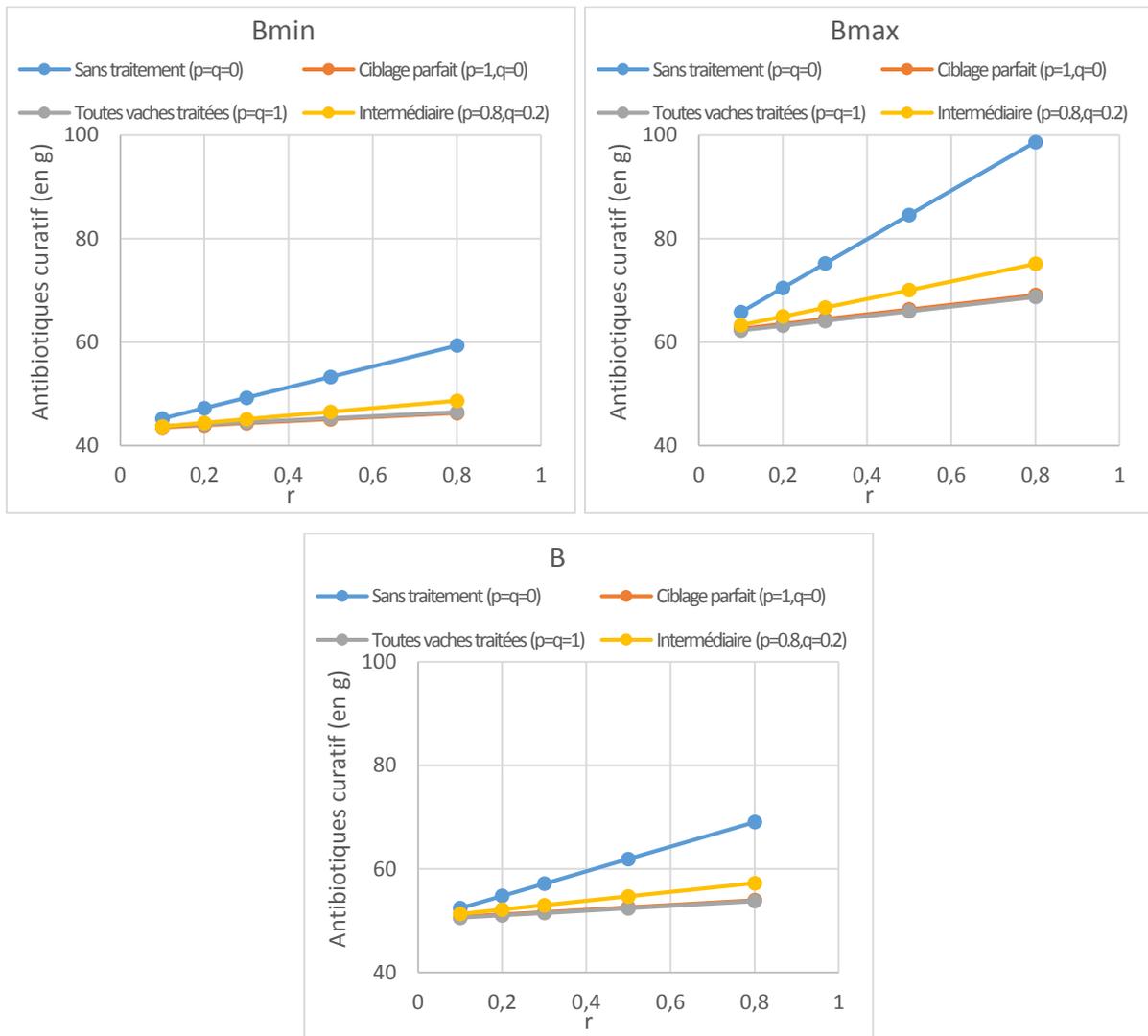


Figure 58 : Exposition aux céphalosporines pour différents OR et P_{Di_ct} [$EK = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

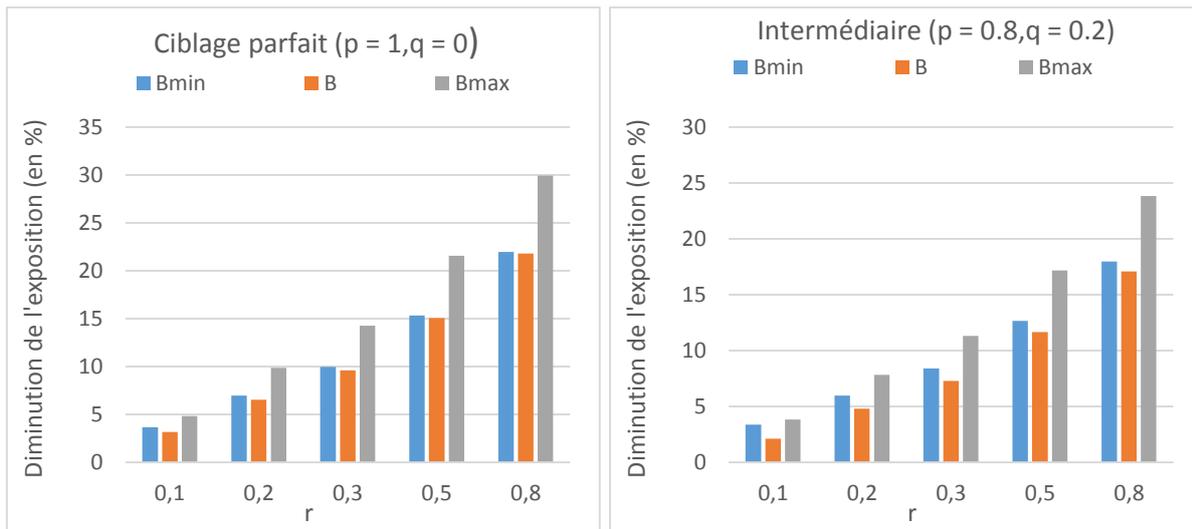


Figure 59 : Diminution de l'exposition aux Céphalosporines(en %) [$EK = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

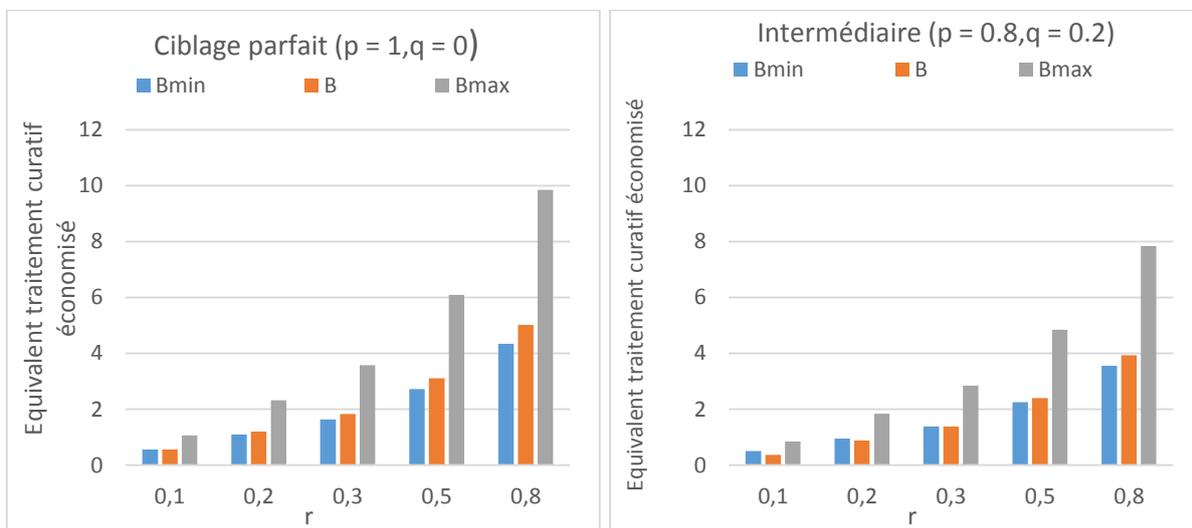


Figure 60 : Nombre de traitements curatifs économisés en fonction de r [$EK = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

2.2.4. Sensibilité de c

À l'instar des observations réalisées pour un OR_{risque} plus faible, l'efficacité de Kexxtone® sur les vaches non à risque se traduit par une baisse de la consommation d'antibiotiques lors de traitements systématiques et intermédiaires, y compris pour des valeurs r faibles, mais pas lors de ciblage parfait.

La sensibilité des résultats à c reste toutefois faible à très faible.

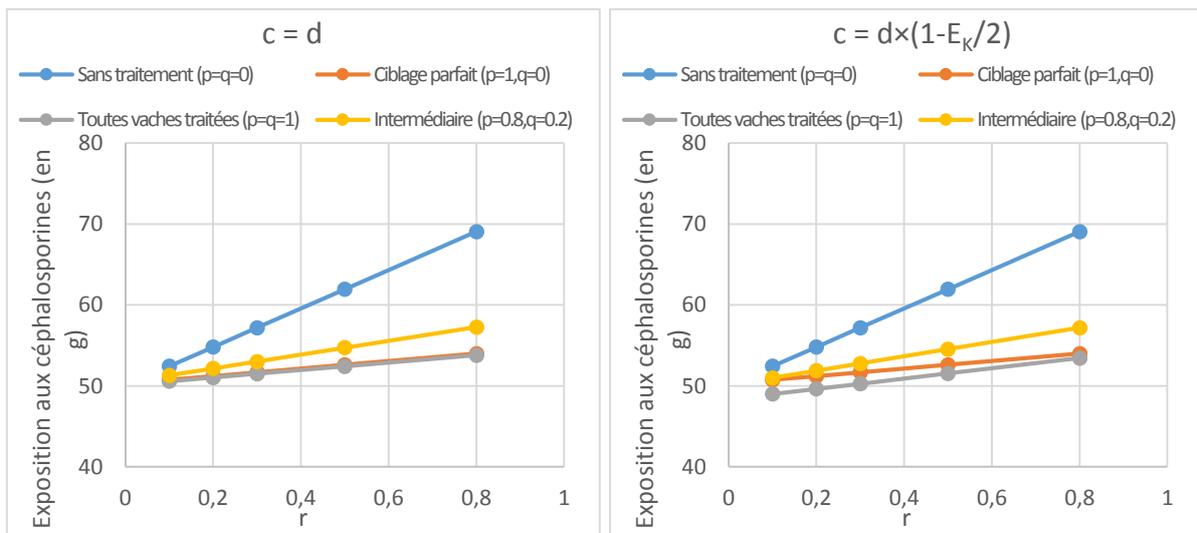
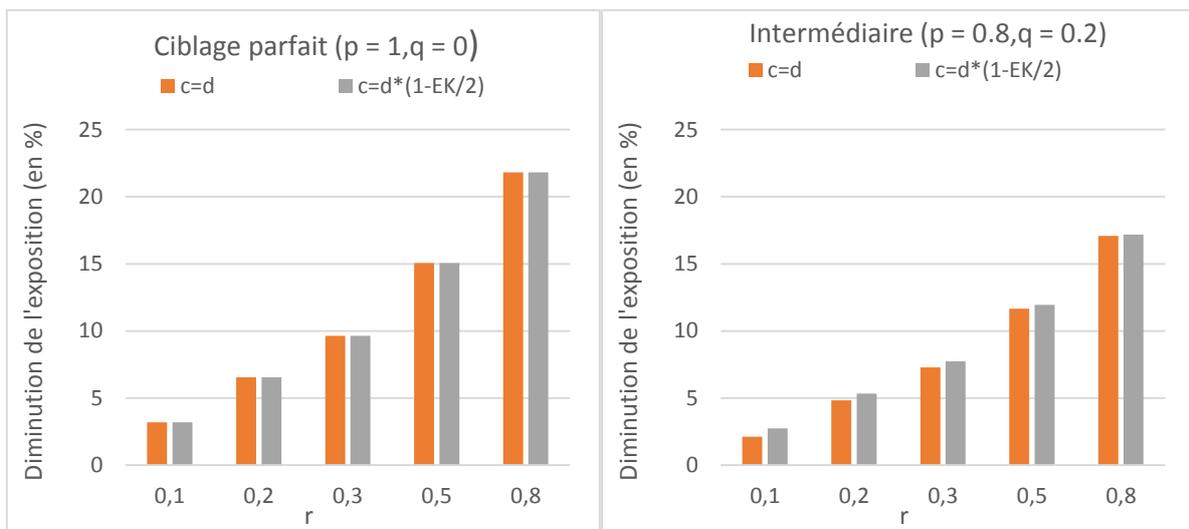


Figure 61 : Exposition aux Céphalosporines pour différentes valeurs de c [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$]



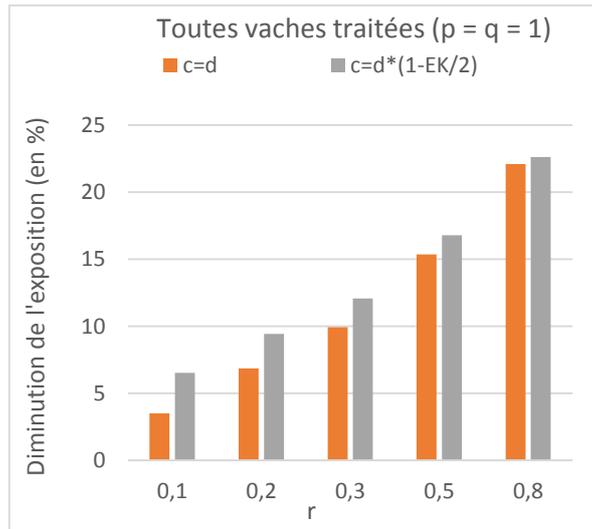


Figure 62 : Diminution de l'exposition aux Céphalosporines pour différentes valeurs de c [Scénario B, $EK = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$]

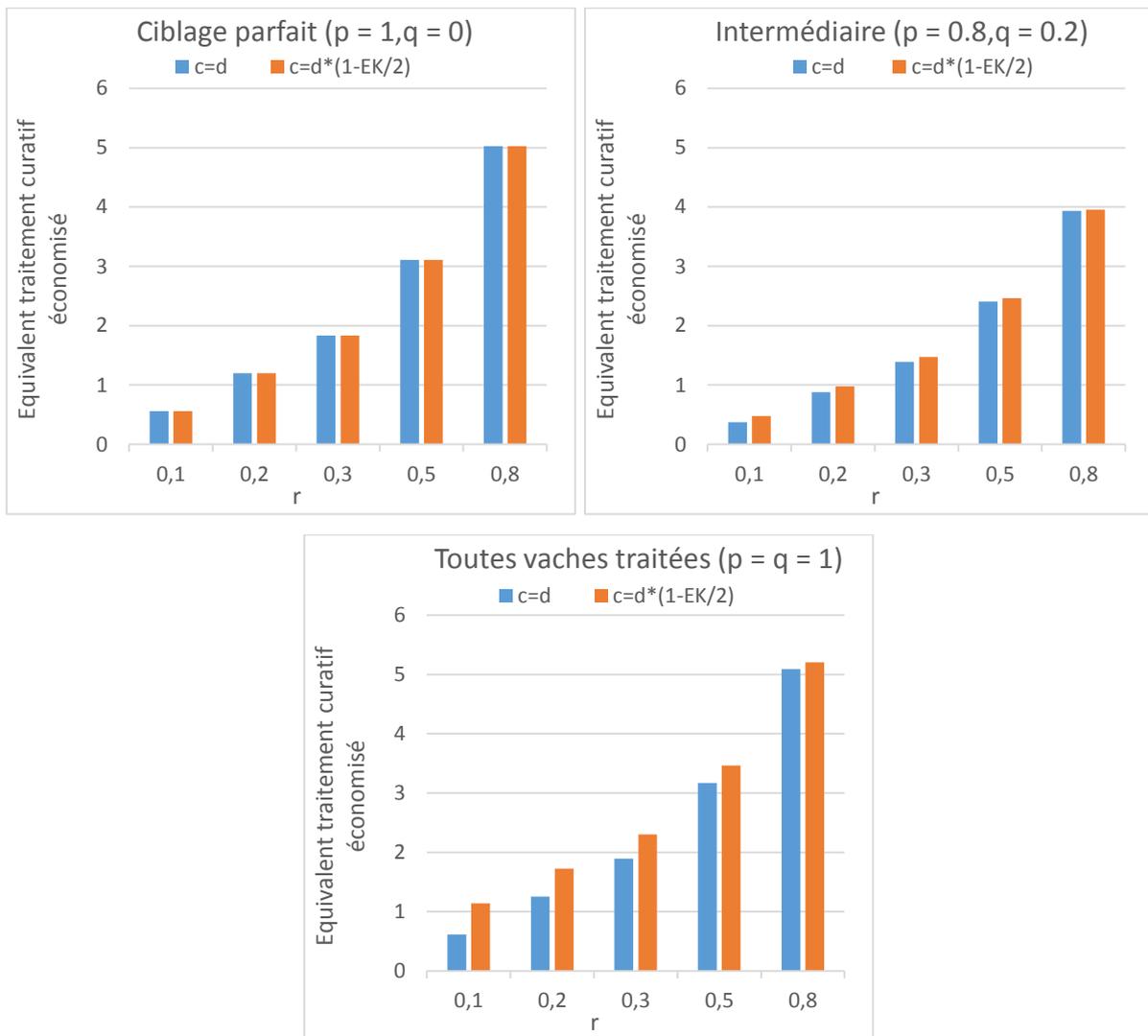


Figure 63 : Nombre de traitements curatifs économisés en fonction de r pour différentes valeurs de c [Scénario B, $EK = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$]

2.3. Exclusion de la composante mammite clinique

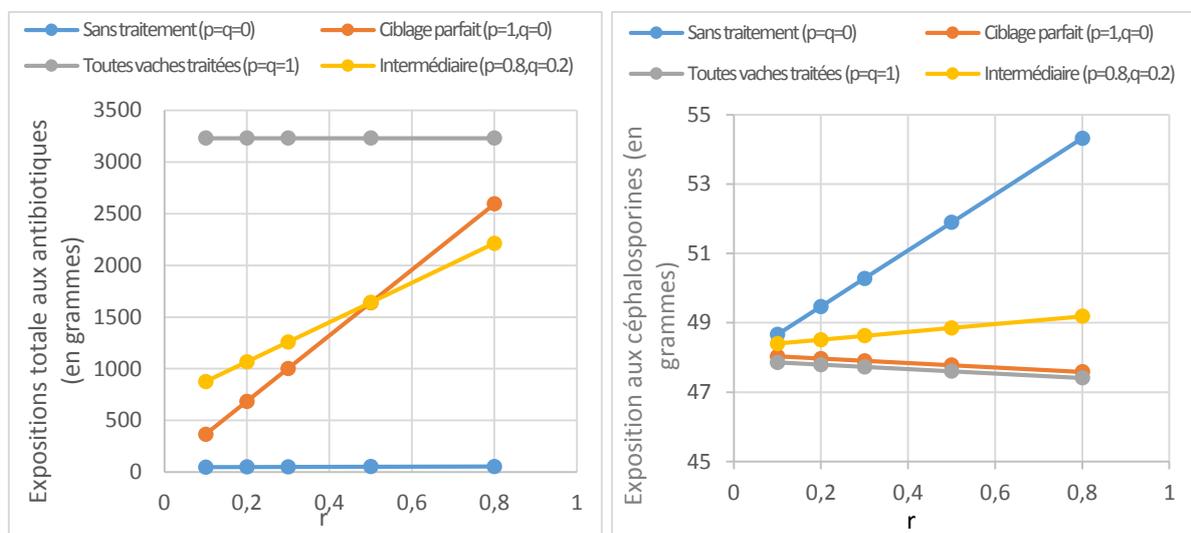


Figure 64 : Exposition totale aux antibiotiques et aux céphalosporines en excluant la composante mammite [Scénario B, $E_k = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50, 0.62)$, $c=d$]

L'exclusion de la composante mammite ne change ni le profil des courbes obtenues, ni les ordres de grandeurs des résultats tant en absolue qu'en relatif..

2.4. Scénarios 1A et 2A

L'application des modèles précédents aux pénicillines A montre des profils identiques de graphiques et évolutions d'expositions. Seules les valeurs des ordonnées sont modifiées en raison de la quantité de matière active différenciant les antibiotiques. Par ailleurs, les quantités d'antibiotiques totales restent fortement dominées par les quantités de monensin, limitant l'analyse de leur évolution, malgré une quantité totale de grammes de pénicillines supérieure à celle des céphalosporines.

Les résultats sont présentés en détail et selon les mêmes modalités que précédemment en annexe.

PARTIE 3 : DISCUSSION

1. Méthodes

La méthode retenue ici est adaptée de travaux précédents (Khenifar, 2014 ; Raboisson, 2015a ; Raboisson, 2015b). D'une part, le coût total de la cétose subclinique tel que défini dans ces travaux antérieurs peut être utilisé directement dans des modélisations plus complexes telles que celles du modèle 1 (économique). Les résultats du coût total de la cétose avaient été déterminés avec une méthode stochastique permettant l'expression des résultats à travers une moyenne et une variance (intervalle de confiance ou prédiction). Dans les présents travaux a aussi été intégrée la variabilité des paramètres d'entrée à travers des lois de distribution lorsque possible et pertinent, à travers l'utilisation d'une loi normale pour le coût total de la cétose. D'autre part, le modèle conceptuel initial (Khenifar, 2014 ; Raboisson, 2015a ; Raboisson, 2015b) a été modifié et complexifié en intégrant différents risques et probabilités (figure 4) dans le modèle antibiotique, mais en conservant l'approche liée aux RR des troubles ou changements de production en cas de cétose subclinique.

Dans les deux cas, la méthode reste statique et non dynamique. Cependant, la cétose subclinique est une affection du *péri-partum* et une grande partie de son impact est située dans la première partie de la lactation. Ses conséquences à moyen terme sont limitées, exception faite, peut-être, des situations à prévalences de cétose subclinique élevées avec des modifications de dynamique de troupeau. Une éventuelle modélisation dynamique aurait probablement permis d'aborder ces effets à moyen terme avec plus de précision sur le plan conceptuel. Cependant, au moins une partie du gain apporté par la méthode dynamique aurait été perdue par les difficultés de calibration d'un tel modèle, comparé à un modèle statique. Les estimations du coût total de la cétose ont montré que le travail de calibration rigoureux permettrait de réduire la surestimation, dans le cas du coût total de la cétose de 70 %. La pertinence de l'approche doit donc être raisonnée en fonction à la fois de l'adéquation du modèle conceptuel mais aussi des possibilités techniques de calibration.

Même si statiques, les modèles utilisés ici restent stochastiques, permettant d'analyser conjointement les résultats moyens et les limites des conclusions qui en sont tirées.

Les résultats du modèle économique montrent des IC95% très faibles alors que les IP95% sont plus forts. Les IC95% montrent qu'il est possible de raisonner sur l'effet moyen observé, et que la variance autour de cet effet moyen est très faible. Les IP95% ont été calculés pour faciliter

l'utilisation des résultats sur le terrain. En effet, les intervenants en élevage souhaitent des résultats extrapolables sur l'exploitation qu'ils visitent, nécessitant le calcul de l'IP95%. Les plages d'IP95 sont cependant raisonnables pour la prévalence mais moins pour le coût total. Aussi, les résultats peuvent être considérés comme robustes et les orientations stratégiques du modèle utilisables en élevage, car les conclusions des modèles peuvent être aisément prédites à l'échelle d'un élevage pour la prévalence. Pour le coût total, la plage de variation de l'IP95% provient de l'IP95% de la prévalence mais aussi du coût unitaire de la cétose (et dans une moindre mesure du prix du bolus). Aussi, la différence des plages d'IP95% entre la prévalence et le coût total est liée aux larges plages d'IP95% du coût unitaire de la cétose. L'IP80% montre des variations moindres mais toutefois substantielles.

Les résultats du modèle antibiotique montrent des IC95% très faibles alors que les IP95% sont plus forts.

Les IC95% montrent bien la robustesse des résultats et que l'utilisation de Kexxtone couplé ou non à la réduction de la valeur de r permettent de réduire l'utilisation d'antibiotiques curatifs. Ces résultats ont finalement peu d'intérêt à l'échelle de l'élevage, où les résultats économique semblent plus pertinents. Par contre, ils peuvent servir de base à des recommandations globales. Appliqués de manière globale, ces stratégies permettront de réduire l'utilisation d'antibiotiques curatifs, tant sur une population très grande qu'à l'échelle d'un élevage sur un pas de temps grand. A court terme et à l'échelle d'un élevage, la prédiction de la consommation d'antibiotiques curatifs suite à la modification de pratiques (Kexxtone® et baisse de r) reste imprécise.

2. Calibration

Le modèle conceptuel (figure 4) se veut simple et proche des processus biologiques et des comportements des acteurs. En se positionnant à la fois dans le processus de décision de l'éleveur (traite ou pas), et en tenant compte des situations auxquelles il fait face (pourcentage de vaches à risque, incertitudes liées à l'efficacité du traitement), le modèle vise à faciliter la compréhension du modèle et l'utilisation des résultats.

Étonnamment, la calibration du modèle a dû faire face à plusieurs difficultés, en raison d'une certaine faiblesse des données rapportées dans la littérature, probablement en raison de l'originalité de l'approche. Par exemple, la plupart des études intègrent la prévalence de la cétose subclinique et non la prévalence des vaches à risque de cétose subclinique. Or une partie de la prise de décision à l'échelle de l'élevage porte sur la seconde population, la première population étant un résultat, très souvent mesuré comme estimateur de présence ou pas d'un problème de gestion du troupeau.

Seuls les paramètres avec difficultés particulières de calibration sont discutés ici. Les paramétrages d'études antérieures reconduits ici ne sont pas rediscutés.

2.1. Valeur du paramètre d

Le paramétrage de la valeur d prend en compte à la fois des valeurs de OR_{risque} les plus probables (bien que variant du simple au double), la prévalence de vaches à risque de cétose et de la prévalence de cétose subclinique. La valeur d retenue correspond à la distribution des valeurs obtenue dans le tableau 3. La loi de distribution retenue permet de tenir compte des incertitudes des résultats et de l'approximation des résultats retenus.

La quantification de ce risque « naturel minimal » d'avoir une HC en absence de facteur de risque se heurte toutefois à sa définition variable. En effet, même si la valeur de d est définie de manière générique, elle pourrait en fait être considérée comme une caractéristique du système de production et varier en fonction de scénarios. Par exemple, le niveau moyen de production laitière influence probablement la valeur de d , sans que ce critère n'ait été retenu dans cette étude et dans la littérature : l'homogénéité des populations de vaches dans lesquelles ces études ont été menées explique probablement l'absence de ce critère.

Au final, la valeur du paramètre d semble adéquate et justifiée pour la population des systèmes de productions à ce jour dominants. Les scénarios avec $d = 0.10$ montrent des prévalences plus

faibles (comme attendu), des résultats proches malgré un intérêt économique moins flagrant. Cependant, les scénarios avec $d = 0.1$ manquent de vraisemblance quant à la plage de variations de la prévalence de cétose subclinique (trop faible), suggérant de retenir $d = 0.15$.

2.2. Résultats de la méta-analyse

Étonnamment, la littérature quantifiant les facteurs de risque de développer une cétose subclinique est peu abondante. Seuls 25 modèles issus de six publications ont été répertoriés, dont six modèles (trois publications) explicitant le risque de cétose subclinique avec la note d'état corporel, et 12 modèles (cinq publications) explicitant le risque de cétose subclinique avec la parité.

Les résultats de la méta-analyse ont montré que le risque relatif de cétose subclinique est pour 2.79 pour des vaches multipares comparées aux primipares (loi lognormale (1.03, 0.51)). De même, le risque relatif de cétose subclinique est pour 1.63 pour des vaches avec état corporel élevé en comparaison avec des vaches en état corporel satisfaisant (loi lognormale (0.49, 0.39)). L'interaction entre le risque parité et état corporel reste mal définie dans la littérature, alors qu'elle est fortement suspectée. L'objectif de ce travail est de proposer des aides à la décision simples et des règles de décision faciles à utiliser. Dans ce contexte, les deux risques précédents ont été regroupés dans une estimation moyenne aboutissant à la calibration basse (loi lognormale (0.76, 0.60)), correspondant à un risque relatif de 2.2). Aussi les résultats correspondant à cette situation doivent être interprétés comme soit caractérisant les animaux avec un seul des facteurs de risque (grasse ou avec parité élevée), soit comme une estimation basse moyenne.

En l'absence de données fiables sur l'interaction entre ces deux facteurs de risque principaux, et en raison des facteurs de risque exclus dans cette étude (gémellité, saison...), une seconde calibration avec un risque doublé est proposée (loi lognormale (1.50, 0.62)), correspondant à un risque relatif de 4.5).

L'utilisation des résultats de ces deux scénarios est très souvent réalisée de manière contextualisée, par exemple dans une exploitation donnée. De même, l'éleveur prend la décision de traiter préventivement une vache en fonction des caractéristiques de celle-ci et des facteurs de risque qu'elle présente ce jour. Aussi, les deux scénarios apparaissent en accord avec les objectifs poursuivis.

La variabilité de la probabilité pour une vache à risque de développer réellement une cétose subclinique (valeur de OR_{risque}) est aussi liée aux différentes possibilités d'intervention individuelle ou collective qu'a l'éleveur dans la période entre la présence du risque et la présence de la cétose subclinique. L'ensemble des pratiques d'élevage d'une exploitation sur cette période est ainsi synthétisé dans l'indicateur OR_{risque} et sa variabilité. Par exemple, l'alimentation de la toute fin de tarissement et du début de lactation, l'amélioration du confort et de l'accès à l'auge, l'éventuelle distribution individuelle de substituts énergétiques sont d'autant de pratiques d'élevage qui peuvent limiter le développement de cétose subclinique chez une vache à risque. Ces éléments ne sont pas représentés par la valeur du paramètre d , car elles sont postérieures à la prise de décision, par l'éleveur, de traiter préventivement les vaches tarées.

2.3. Vraisemblance des résultats

La calibration des modèles apparaît adaptée. Le principal indicateur de vraisemblance de la calibration et des résultats liés est la prévalence obtenue (réelle) de cétose subclinique. Dans les situations sans traitement avec Kexxtone®, celle-ci évolue de 17 à 34 % dans le scénario 1 (figure 7) et de 22 à 68 % dans le scénario 2 (figure 24). Si $d = 0.1$, alors cette prévalence serait de 11 à 22 % dans le scénario 1 et de 14 à 45% dans le scénario 2. Ces résultats de prévalence réelle de cétose subclinique reflètent bien les plages de valeurs observées en exploitation jusqu'alors. Ceci suggère à la fois que les pourcentages de vaches à risque (r) retenus sont pertinents (y compris $r = 0,8$) et que les valeurs d' OR_{risque} et de d (a , b et c dépendant de d) sont adaptées.

3. Résultats du modèle économique

Les résultats montrent clairement la complémentarité des stratégies « utilisation de Kexxtone® » et « réduction du nombre de vaches à risque (r) ». Ces résultats peuvent être directement utilisés en exploitation, tel qu'explicité ci-dessous.

Dans une situation où r est élevé, c'est-à-dire où l'éleveur se retrouve avec des vaches à risque à mi-tarissement, la stratégie Kexxtone® sera rentable et permettra de réduire l'impact total de la cétose subclinique dans cet élevage. La recommandation justifiée économiquement est en accord avec les contraintes de terrain, puisqu'aucune alternative ne s'offre à l'éleveur à ce moment-là (peu à pas possible de réduire le risque à ce stade).

La situation précédente (r élevé et Kexxtone®) ne permet jamais d'arriver à la situation économiquement optimale à l'échelle de l'exploitation. Aussi, il est indispensable pour l'éleveur de réduire la prévalence des vaches à risque de développer une cétose. Les outils pour y parvenir sont connus. Ils incluent majoritairement des modifications de rationnement chez les vaches tarées afin de limiter la suralimentation sur cette période, mais aussi sur un rationnement adéquat des vaches en lait en fin de gestation pour une arrivée au tarissement avec un état corporel satisfaisant. L'ensemble des pratiques d'élevage associées à une alimentation adaptée en fin de tarissement et en début de lactation ne sont pas mentionnées ici, car elles sont postérieures à la prise de décision, par l'éleveur, de traiter préventivement les vaches tarées.

Pour une valeur de r faible à moyenne (0.1 à 0.3) telle que rencontrée dans de nombreux élevages, la réduction de r pourrait être difficile techniquement, avec des retours sur investissements incertains. En effet, une telle situation correspond au seuil à partir duquel il est généralement accepté qu'un problème de cétose soit présent (prévalence de cétose subclinique = 10 à 15%) (Opsnia, 2011 ; Oetzel, 2004). La gestion des bovins étant collective, de faibles prévalences de vaches à risque (r) peuvent être considérées comme liées à la variabilité biologique présente au sein d'une population. Aussi, réduire r alors qu'il est déjà faible pourrait demander des efforts importants (donc coûteux), voire conduire à des effets néfastes sur les vaches non à risque initialement (sous-alimentation, etc.). Par contre, les résultats de cette étude montrent que pour un r donné, y compris s'il est faible, le coût total de

la cétose peut encore être réduite via l'utilisation de Kexxtone® (figures 5 et 22). La seule condition à une efficacité économique est alors un ciblage de bonne qualité des vaches à risque.

La comparaison des deux seuls scénarios : toutes vaches traitées et aucune vache traitée suggère de favoriser la stratégie toutes vaches traitées lorsque r est élevé. En effet, le traitement préventif de toutes les vaches lorsque r est élevé est plus rentable que de ne rien faire. Cependant, cette stratégie n'est pas recommandée, car elle pourrait faire croire à l'éleveur que sa gestion du problème est saine techniquement et économiquement alors que cette situation est très éloignée de l'optimum économique. Aussi, il est fortement déconseillé d'interpréter les présents résultats en comparant ces deux seuls scénarios. La stratégie de traitement de tous les animaux pourrait être conseillée ponctuellement, dans une exploitation où r est grand de manière ponctuelle et suite à un accident d'alimentation saisonnier. Dans les situations où r est élevé de manière endémique, il semble préférable de cibler en première intention la baisse de r . Ces recommandations semblent d'autant plus importantes que les difficultés techniques de la baisse de r sont marginalement croissantes. Il est en effet assez facile techniquement de réduire la valeur de r en dessous de 0.4 à 0.5 et les situations avec r très élevé (0.6 et plus) ne sont probablement que ponctuelles ou associées à des situations de crise de management de l'exploitation plus globales.

Dans tous les cas, les présents travaux ne peuvent être utilisés pour justifier une éventuelle utilisation de médicaments en dehors des indications décrites dans son autorisation de mise sur le marché (vaches à risque de développer une cétose des troupeaux à risque).

La lecture des présents résultats doit aussi accorder de l'importance aux valeurs absolues et aux différences entre scénarios. En effet, les échelles des graphiques étant différentes, des courbes proches peuvent représenter des différences absolues de plusieurs milliers d'euros (figure 32 par ex.).

Les scénarios extrêmes (annexes 2.3) montrent la rentabilité de ne rien faire par rapport à traiter au Kexxtone® est atteinte uniquement dans ce cas extrême, montrant l'intérêt de l'utilisation de Kexxtone dans la majorité des cas. L'intérêt de la réduction de r reste toutefois encore observé dans ces situations extrêmes.

4. Résultats du modèle antibiotique

Le modèle 2 quantifie la diminution d'antibiotiques utilisés à des fins curatives permise par la baisse de la cétose subclinique, avec ou sans utilisation de Kexxtone®. La maîtrise de l'hygiène, du logement et de l'alimentation des animaux est reconnue comme un facteur clé de maîtrise de l'usage des antibiotiques en élevage, mais le lien reste peu documenté et surtout non quantifié. Aussi, la baisse de l'utilisation des antibiotiques curatifs lors de baisse de la prévalence de cétose subclinique est conforme aux attentes. La baisse permise, bien que variant selon les scénarios retenus et les prévalences de r et de cétose subclinique, est de l'ordre de quelques pourcent à 20 à 25 %, voire 30 à 35 % dans les cas extrêmes. L'objectif retenu dans le cadre du plan Ecoantibio 2012-2018 est une baisse de 25 % de l'usage des antibiotiques chez les animaux (modalités d'évaluation de la baisse à préciser). Aussi, les résultats montrent que la maîtrise des maladies métaboliques, ou au moins de la cétose subclinique, est un levier important pour atteindre ces objectifs.

D'une part, le modèle permet d'analyser la relation entre la baisse d'utilisation d'antibiotiques curatifs et la baisse de cétose subclinique, hors utilisation de Kexxtone®. Il apparaît clairement que la baisse de la consommation d'antibiotiques est bien plus faible que la baisse de la prévalence de cétose : la baisse de prévalence de cétose subclinique de 34 à 13.5 % permet une baisse de consommation d'antibiotique de 59 à 50 g (scénario 1) et la baisse de prévalence de cétose subclinique de 68 à 25 % permet une baisse de consommation d'antibiotique de 69 à 52 g (scénario 2) (graphiques 7, 24, 40 et 53).

D'autre part, le modèle focalise sur les modalités d'utilisation de Kexxtone®. Les résultats du modèle 1 montrent les limites, vis-à-vis de l'équilibre économique, de la stratégie « baisse de r » seule. Par ailleurs, l'utilisation de Kexxtone® permet de réduire la prévalence de cétose subclinique. Ceci suggère de s'intéresser à la baisse d'exposition aux antibiotiques curatifs permise par l'utilisation préventive de Kexxtone®. Quel que soit le scénario et y compris pour les pénicillines, l'utilisation de Kexxtone® conduit à une forte augmentation d'exposition aux antibiotiques, lorsque le monensin est comptabilisé dans les antibiotiques. Concrètement, cela signifie que l'utilisation de Kexxtone® permet de stabiliser l'exposition aux antibiotiques curatifs lorsque r augmente. Aussi, en présence de vaches à risque à mi-tarissement (r élevé et impossible à diminuer sur ces vaches) l'utilisation de Kexxtone® permet de stabiliser

l'exposition aux antibiotiques curatifs sur ces animaux-là. Selon les scénarios et calibrations retenues, la stabilisation est plus ou moins forte, et est parfois transformée en baisse absolue de l'exposition des animaux aux antibiotiques curatifs.

Si l'utilisation de Kexxtone® sur des vaches à risque présente un intérêt certain sur la baisse de l'exposition aux antibiotiques curatifs, l'augmentation de l'exposition au monensin doit être considérée. La problématique de l'antibiorésistance et les éventuelles restrictions d'utilisation des antibiotiques en filières animales restent aujourd'hui fortement focalisées sur les antibiotiques des familles particulières récentes ou sur les dernières générations d'antibiotiques. Une grande partie des antibiotiques utilisés curativement chez la vache laitière font partie des antibiotiques sensibles au niveau de l'antibiorésistance, voire antibiotiques dits critiques. Ainsi, l'option céphalosporines retenue dans les scénarios 1H et 1L est une situation non rare en élevage et tout à fait plausible. Au contraire, les craintes liées à l'antibiorésistance pour des molécules plus anciennes sont moins vives. En particulier, diverses études ont montré la réversibilité des mécanismes de résistance des bactéries de la flore ruminale au monensin.

Quoi qu'il en soit, cette étude a quantifié la substitution entre monensin et molécules critiques dans la filière bovine laitière. Reste à évaluer les risques liés à cette substitution, d'un point de vue pharmacologique et en matière de résistances aux antibiotiques.

Conclusions

Cette étude vise à analyser la pertinence économique de plusieurs stratégies de gestion de la cétose en élevage et d'en évaluer l'impact sur l'exposition des animaux aux antibiotiques. Des modèles statiques stochastiques mimant les processus physiologiques et pathologiques de la cétose et intégrant les décisions prises par les intervenants à différentes étapes du processus biologique ont été développés. Les résultats de prévalence de cétose subclinique observés montrent la pertinence du modèle et sa bonne représentativité des processus observés en élevage.

L'analyse économique montre la complémentarité des deux stratégies de gestion de la cétose subclinique en élevage. Selon la situation, réduire la prévalence des vaches à risque de cétose ou réduire le développement de cétose sur ces vaches grâce à Kexxtone® s'avère rentable. De manière intéressante, le modèle montre que les deux stratégies se complètent, les optima économiques ne pouvant être atteints avec une seule de ces deux stratégies.

La modélisation portant sur les antibiotiques montre que la baisse de la prévalence de cétose subclinique permet de réduire l'exposition des animaux aux antibiotiques de quelques pourcent à 30 %, selon les situations. La baisse de l'exposition aux antibiotiques reste cependant bien moins rapide que la baisse de la prévalence de la cétose subclinique. L'utilisation de Kexxtone® sur des vaches à risque de développer une cétose subclinique permet de stabiliser l'exposition aux antibiotiques à un niveau correspondant à une faible prévalence de vaches à risque de cétose subclinique.

Ces travaux illustrent et quantifient la substitution économique et technique entre mesures zootechniques et médicales dans le contexte d'une maladie métabolique. Cette problématique connaît aujourd'hui un intérêt croissant dans la recherche d'outils de maîtrise des maladies infectieuses et non infectieuses, car de nombreuses maladies font l'objet de substitutions dans leurs outils de contrôle et de maîtrise. Seule l'appréciation simultanée des substitutions techniques et économiques permet d'orienter concrètement les prises de décision en élevage.

Dans le contexte de l'élevage bovin, si la substitution entre deux pratiques n'est pas financièrement équivalente, et si la plus chère fait l'objet d'une préférence d'un point de vue technique lorsqu'évaluée de manière externe au système qui utilise ces deux pratiques, se pose l'éventuelle réintégration de l'externalité créée hors du système en question.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

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

Je soussigné, *RABOISSON Didier*, Enseignant-chercheur, de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de *BARBIER Maxime* intitulée « Intérêt économique et sur l'exposition aux antibiotiques de la gestion de la cétose subclinique et du traitement préventif Kexstone® » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 24 juillet 2015
Docteur Didier RABOISSON
Enseignant chercheur
de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse



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



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Laurent MOLINIER



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur Bertrand MONTHUBERT
Par délégation, la Vice-Présidente du CEVU
Madame Régine ANDRÉ OBRECHT



M *BARBIER Maxime*
a été admis(e) sur concours en : 2010
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 26/06/2014
a validé son année d'approfondissement le : 25/06/2015
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSSON L. Subclinical ketosis in dairy cows Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., 1988, 4 : 233-251

BERGE Anna C. VERTENTEN Geert. (2014). A field study to determine the prevalence, dairy herd management systems, and fresh cow clinical conditions associated with ketosis in western European dairy herds. Journal of Dairy Science Vol. 97 No. 4, 2014

CHAPINAL N., CARSON M., DUFFIELD T.F., CAPEL M., GODDEN S., OVERTON M., SANTOS J.E.P., LEBLANC S.J. (2011). The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period J. Dairy Sci., 94: 4897-4903

CVMP. CVMP assessment report for Kexxtone (EMEA/V/C/002235) European Medicines Agency. 8 November 2012. UK.

DUBUC J, BARIL J, DESCÔTEAUX L. (2009). L'utilisation du prémélange de monensin chez les vaches laitières : un suivi simple et essentiel pour s'assurer d'une utilisation adéquate. The Canadian Veterinary Journal.

DUFFIELD T.F., SANDALS D., LESLIE K.E., LISSEMORE K., McBRIDE B.W., LUMSDEN J.H, DICK P., BAGG R. (1998). Effect of Prepartum Administration of Monensin in a Controlled-Release Capsule on Postpartum Energy Indicators in Lactating Dairy Cows. Journal of Dairy science Vol 81, No. 9.

DUFFIELD T.F., SANDALS D., LESLIE K.E., LISSEMORE K., McBRIDE B.W., LUMSDEN J.H, DICK P., BAGG R. (1998). Efficacy of Monensin for the Prevention of Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cows. Journal of Dairy Science Vol. 81, No. 11.

DUFFIELD T.F., LISSEMORE K.D., McBRIDE B.W., LESLIE K.E. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production J. Dairy Sci., 2009, 92: 571-580

ENJALBERT F, 2014. Alimentation de la vache laitière, cours de T1 pro pathologie du bétail, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

HERMAN, 2012. Analyse de la composition du lait en France en 2005 et 2006 : caractéristiques des productions et estimation de la prévalence de l'acidose ruminale chronique et la cétose subclinique à partir de l'étude des taux butyreux et protéiques

INRA – AGROSUP Centre d'Economie et Sociologie appliquées à l'Agriculture et aux Espaces Ruraux, Campagne d'évaluation, Vague B UMR 1041, 2010

KHENIFAR, 2014. Evaluation du coût de l'hypercétonémie dans les systèmes Français

LEBLANC S.J., LESLIE K.E., DUFFIELD T.F. (2005). Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle J. Dairy Sci., 88:159–170

LOMANDER H. FRÖSSLING J. INGVARSTEN K.L. GUSTAFSSON H. SVENSSON C. (2012). Supplemental feeding with glycerol or propylene glycol of dairy cows in early lactation—Effects on metabolic status, body condition, and milk yield. Journal of Dairy Science Vol. 95 No. 5, 2012

LOMANDER H. FRÖSSLING J. INGVARSTEN K.L. GUSTAFSSON H. SVENSSON C. (2012). Test accuracy of metabolic indicators in predicting decreased fertility in dairy cows. Journal of Dairy Science Vol. 95 No. 12, 2012

MC ART J.A.A., NYDAM D.V., OETZEL G.R. (2012). Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle J. Dairy Sci., 95: 5056–5066

MINISTERE DE L'AGRICULTURE, DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT Les indicateurs du revenu de l'agriculture prévisionnels pour 2012 : un revenu moyen historiquement élevé, mais très contrasté Agreste Primeur, 2012a, No. 295

OETZEL G.R. Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease Vet. Clin. North Am. Food. Anim. Pract., 2004, 20(3): 651-74

OSPINA P.A., NYDAM D.V., STOKOL T., OVERTON T.R. Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical disease J. Dairy Sci., 2010a, 93: 546-554

PEREIRA V., ANJUERE M., CARAES D., PONS V., POUCH T., TROUILLIER A. Filière laitière : Quels enjeux ? Quels outils dans la future PAC ? Chambres d'agriculture n°1021 – 2013

PHILIPPE P., RABOISSON D. Prévalence de la cétose subclinique dans les troupeaux bovins laitiers de l'Ouest de la France Renc. Rech. Ruminants, 2012, 19

RABOISSON D., MOUNIE M., KHENIFAR E., MAIGNE E. The economic impact of subclinical ketosis at the farm level: Tackling the challenge of over-estimation due to multiple interactions. 2015a. Congres SVEPM, Ghent 24-26 mars 2015.

RABOISSON D., MOUNIE M., KHENIFAR E., MAIGNE E. The economic impact of subclinical ketosis at the farm level: Tackling the challenge of over-estimation due to multiple interactions. 2015b. Prev. Vet. Med. In press.

RABOISSON D., MOUNIE M., MAIGNE E. (2014). Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: A meta-analysis and review. *Journal of Dairy Science* Vol. 97 No. 12.

SAUER F.D., KRAMER J.K., CANTWELL W.J., (1989). Antiketogenic effects of monensin in early lactation. *J Dairy Sci.* Feb; 72(2):436-42

SEIFI H.A, LEBLANC S.J., LESLIE K.E., DUFFIELD T.F. Metabolic predictors of postpartum disease and culling risk in dairy cattle *The Veterinary Journal*, 2011, 188 : 216–220

SUTHAR V.S., CANELAS-RAPOSO J., DENIZ A., HEUWIESER W. Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows *J. Dairy Sci.*, 2013, 96: 2925–2938

THOMAS, E. E., S. E. POE, R. K. McGUFFEY, D. H. MOWREY, and R. D. ALLRICH. (1993). Effect of feeding monensin to dairy cows on milk production and serum metabolites during early lactation. *J. Dairy Sci.* 76(Suppl. 1):280. (Abstr.)

VANHOLDER. T, PAPEN. J, BEMERS. R, VERTENTEN. G. BERGE. A.C.B. (2014). Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands. *Journal of Dairy Science.* Vol. 98 No. 2, 2015

ANNEXES

1. Etudes intégrées dans la méta-analyse

Variable expliquée					Risk		Covariables			
Variable	Classe Définition	Classe2 Définition	Définition	Prévalence	OR	Se	Season	Parity	BCS	Reference
BCS	1	1	< = 3		0.67	0.15	1	1		Duffield 2008
BCS	2	3	> = 4		1.58	0.17	1	1		Duffield 2008
BCS	1	2	3.25to3.75/< = 3	61/22	1.5	0.14	1	1		Vanholder 2015
BCS	2	3	> = 4/< = 3	17/22	2.7	0.2	1	1		Vanholder 2015
BCS	1	2	prec 2/1	44/32	1.1	0.07	0	1		McArt 2012
BCS	2	3	prec 3/1	24/32	1.2	0.08	0	1		McArt 2012
parity	2		P3/P2		1.59	0.13	1		1	Duffield 2008
parity	3		P3/P1		3.13	0.14	1		1	Duffield 2008
parity	2		P2/P1	28/30	1.3	0.2	1		0	Berge 2014
parity	3		P3/P1	41/30	2.1	0.4	1		0	Berge 2014
parity	2		P2/P1	27/25	2.1	0.16	1		1	Vanholder 2015
parity	3		P3+/P1	48/25	2.8	0.15	1		1	Vanholder 2015
parity	2		P2/P1		2.21	0.36	0		0	Lomander 2012
parity	3		P3+/P1		4.5	0.33	0		0	Lomander 2012
parity	2		P2/P1		3.29	0.37	0		0	Lomander 2012
parity	3		P3+/P1		5.92	0.46	0		0	Lomander 2012
parity	2		P2/P1	35/34	1.1	0.18	0		1	McArt 2012
parity	3		P3+/P1	36/34	1.7	0.13	0		1	McArt 2012

Tableau 16 : Données brutes issues des études intégrées dans la méta-analyse

2. Résultats économiques

2.1. Coût total et prévalence de l'hypercétonémie : scénario 1

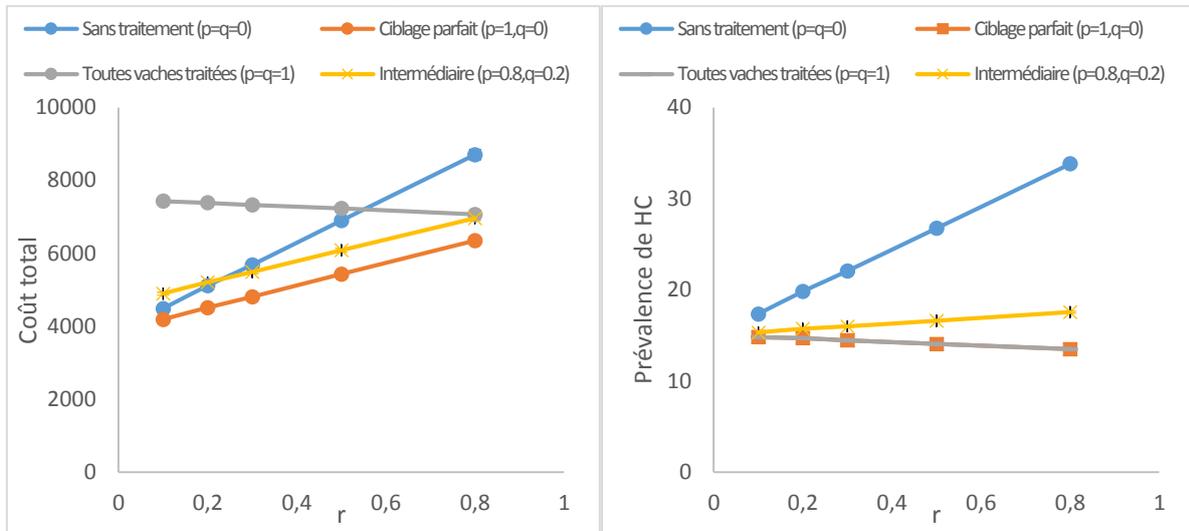


Figure 65 : Coût total et prévalence de l'HC pour le scénario 1 incluant les intervalles de confiance à 95%

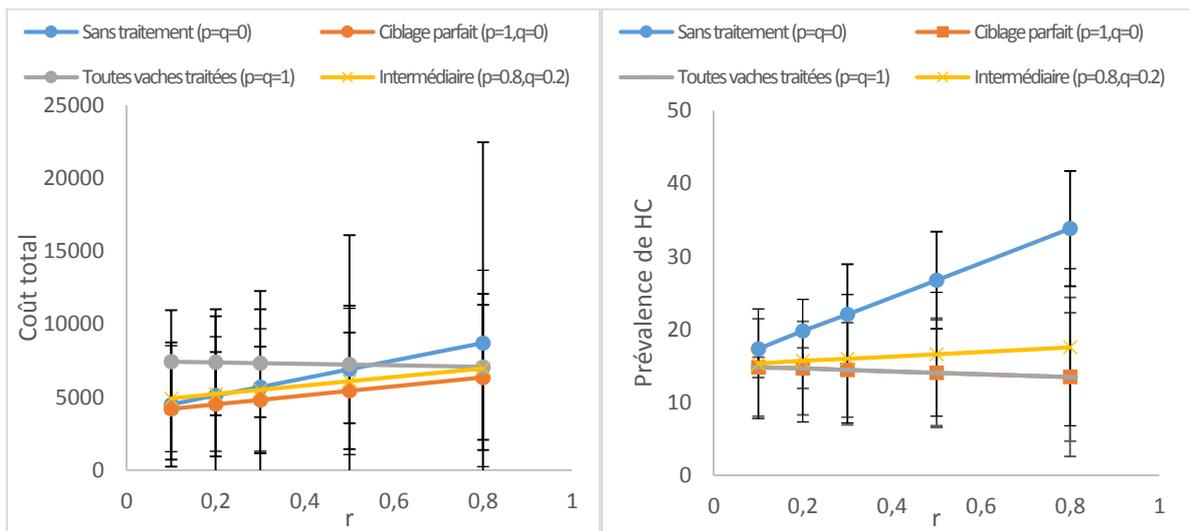


Figure 66 : Coût total et prévalence d'HC pour le scénario 1 incluant les intervalles de prédiction à 95%

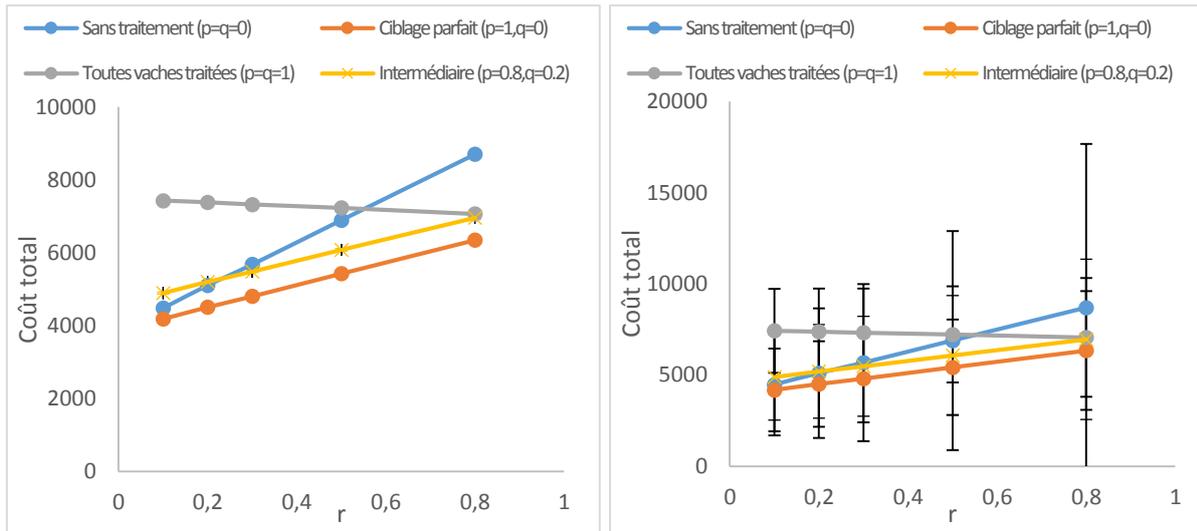


Figure 67 : Coût total et prévalence de l'HC pour le scénario 1 incluant les intervalles de confiance à 80%

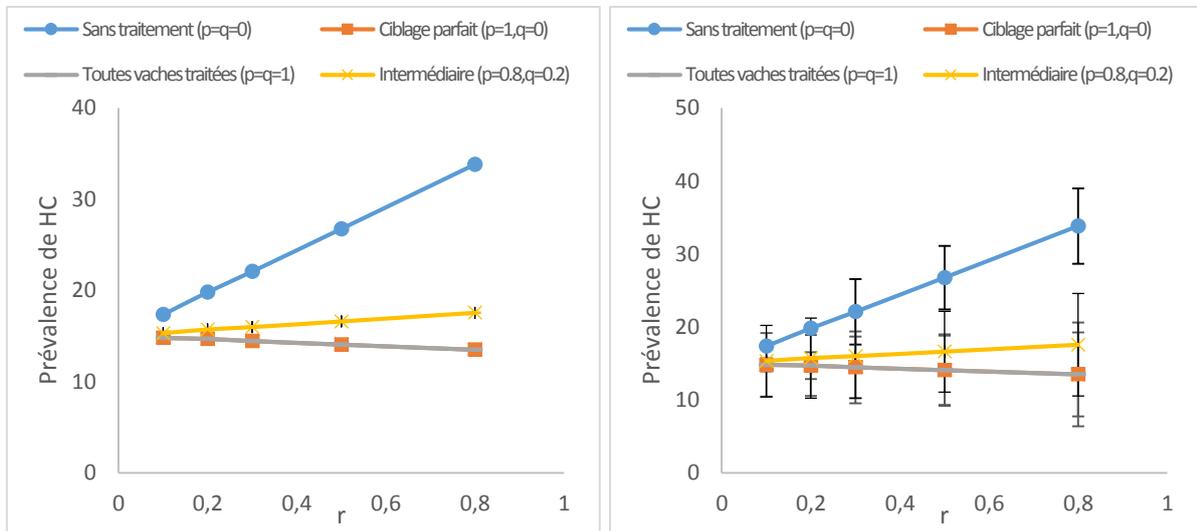


Figure 68 : Coût total et prévalence d'HC pour le scénario 1 incluant les intervalles de prédiction à 80%

2.2. Coût total et prévalence de l'hypercétonémie : scénario 2

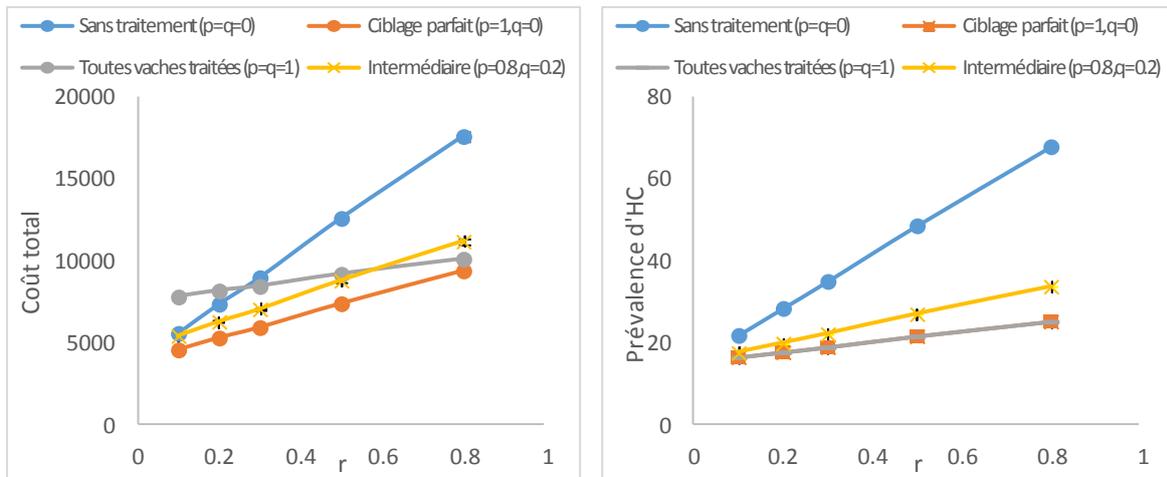


Figure 69 : Coût total et prévalence d'HC pour le scénario 2 incluant les intervalles de confiance à 95%

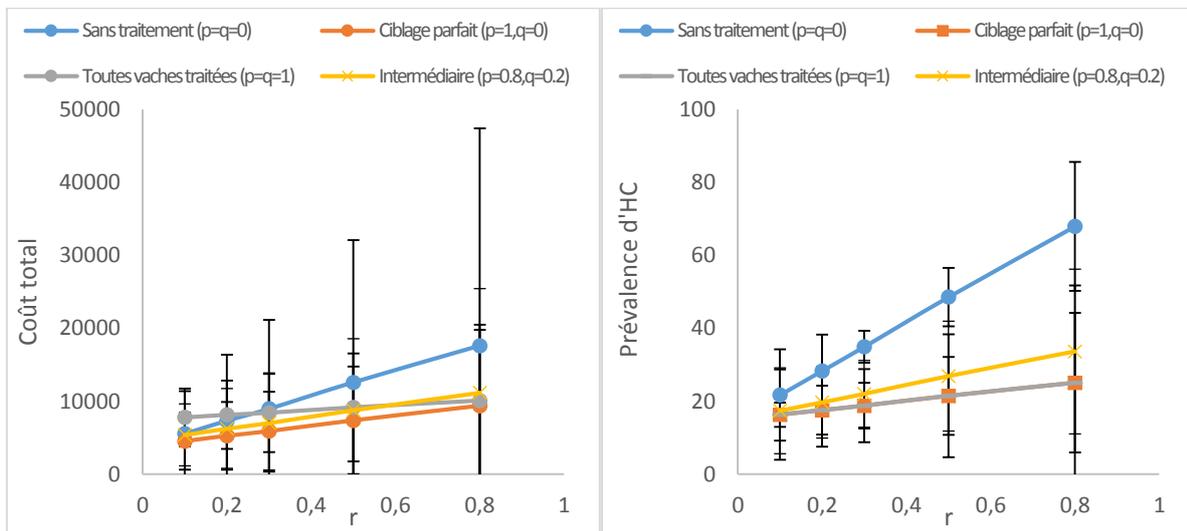


Figure 70 : Coût et prévalence d'HC en fonction de r pour le scénario 2 incluant les intervalles de prédiction à 95%

2.3. Coût total et prévalence d'HC avec d (0.1 ; 0.03)

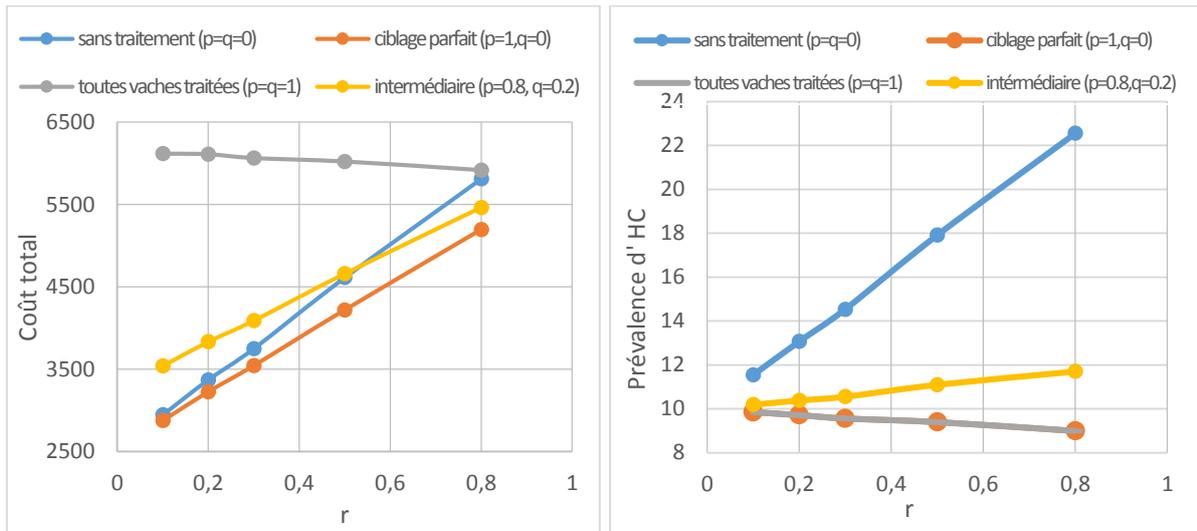


Figure 71 : Coût total et prévalence de l'HC avec $d = N(0.1 ; 0.03)$ [$C_{u_Ket} = 257\text{€}$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

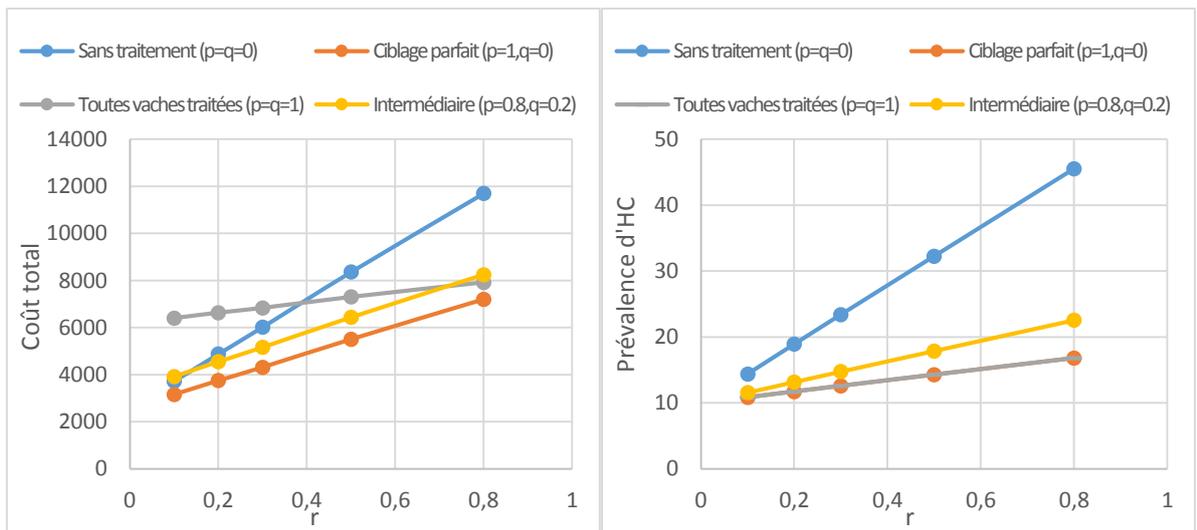


Figure 72 : Coût total et prévalence de l'HC avec $d = N(0.1 ; 0.03)$ [$C_{u_Ket} = 257\text{€}$, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

2.4. Coût total et prévalence pour scénarios extrêmes

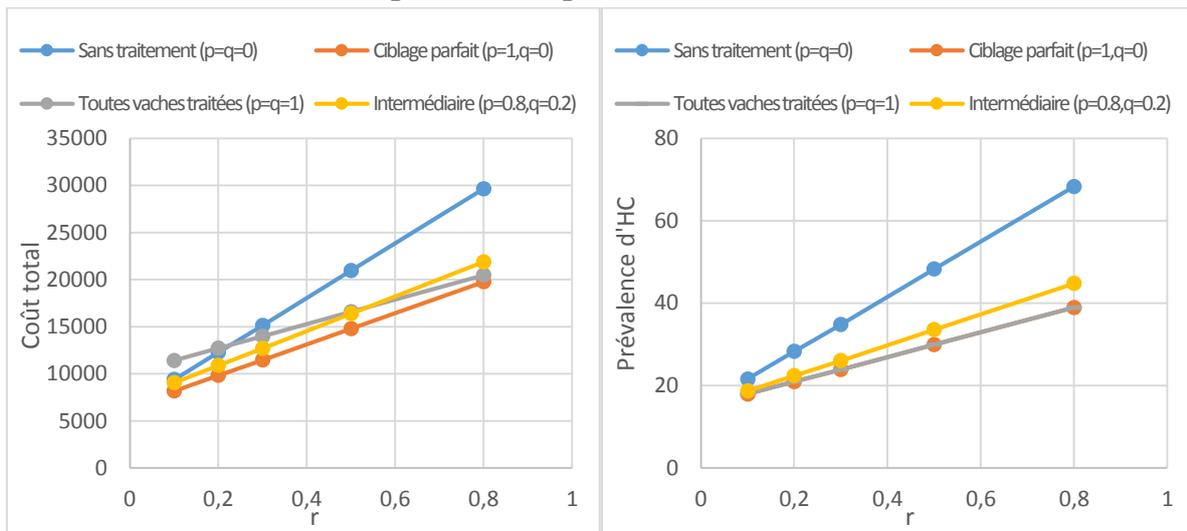


Figure 73 : Coût total et prévalence de l'HC [$C_{u_Ket} = 434\text{€}$, $E_K=0.45$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

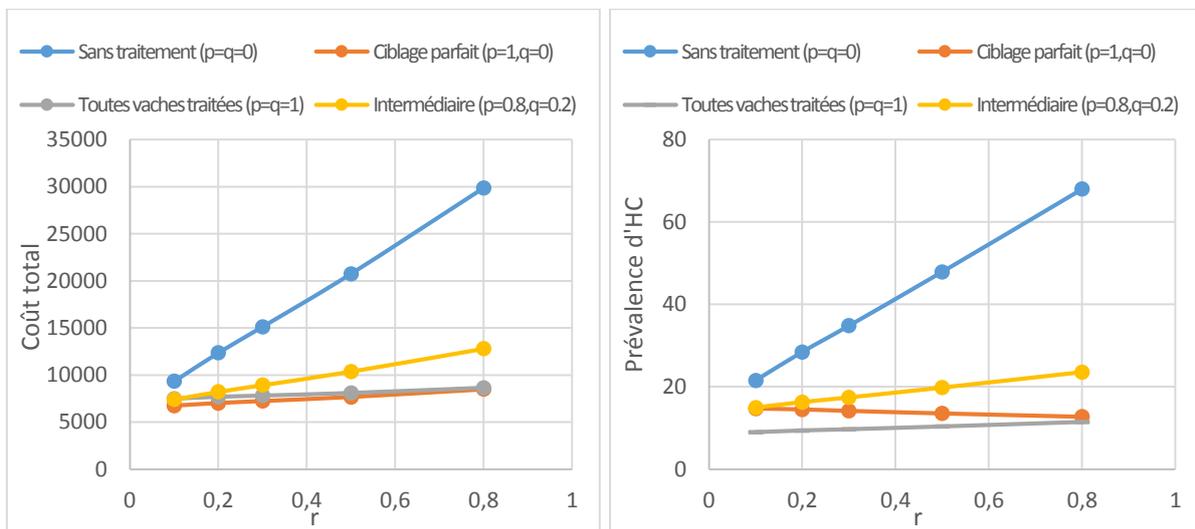


Figure 74 : Coût total et prévalence de l'HC [$C_{u_Ket} = 434\text{€}$, $E_K=0.85$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = dx(1-E_K/2)$]

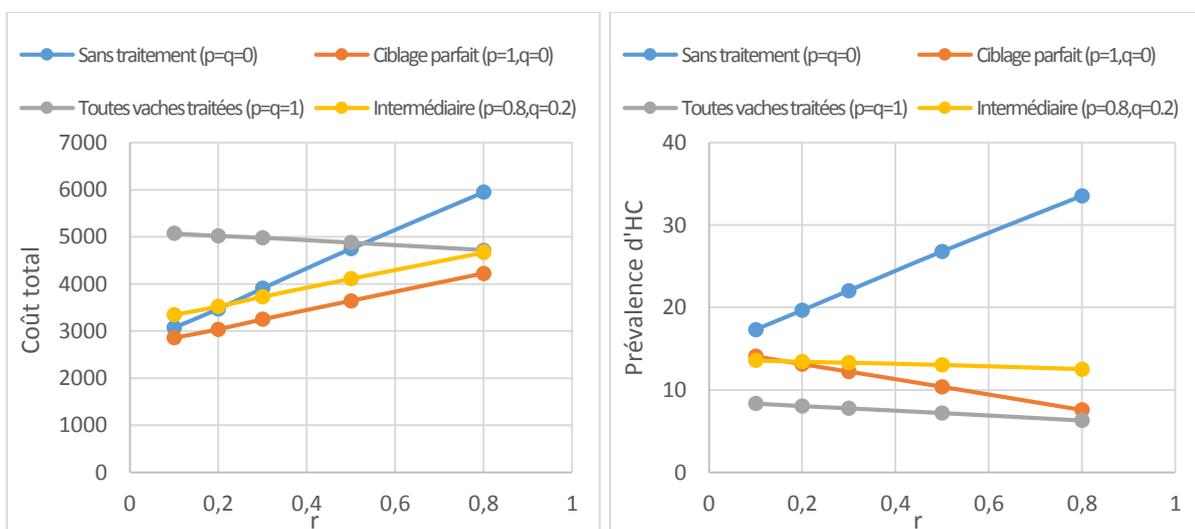


Figure 75 : Coût total et prévalence de l'HC [$C_{u_Ket} = 177\text{€}$, $E_K=0.85$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d \times (1-E_K/2)$]

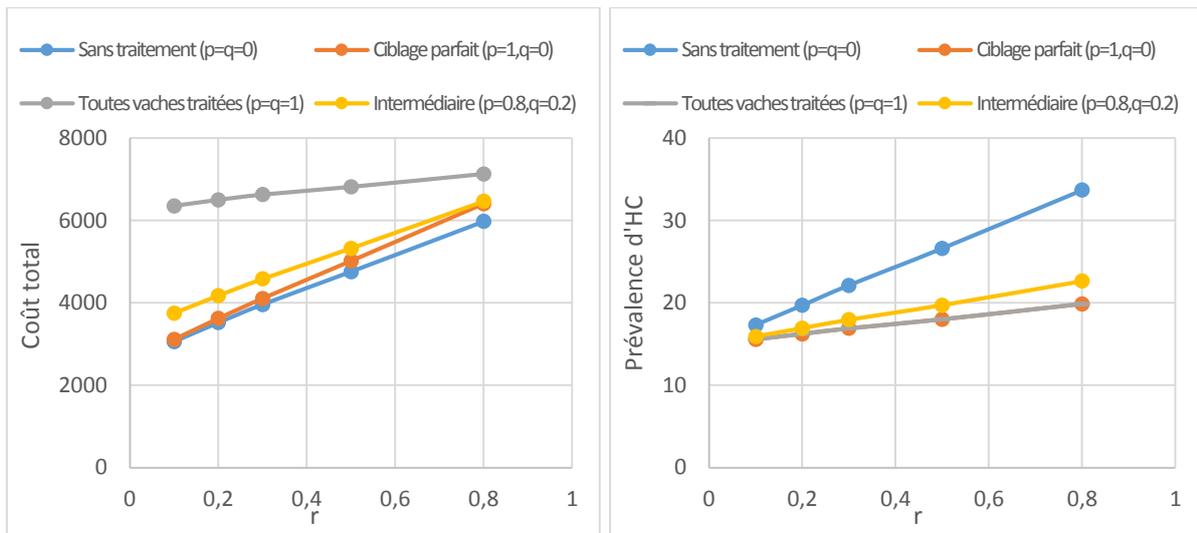


Figure 76 : Coût total et prévalence de l'HC [$C_{u_Ket} = 177\text{€}$, $E_K=0.45$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

3. Résultats exposition aux antibiotiques

3.1. Scénario 1C

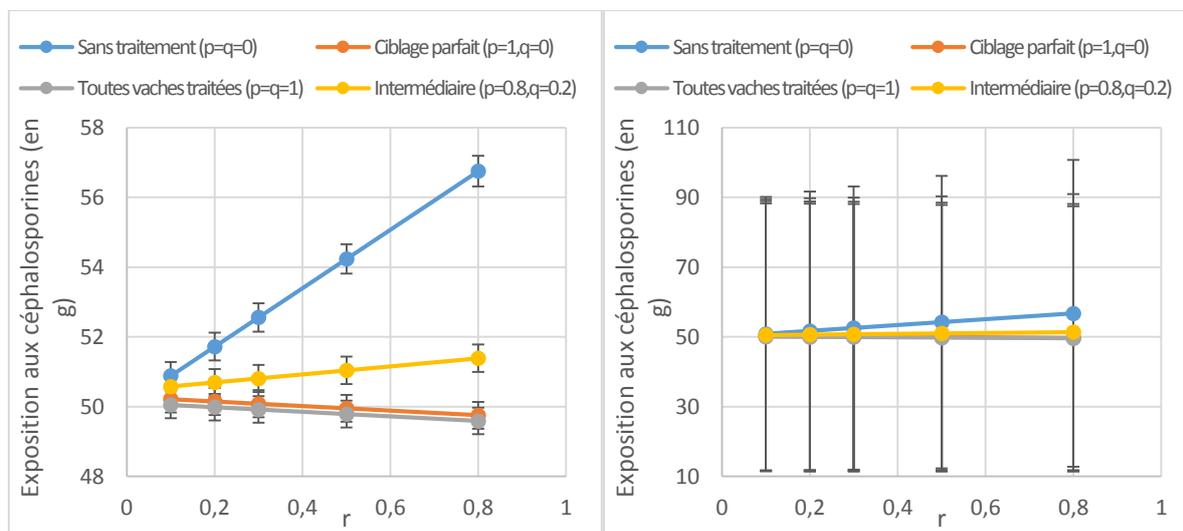


Figure 77 : Expositions aux céphalosporines en fonction r pour le scénario 1C incluant les intervalles de confiance (G) et de prédiction (D) à 95% [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR = LN(0.76, 0.60)$, $c=d$]

3.2. Scénario 2C

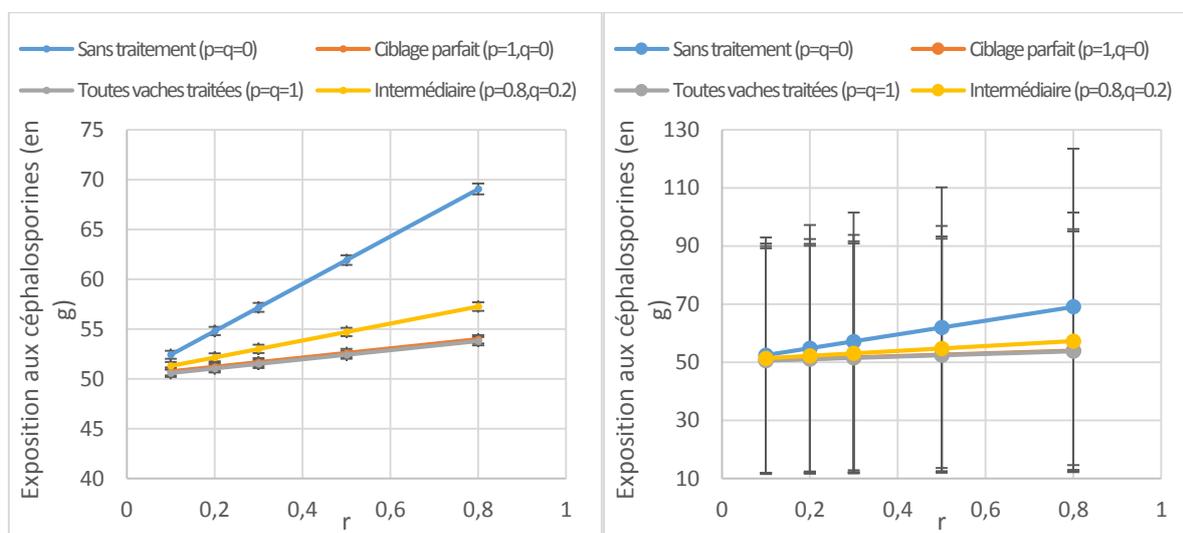


Figure 78 : Expositions aux céphalosporines en fonction r pour le scénario 2C incluant les intervalles de confiance (G) et de prédiction (D) à 95% [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50, 0.62)$, $c=d$]

3.3. Exposition aux antibiotiques pour scénarios extrêmes

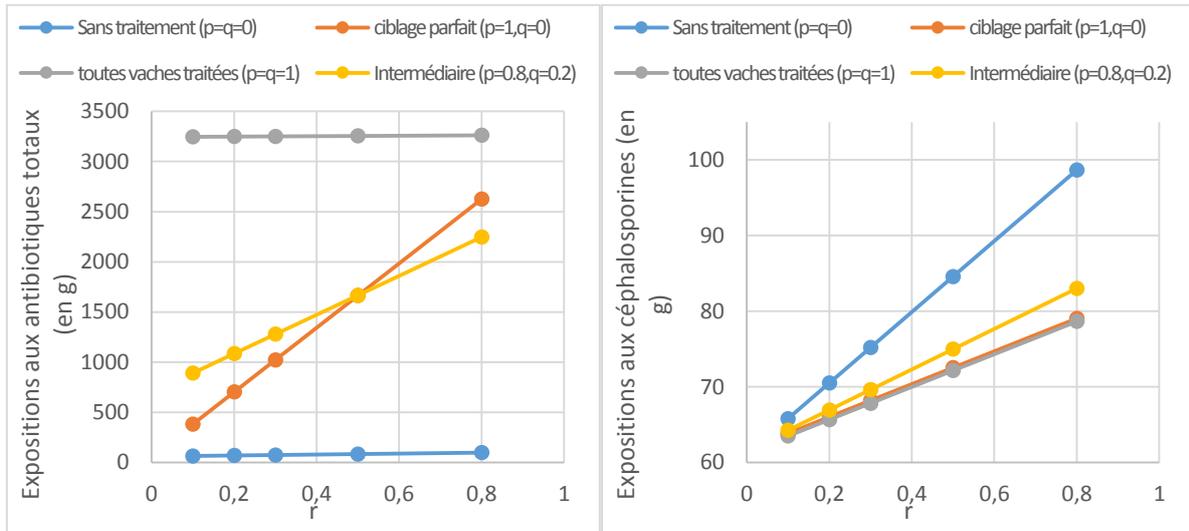


Figure 79 : Expositions aux antibiotiques totaux et aux céphalosporines en fonction de r [Scénario Bmax, $E_K = 0.45$, $OR = LN(1.50, 0.62)$, $c=d$]

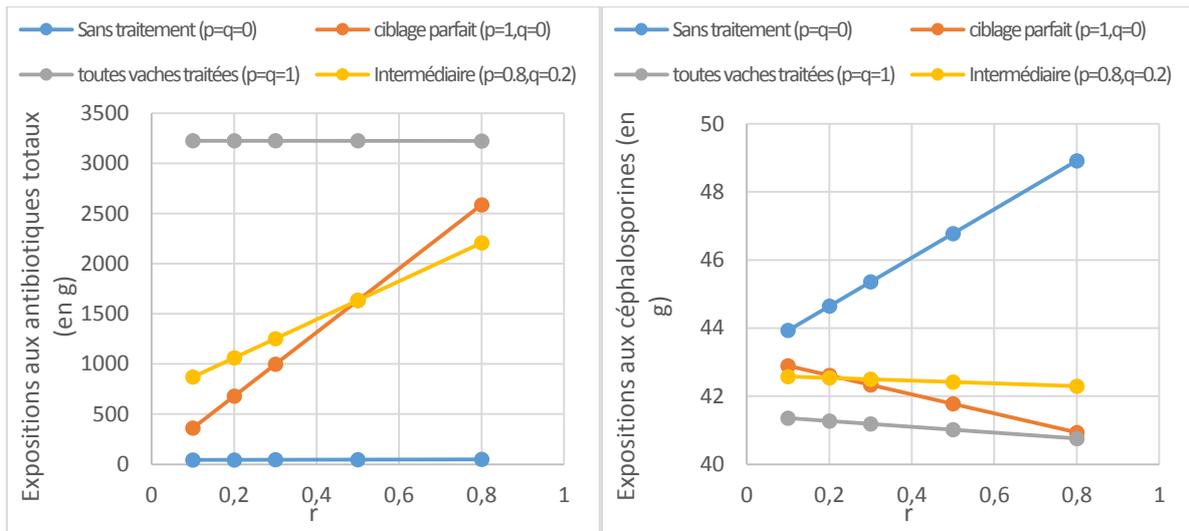


Figure 80 : Expositions aux antibiotiques totaux et aux céphalosporines en fonction de r [Scénario Bmin, $E_K = 0.85$, $OR = LN(0.76, 0.6)$, $c=d \times (1-E_K/2)$]

3.4. Scénario 1A

3.4.1. Expositions aux antibiotiques pour le scénario 1A

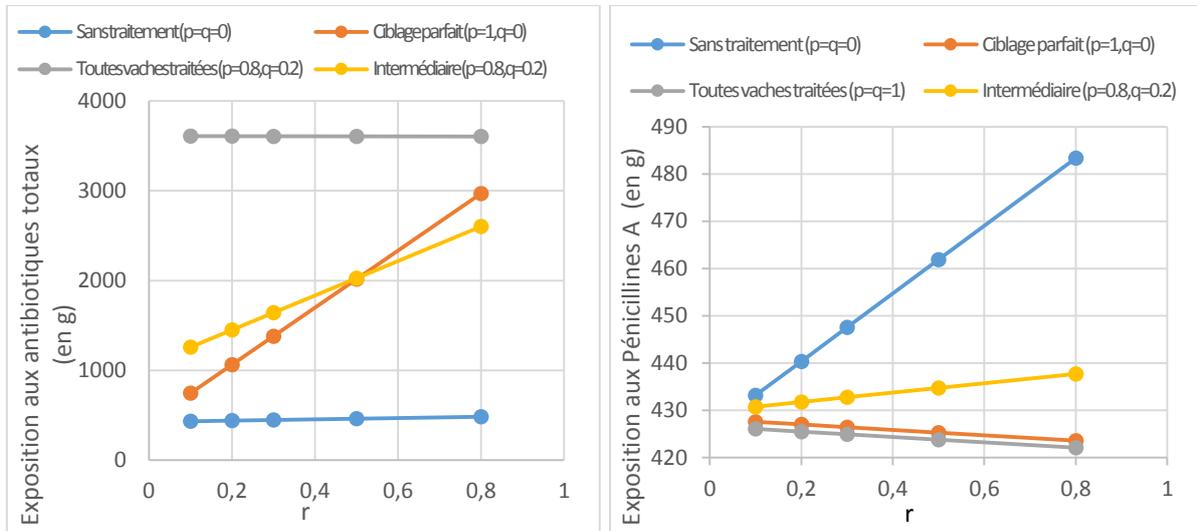


Figure 81 : Exposition aux antibiotiques totaux et aux pénicillines A en fonction de r pour le scénario 2L [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

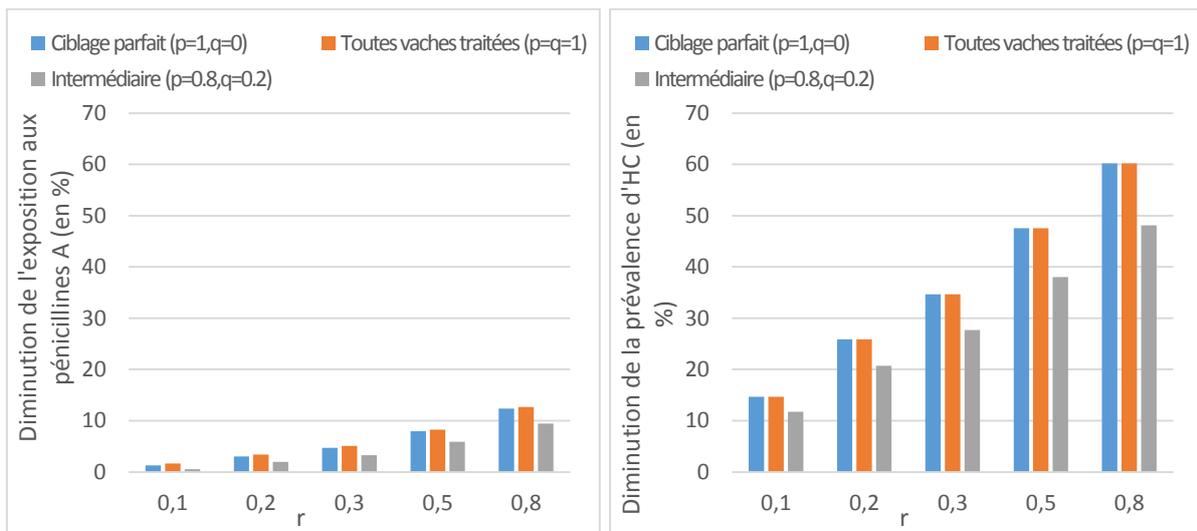


Figure 82 : Diminution de l'exposition aux Pénicillines A et de la prévalence d'HC par rapport à une absence de traitement pour le scénario 2L (en %) [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

3.4.2. Analyse de la sensibilité de E_K

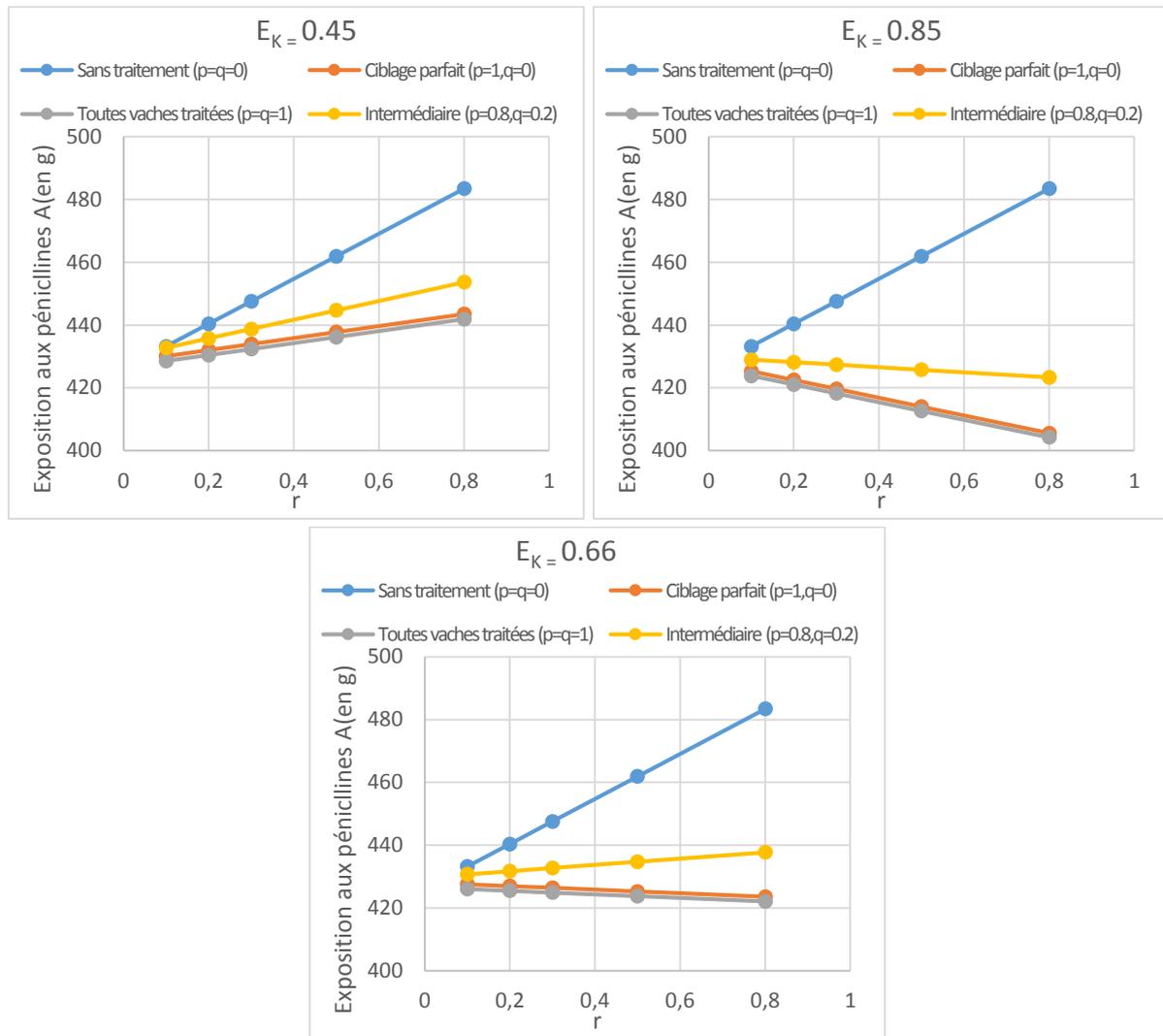


Figure 83 : Exposition aux pénicillines A pour différents E_K [Scénario B, ORisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]

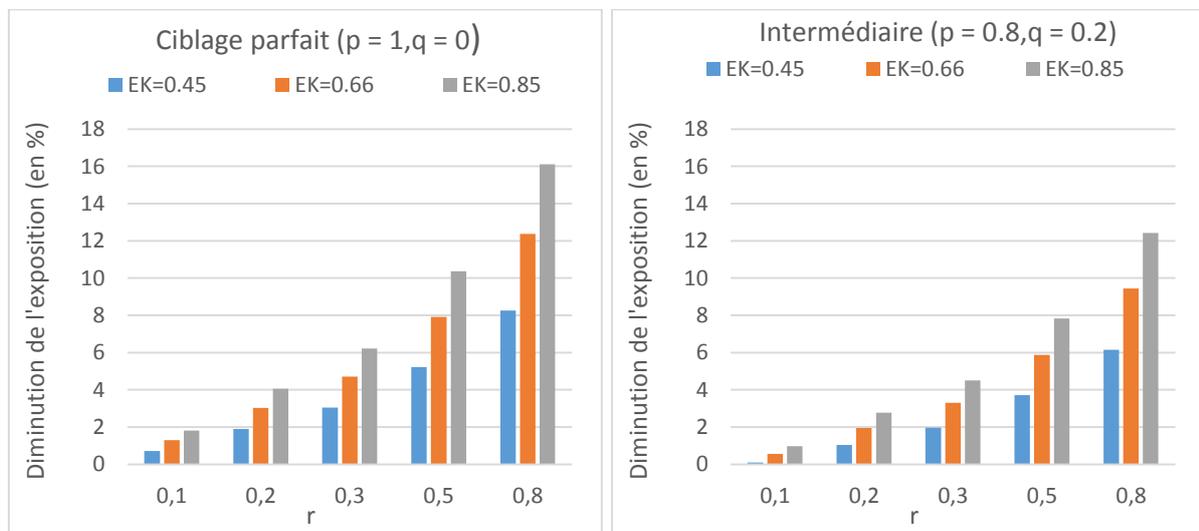


Figure 84 : Diminution de l'exposition aux pénicillines A pour différents E_K [Scénario B, ORisque = LN (0.76 ; 0.60), $c = d$]

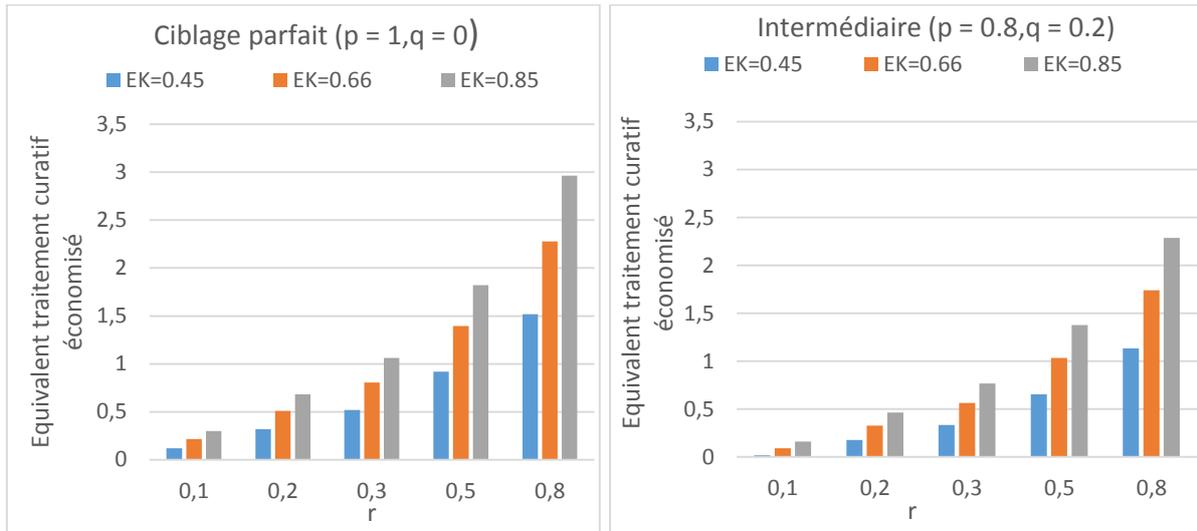


Figure 85 : Nombre de traitements pénicillines A économisé en fonction de r [Scénario B, ORrisque = LN (0.76 ; 0.60), c = d]

3.4.3. Analyse de la sensibilité des OR_i et des P_{Di_ct}

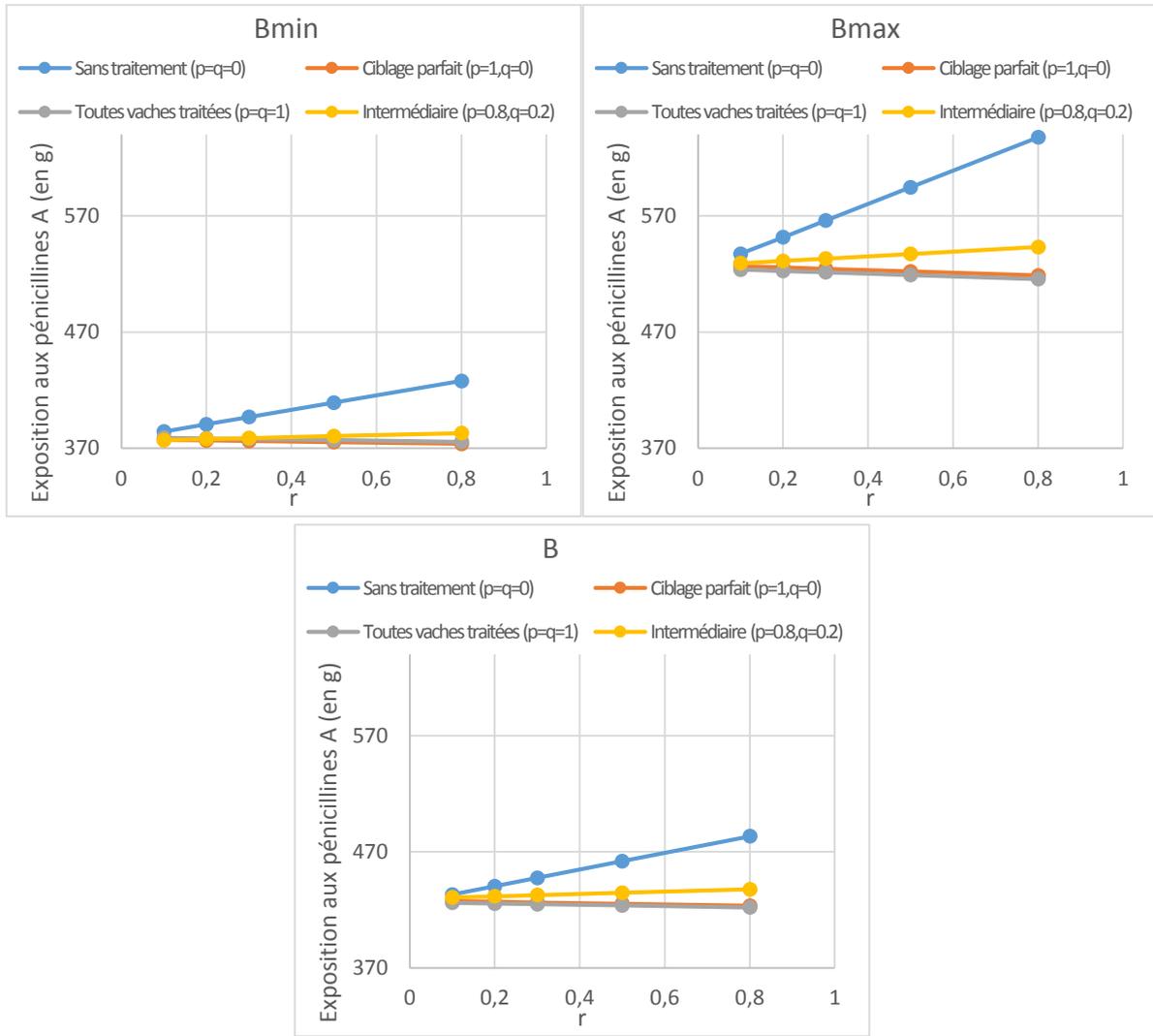


Figure 86 : Exposition aux Pénicillines A pour différents OR_i et P_{Di_ct} [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

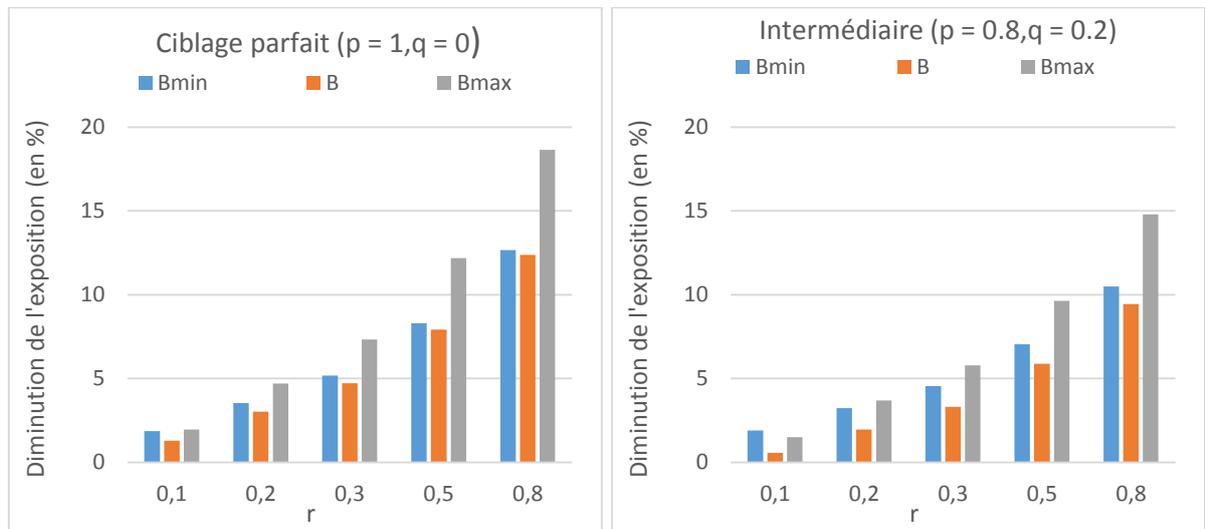


Figure 87 : Diminution de l'exposition aux Pénicillines A (en %) [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

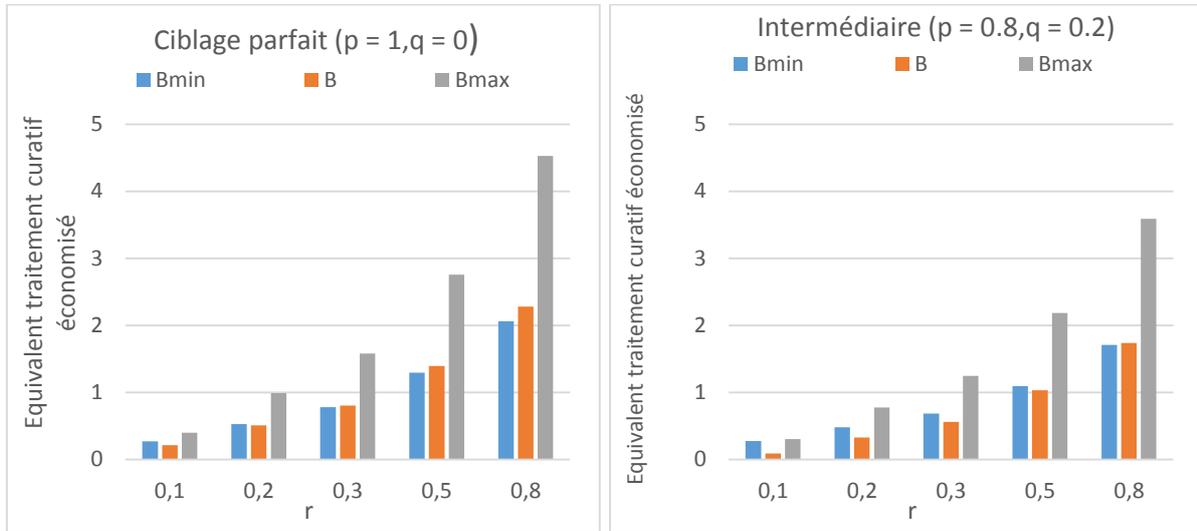


Figure 88 : Nombre de traitements pénicillines A économisé en fonction de r [$E\kappa = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]

3.4.4. Analyse de la sensibilité de c

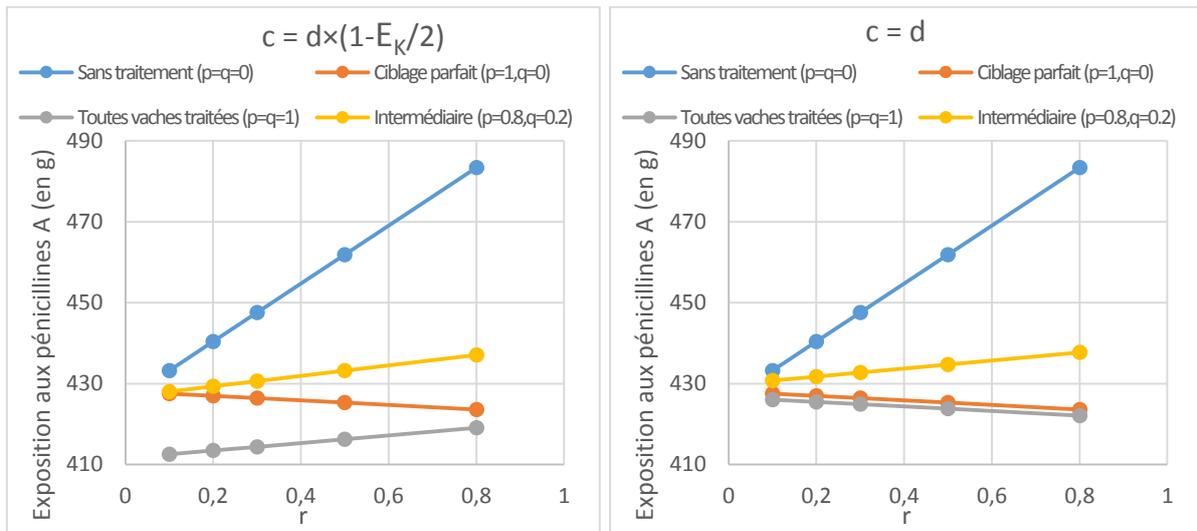


Figure 89 : Exposition aux Pénicilline A en fonction de r [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$]

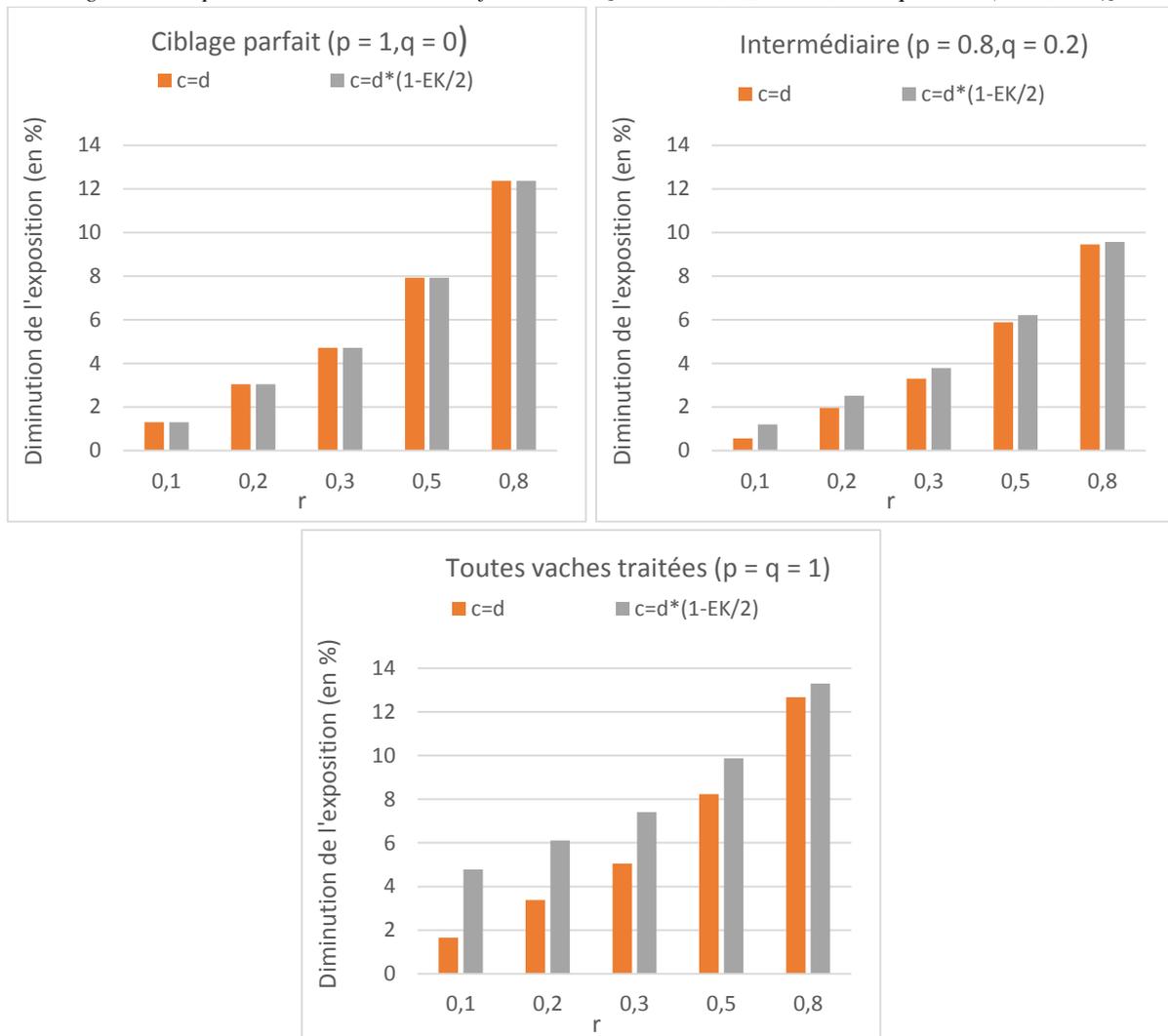


Figure 90 : Diminution de l'exposition aux Pénicillines A (en %) [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$]

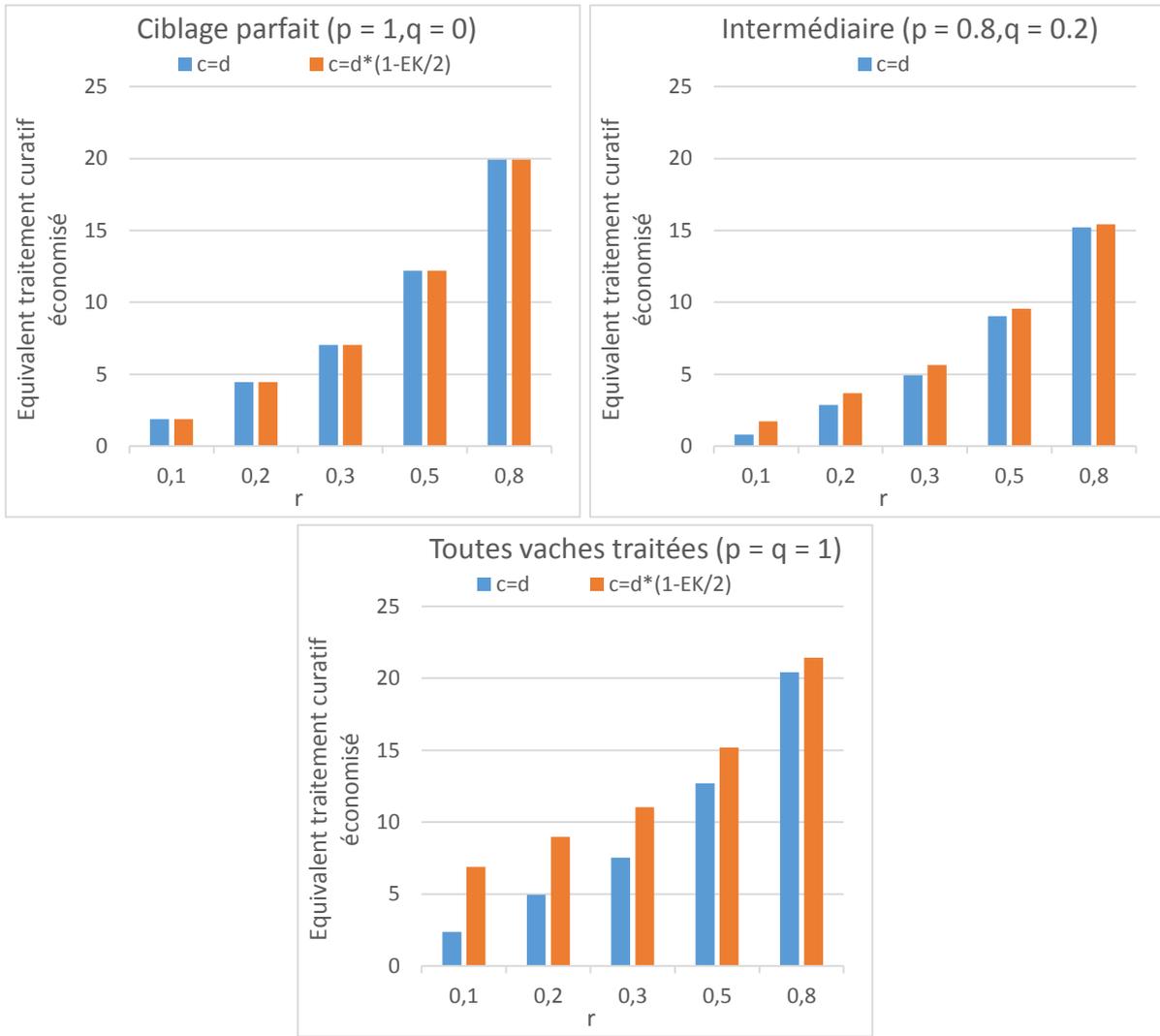


Figure 91 : Nombre de traitements pénicillines A économisé en fonction de r [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$]

3.5. Scénario 2A

3.5.1. Expositions aux antibiotiques pour le scénario 2A

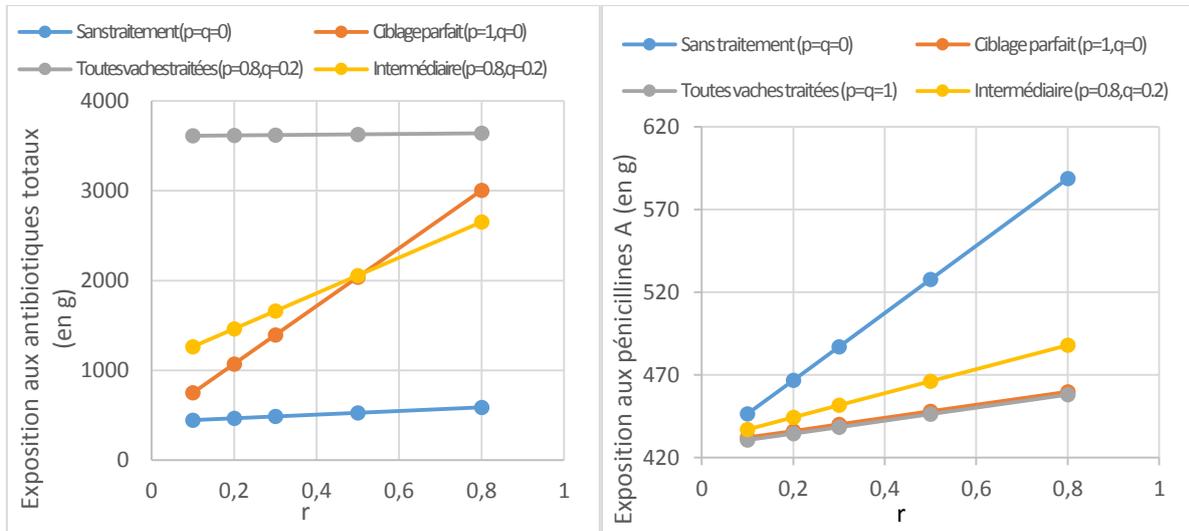


Figure 92 : Exposition aux antibiotiques totaux et pénicillines A en fonction de r pour le scénario 2 H [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

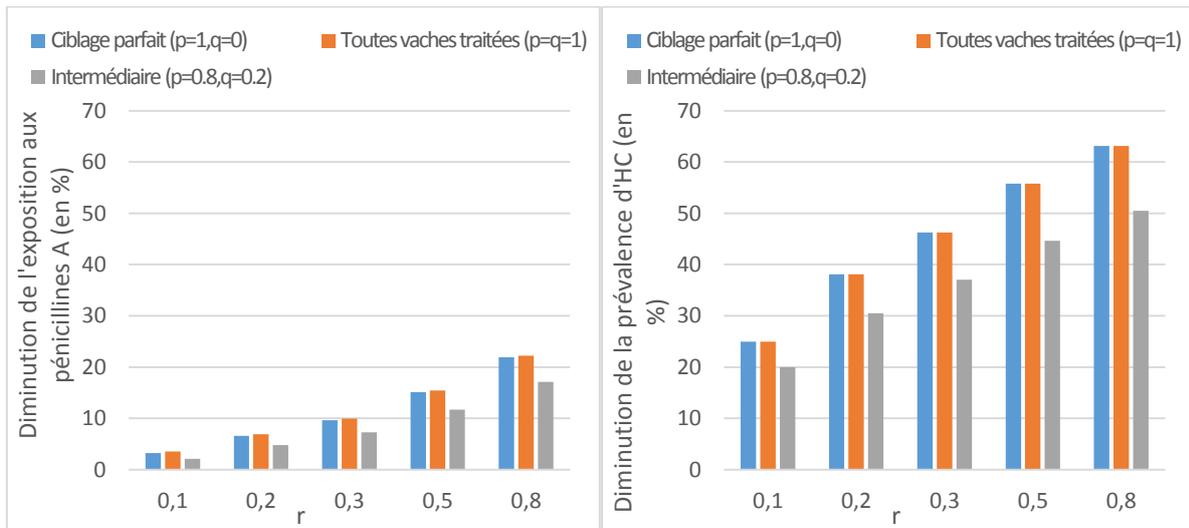


Figure 93 : Diminution de l'exposition aux Pénicillines A et de la prévalence d'HC par rapport à une absence de traitement pour le scénario 2H (en %) [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

3.5.2. Analyse de la sensibilité de E_K

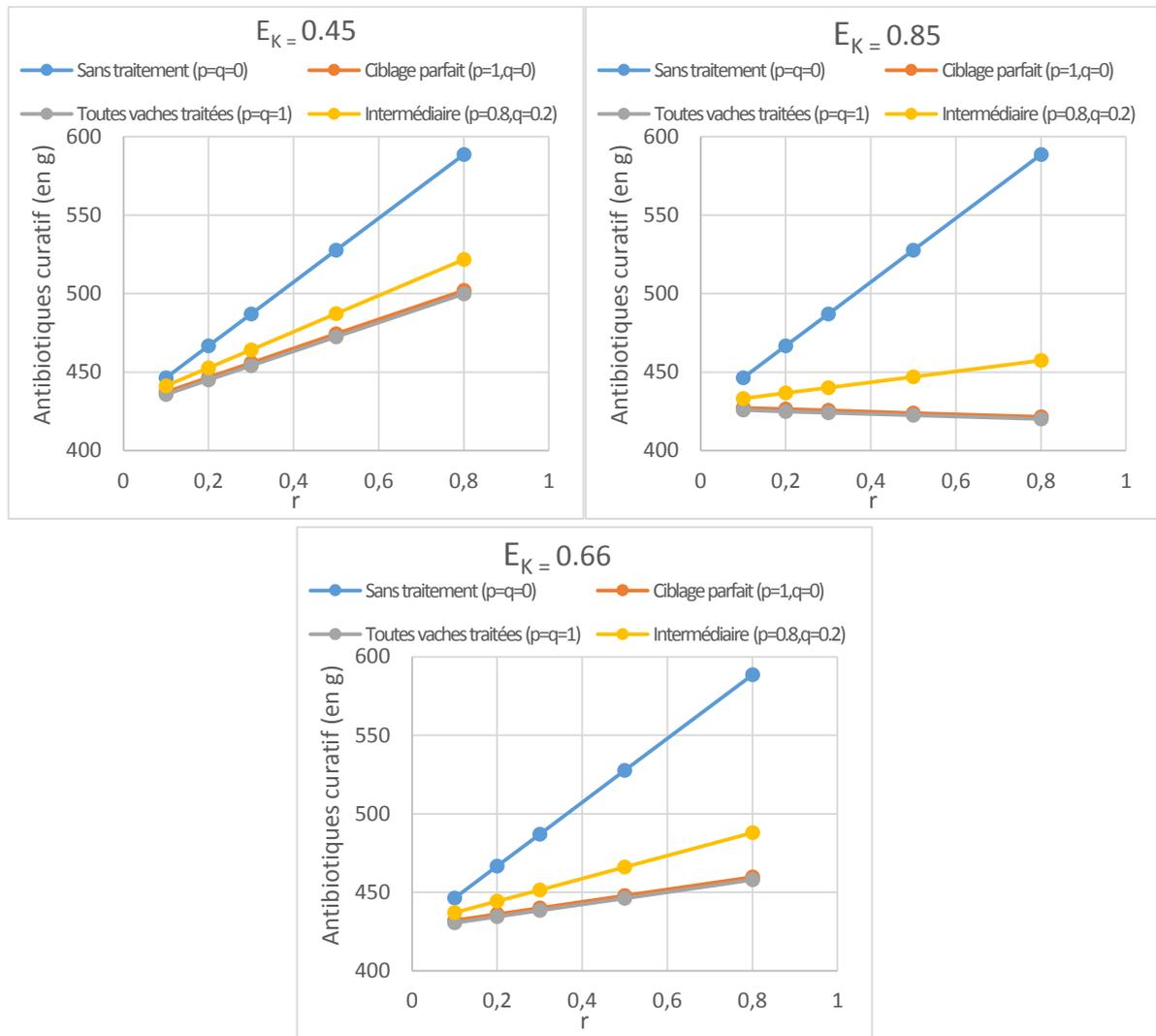


Figure 94 : Exposition aux Pénicillines A pour différentes E_K [Scénario B, ORisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]

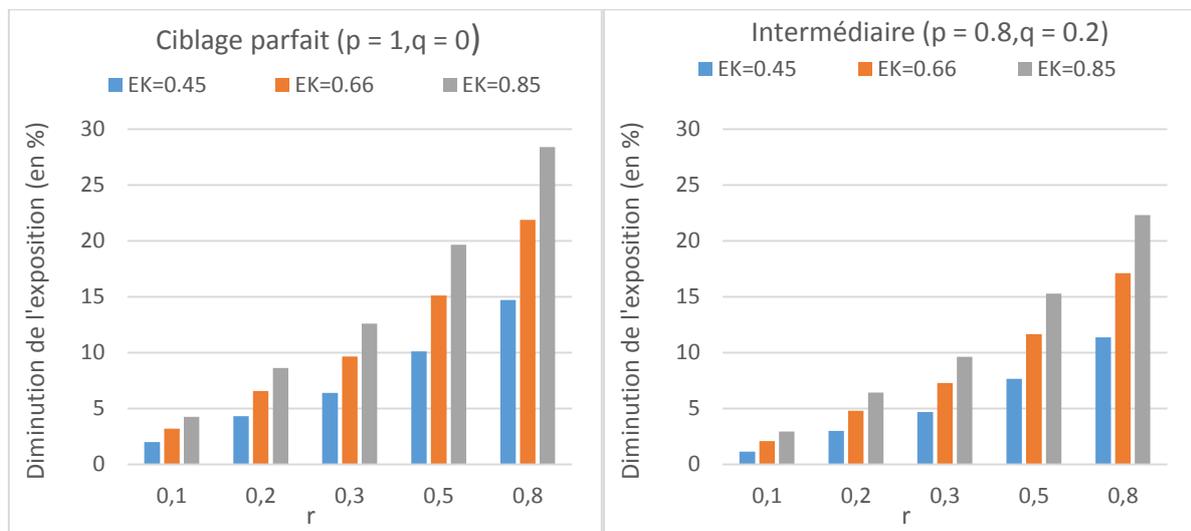


Figure 95 : Diminution de l'exposition aux Pénicillines A (en %) [Scénario B, ORisque = LN (1.50 ; 0.62), $c = d$]

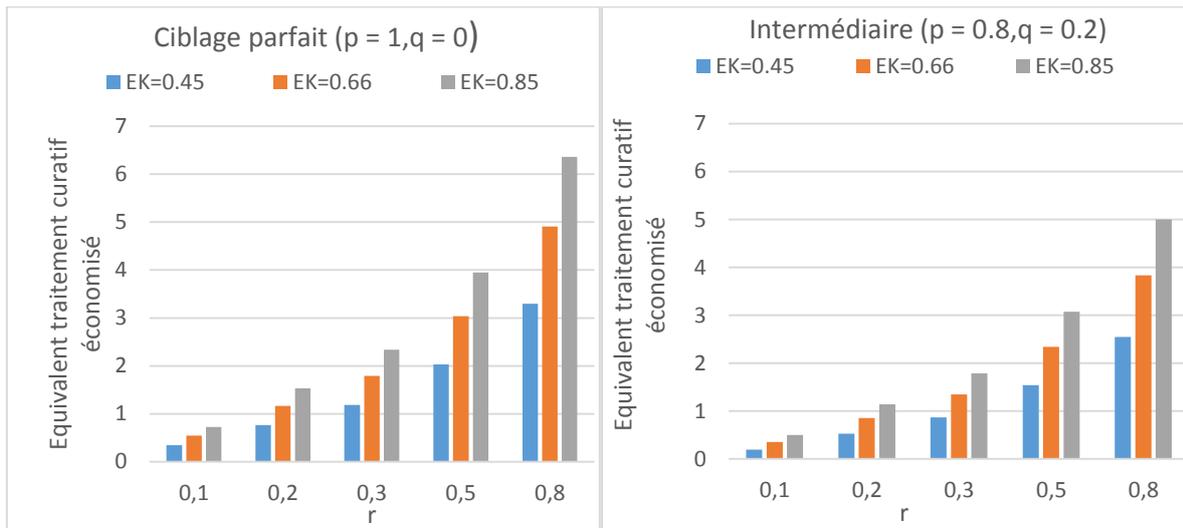


Figure 96 : Nombre de traitement pénicillines A économisé en fonction de r [Scénario B, ORisque = LN (1.50 ; 0.62), c = d]

3.5.3. Analyse de la sensibilité des OR_i et des P_{Di_ct}

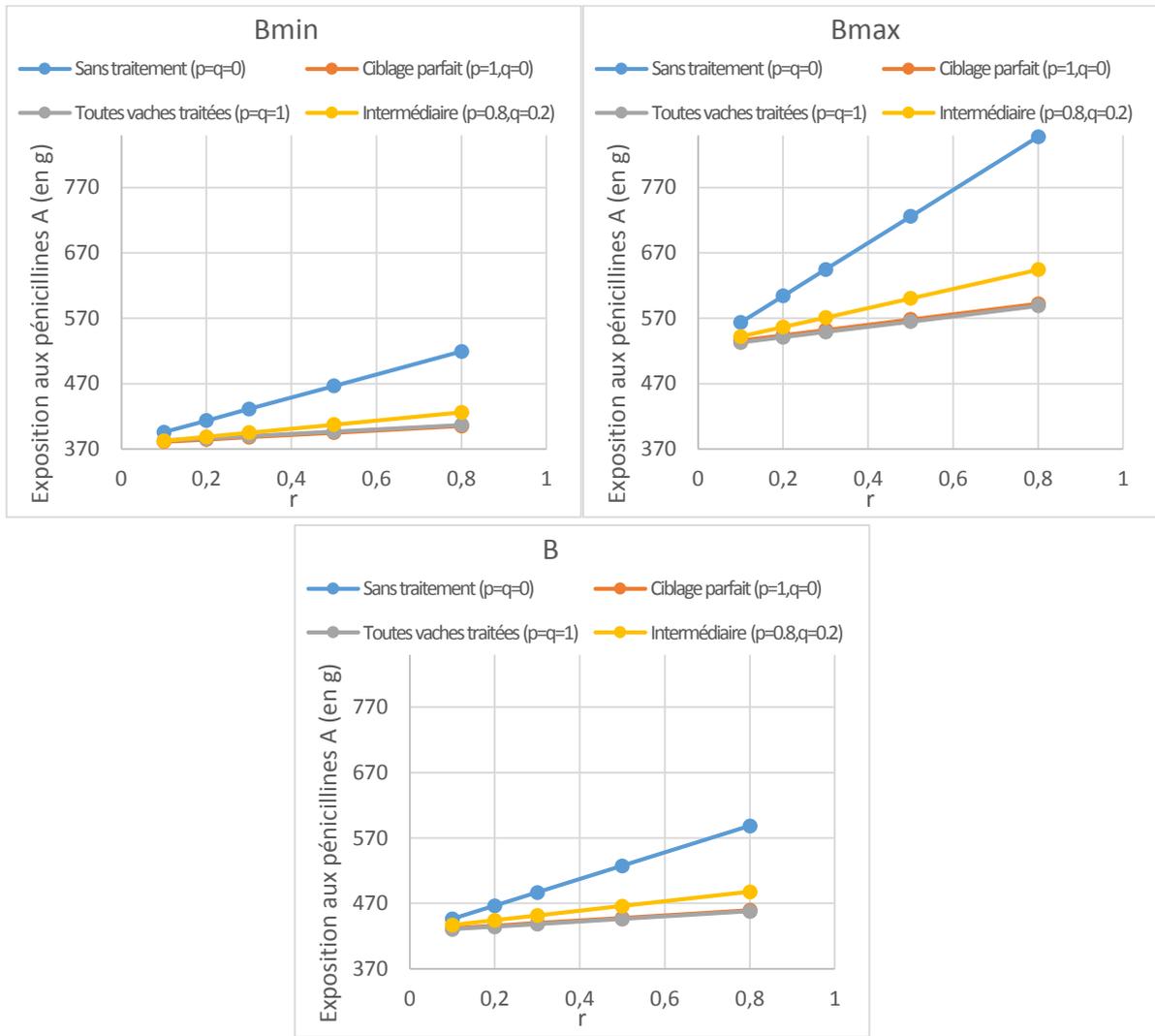


Figure 97 : Exposition aux Pénicillines A pour différents OR_i et P_{Di_ct} [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

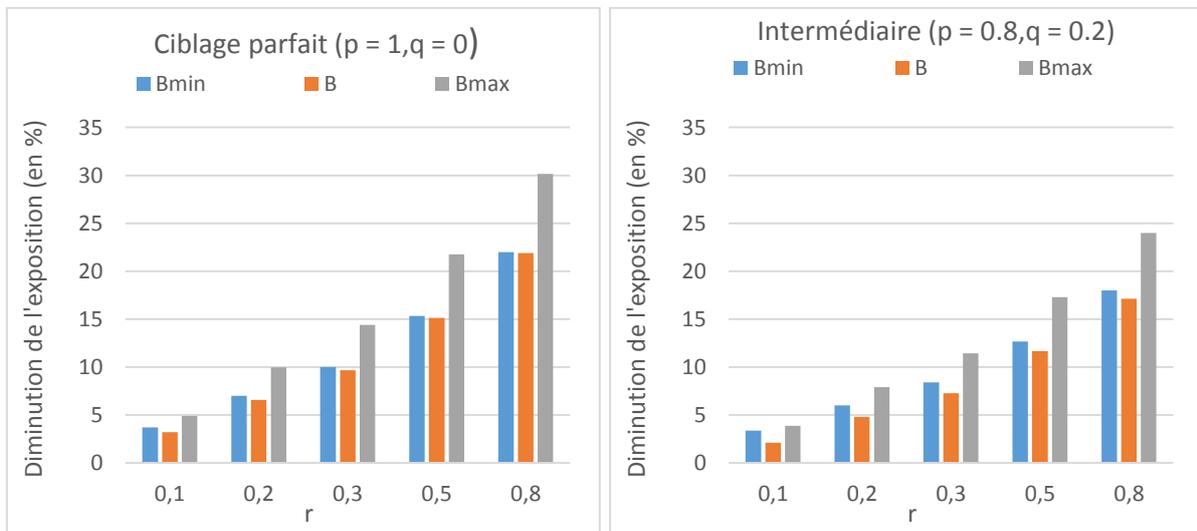


Figure 98 : Diminution de l'exposition aux Pénicillines A (en %) [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$, $c = d$]

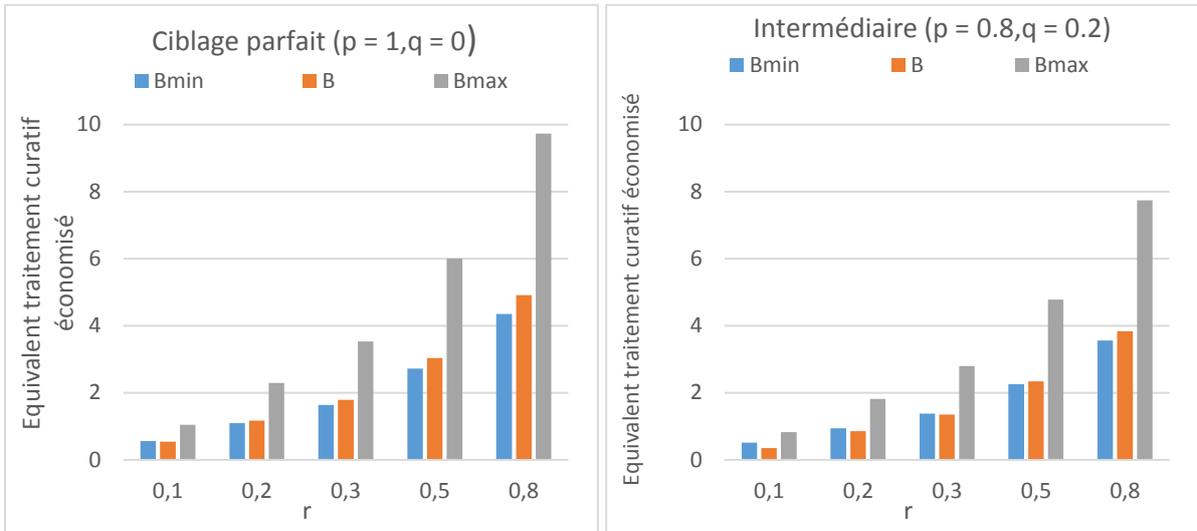


Figure 99 : Nombre de traitements pénicillines A économisé en fonction de r [$E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50; 0.62)$, $c = d$]

3.5.4. Analyse de la sensibilité de c

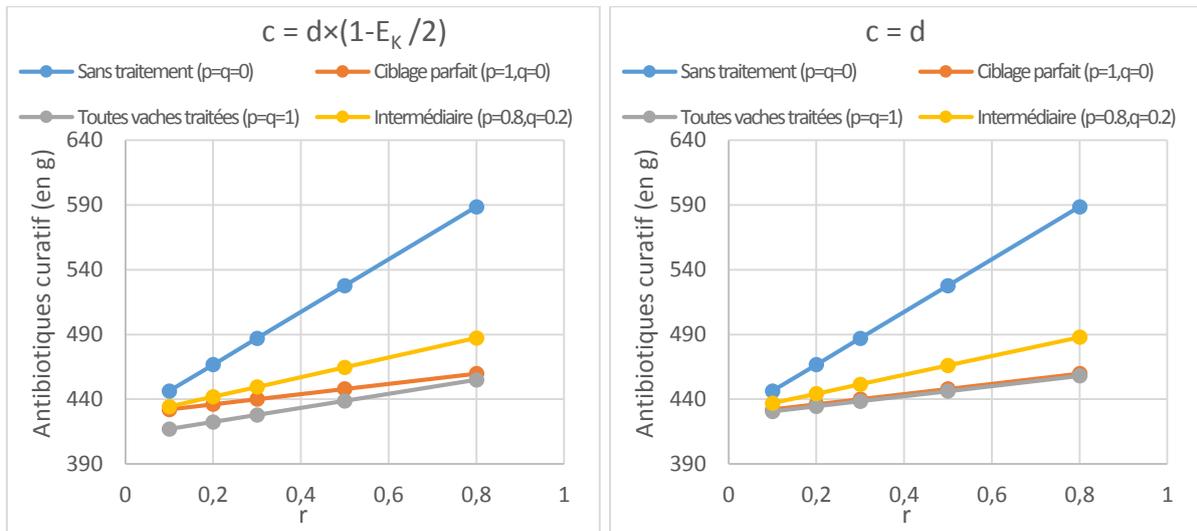


Figure 100 : Exposition aux Pénicillines A pour différentes valeurs de c [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50; 0.62)$]

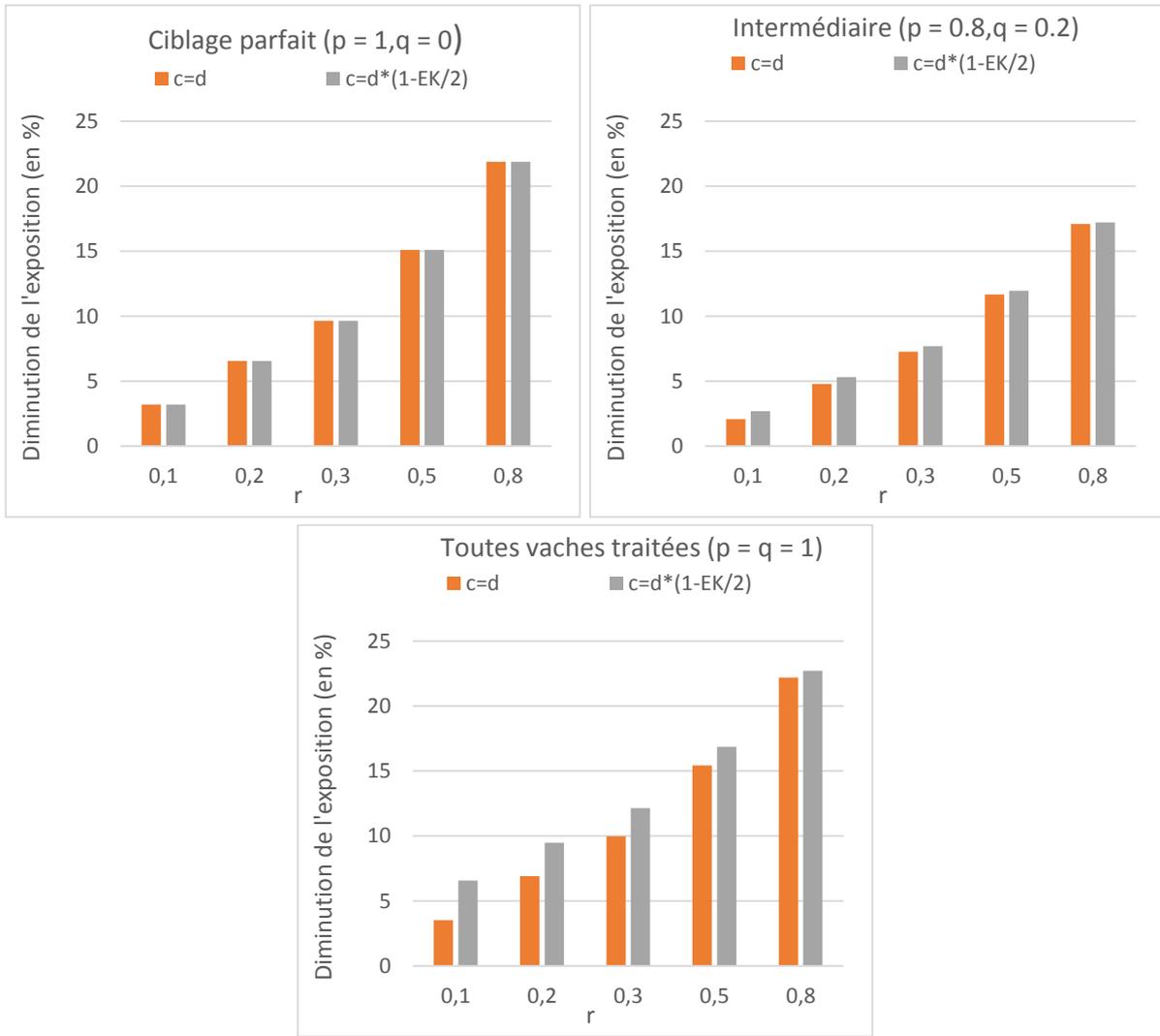
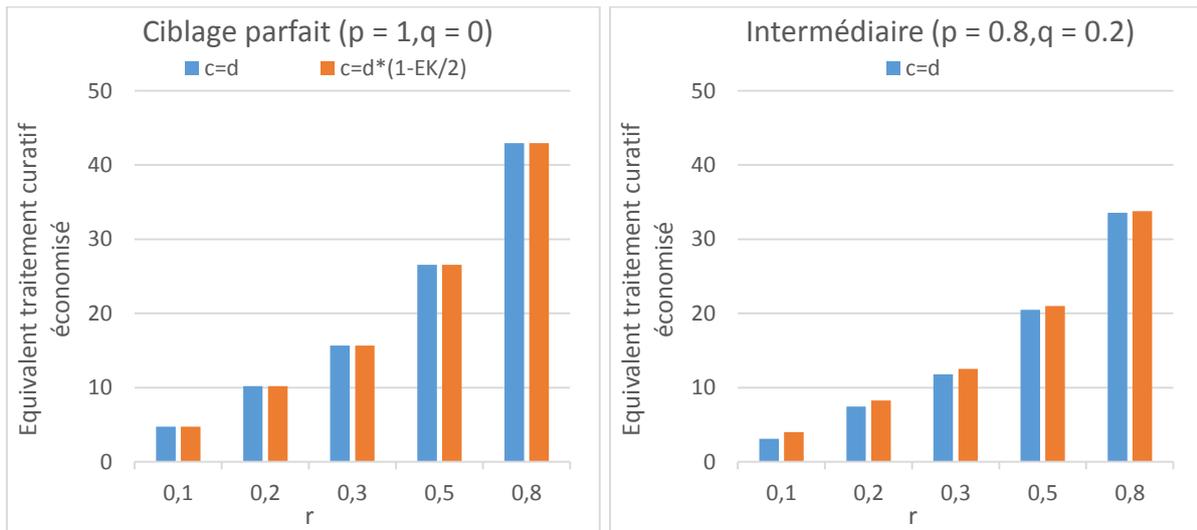


Figure 101 : Diminution de l'exposition aux Pénicillines A (en %) [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$]



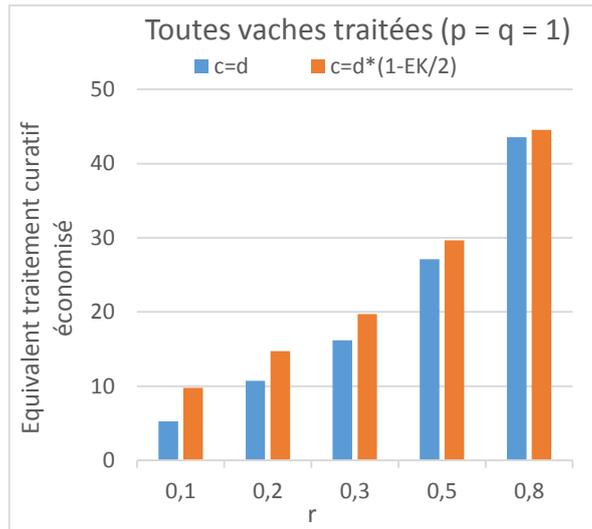


Figure 102 : Nombre de traitements pénicillines A économisé en fonction de r [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(1.50 ; 0.62)$]

3.6. Exposition aux antibiotiques avec d (0.1 ; 0.03)

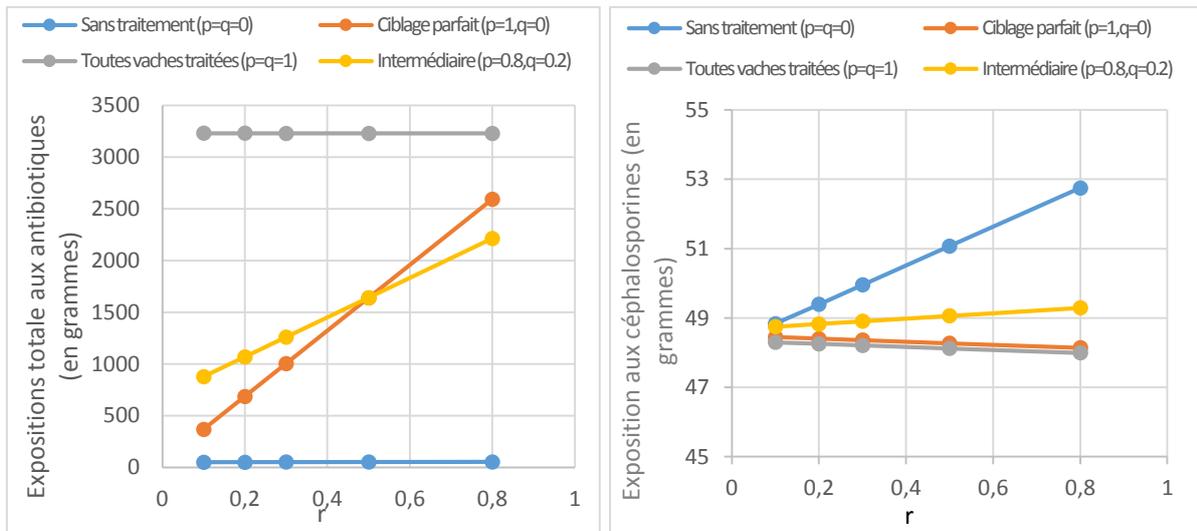


Figure 103 : Exposition aux antibiotiques totaux et aux céphalosporines avec $d = N(0.1 ; 0.03)$ [Scénario B, $E_K = 0.66$, $OR_{risque} = LN(0.76 ; 0.60)$, $c = d$]