

# Thèse de Doctorat

**Nadine RAVINET**

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du*

**grade de Docteur d'Oniris - l'École Nationale Vétérinaire Agroalimentaire et de l'Alimentation  
Nantes-Atlantique**

*sous le label de L'Université Nantes Angers Le Mans*

**École doctorale :** *Biologie-Santé Nantes-Angers*

**Discipline :** *Biologie, Médecine, Santé*

**Spécialité :** *Recherche clinique, innovation technologique, santé publique*

**Unité de recherche :** *UMR1300 Biologie, Epidémiologie et Analyse de Risque en santé animale (BioEpAR)*

**Soutenue le** *27 mai 2014*

**Thèse N° :**

## **Développement de stratégies de maîtrise des strongyloses gastro-intestinales des vaches laitières rationalisant les traitements anthelminthiques**

### **JURY**

Rapporteurs :	<b>Philippe JACQUIET</b> , Professeur, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, France <b>Johannes CHARLIER</b> , Docteur, Ghent University, Faculty of Veterinary Medicine, Belgium
Examineurs :	<b>Christian DUCROT</b> , Directeur de Recherche, INRA Clermont-Ferrand, Unité d'Epidémiologie Animale, France <b>Christophe CHARTIER</b> , Professeur, Oniris, Nantes, France
Invité(s) :	<b>Valérie DAVID</b> , Ingénieur Agronome, Institut de l'Elevage, Paris, France
Directeur de Thèse :	<b>Alain CHAUVIN</b> , Professeur, Oniris, Nantes, France
Co-directeur de Thèse :	<b>Nathalie BAREILLE</b> , Professeur, Oniris, Nantes, France



## **Préambule**

Cette thèse s'intègre dans le projet CASDAR n°1127 intitulé « Développement et évaluation de stratégies et d'outils pour optimiser l'usage des anthelminthiques dans la maîtrise des strongyloses gastro-intestinales en élevage de ruminants », projet de recherche financé par le Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt.

Le travail présenté est issu d'une collaboration entre l'Institut de l'Elevage et l'UMR Oniris-INRA 1300 « Biologie, Epidémiologie et Analyse de Risque en santé animale » (BioEpAR), dans le cadre de l'UMT Maîtrise de la santé des troupeaux bovins. Il a été financé par l'Institut de l'Elevage et le Ministère de l'Enseignement et de la Recherche dans le cadre d'un dispositif CIFRE.

Les travaux de recherche ont été réalisés au sein de l'UMR BioEpAR sous la direction de Mr Alain Chauvin, et Mme Nathalie Bareille.

Les essais sur le terrain ont pu être menés grâce aux collaborations étroites avec les éleveurs de bovins laitiers ayant accepté de participer à ces études. Ce travail de terrain a aussi reçu l'aide des vétérinaires praticiens et des Groupements de Défense Sanitaire.

*Nous remercions ces différents partenaires ayant permis la réalisation des travaux présentés dans cette thèse.*



## Remerciements

Un très grand merci tout d'abord à Alain Chauvin, Nathalie Bareille et Christophe Chartier, pour m'avoir guidée et accompagnée, cadrée et recadrée, avec attention et bienveillance, tout au long de ce travail. Je les remercie pour tous leurs conseils formateurs, leur soutien, leur disponibilité et leur écoute. Ils m'ont fait progresser et m'ont donné le goût de la recherche.

Merci à Valérie David de m'avoir fait confiance pour ce travail, de son soutien et sa disponibilité.

Un grand merci à tous les éleveurs ayant participé aux études menées dans cette thèse. Je les remercie pour cette étroite collaboration, et pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce sujet, pour leur accueil, leur patience, et le temps qu'ils m'ont consacré.

Le travail de terrain n'aurait pas pu se faire sans l'aide précieuse de Jean-Yves Audiart et Nadine Brisseau. Je les remercie vivement pour leur investissement sans faille, leur soutien, leur patience et leur rigueur dans le travail.

Au laboratoire, toutes les analyses ont pu être réalisées grâce à Marie-Astrid Malard, Nadine Brisseau, Françoise Leray et Emmanuelle Blandin. Je les remercie pour leur rigueur dans ce travail, et pour leur grande disponibilité.

C'est avec l'aide précieuse d'Anne Lehébel, Nadine Brisseau et Didier Billon que l'analyse des données a pu être conduite. Je les remercie pour leur implication assidue et patiente à mes côtés, pour leur acharnement à tenter (et trouver !) des solutions. Rien n'aurait pu être fait sans eux !

Je remercie les membres de mon comité de thèse, Hervé Hoste, Gwenaël Vourc'h, Christine Fourichon, et Rémy Vermesse, pour leurs conseils éclairés (et éclairants !), et pour leurs encouragements.

Merci à Michel Leroux pour son aide précieuse dans les recherches bibliographiques, pour ces nombreux articles que je n'aurais pu me procurer sans son aide.

Merci à Evelyne Fâche, Sylvie Alonso et Juliette Bordot pour leur disponibilité et leur gentillesse dans toutes les démarches administratives.

Merci à tous les autres membres de l'UMR BioEpAR, dont l'écoute de mes questions n'est jamais restée sans réponse.

Merci à tous les vétérinaires praticiens qui m'ont aidée pour le recrutement des élevages, et sur le terrain, et tout particulièrement je remercie Jean-Marie Nicol pour son aide précieuse dans ce travail et plus encore pour son soutien sans faille !

Un grand merci pour leur soutien à Rémy Vermesse et Alain Joly, qui m'ont guidée et accompagnée depuis longtemps dans mes choix professionnels.

Merci à Raphaël Guatteo, Sébastien Assié, Nora Cesbron et Alain Douart de me soutenir depuis si longtemps, et de m'avoir donné envie de poursuivre dans cette voie.

Un très grand merci à tous les stagiaires ayant participé au travail de terrain et de labo. Je remercie tout particulièrement Adeline Ponnau, Amélie Jolivel et Georgina Dunn, pour la grande contribution apportée à ce travail.

Merci à tous mes amis pour leur soutien et leur écoute bienveillante tout au long de ce travail, et cela jusqu'à la dernière minute ! Merci à Maïd, Anne-Frieda, Simon, Pierrot, Aurélien, Milly, Anne, Arnaud, Manon, Julie, Sandie, Philippe pour leur amitié et leur générosité. Un grand merci aux co-bureaux du G4, Pierrot, Elsa, Eric, Qingli pour m'avoir supportée et aidée ces dernières semaines de rédaction ! Et merci à tous les autres doctorants et post-doctorants (nouveaux et anciens) de l'UMR pour cette précieuse solidarité.

Merci à Fred, Jess, Didou, Martin, Charlotte et Thibault pour leur précieuse amitié, leur soutien et leurs encouragements durant ces trois années.

Enfin, merci à mes parents, à Pauline et Franck, et à Jeanne et Guillaume, de m'avoir toujours encouragée et soutenue dans mes choix, et notamment celui-là !



## Sommaire

Préambule.....	i
Remerciements .....	ii
Liste des tableaux .....	vii
Liste des figures.....	viii
<b>Chapitre 1. Introduction générale .....</b>	<b>1</b>
1. Contexte et enjeux.....	2
1.1 Infestation par les strongles gastro-intestinaux : biologie parasitaire et réponse de l'hôte .....	2
1.2 Conséquences de l'infestation par les strongles gastro-intestinaux.....	4
1.3 La maîtrise des infestations par les strongles gastro-intestinaux repose essentiellement sur l'utilisation des anthelminthiques.....	6
1.4 Plusieurs leviers sont possibles pour parvenir à une réduction de l'utilisation des anthelminthiques .....	9
1.5 La rationalisation et l'optimisation des traitements strongylicides appliqués aux vaches laitières sont nécessaires et <i>a priori</i> possibles .....	11
2. Objectif général de la thèse .....	14
3. Evaluation de l'impact des SGI sur la production laitière chez les bovins laitiers adultes .....	14
4. Qui traiter ? Dispose t-on d'outils diagnostiques permettant d'identifier les animaux dont la production laitière est affectée par les SGI ?.....	18
4.1 Outils diagnostiques mesurant l'exposition aux SGI .....	18
4.2 Outils diagnostiques mesurant la résistance ou la résilience à l'infestation .....	19
5. Quand traiter ? La production laitière des vaches laitières adultes est-elle plus affectée à une saison qu'à une autre ? .....	21
6. Objectifs, stratégie d'analyse et plan de thèse.....	22
6.1 Rappel de l'objectif général.....	22
6.2 Une approche épidémiologique basée sur la réponse en lait post-traitement.....	22
6.3 Quand traiter ? Deux protocoles d'étude ont été mis en œuvre à deux saisons différentes.....	23
6.4 Qui traiter ? Une série d'indicateurs à tester, selon deux méthodes statistiques complémentaires.....	24
6.5 Plan de thèse .....	25
Références bibliographiques .....	26
<b>Chapitre 2. Effet sur la production laitière d'un traitement strongylicide administré à la rentrée en stabulation - Identification des indicateurs individuels et de troupeau associés à la réponse en lait post-traitement .....</b>	<b>37</b>

1. Résumé de l'article "Change in milk production after treatment against gastrointestinal nematodes according to grazing history, parasitological and production-based indicators in adult dairy cows" .....	38
2. Résumé de l'annexe au chapitre 2 .....	40
3. Article "Change in milk production after treatment against gastrointestinal nematodes according to grazing history, parasitological and production-based indicators in adult dairy cows" .....	41
3.1 Abstract .....	41
3.2 Introduction .....	42
3.3 Materials and methods.....	44
3.4 Results .....	49
3.5 Discussion .....	61
3.6 Conclusion.....	66
Acknowledgements .....	66
References .....	67
Annexe au chapitre 2.....	71
<b>Chapitre 3. Traitement sélectif des vaches laitières contre les nématodes gastro-intestinaux : vers l'identification d'un profil de vache à traiter à la rentrée en stabulation .....</b>	<b>73</b>
1. Résumé du chapitre 3 .....	74
2. Introduction .....	76
3. Matériels et méthodes.....	78
3.1 Elevage et animaux.....	78
3.2 Traitement anthelminthique.....	78
3.3 Prélèvements et analyses de laboratoire .....	78
3.4 Indicateurs caractérisant les troupeaux et les vaches.....	78
3.5 Méthode proposée pour identifier les troupeaux et les individus répondants au traitement strongylicide .....	79
3.6 Identification des indicateurs caractérisant les vaches et les troupeaux répondants au traitement strongylicide .....	83
3.7 Calcul des valeurs informatives des indicateurs et combinaisons d'indicateurs pour l'identification des vaches et troupeaux répondants.....	84
4. Résultats .....	84
4.1 Description du jeu de données.....	84
4.2 Modélisation du différentiel de PL ( $\Delta$ PLJ) chez les vaches témoins .....	87
4.3 Distribution des différences entre le $\Delta$ PLJ observé et le $\Delta$ PLJ prédit chez les vaches témoins (résidus r) et chez les vaches traitées (écarts e) .....	88
4.4 Identification des vaches et troupeaux répondants au traitement strongylicide .....	91

4.5 Identification des indicateurs caractérisant les vaches et les troupeaux répondants au traitement strongylicide .....	93
4.6 Construction des profils de vaches et de troupeaux répondants au traitement strongylicide et calcul des valeurs informatives de ces profils .....	95
5. Discussion .....	98
6. Conclusion.....	103
Références bibliographiques .....	104
<b>Chapitre 4. Effet sur la production laitière d'un traitement strongylicide administré au printemps – Identification des indicateurs individuels et de troupeau associés à la réponse en lait post-traitement.....</b>	<b>108</b>
1. Résumé du chapitre 4 .....	109
2. Introduction .....	111
3. Matériels et méthodes.....	113
3.1 Elevages et animaux .....	113
3.2 Traitement anthelminthique.....	113
3.3 Prélèvements et analyses de laboratoire .....	114
3.4 Données de production laitière.....	114
3.5 Indicateurs caractérisant les vaches et les troupeaux.....	114
3.6 Analyses statistiques.....	115
4. Résultats .....	118
4.1 Description de l'échantillon d'étude.....	118
4.2 Marqueurs du parasitisme gastro-intestinal chez les vaches traitées et non traitées pendant l'automne-hiver .....	124
4.3 Effet global du traitement de printemps sur la production laitière au cours du temps .....	126
4.4 Variations de l'effet du traitement de printemps en fonction des indicateurs caractérisant les vaches et les troupeaux.....	126
5. Discussion .....	131
6. Conclusion.....	135
Références bibliographiques .....	136
<b>Chapitre 5. Discussion générale.....</b>	<b>141</b>
1. Synthèse et généralisation des principaux résultats.....	142
1.1 « Quand traiter ? » : le traitement d'automne apparaît comme le plus approprié.....	142
1.2 « Qui traiter à l'automne ? ».....	142
1.3 Possibilité de généralisation de ces résultats à d'autres zones géographiques et à d'autres types de production .....	146
2. Critique des matériels et méthodes : originalités et limites de la stratégie d'analyse.....	148

2.1 Une stratégie d'analyse basée sur la réponse en lait, évaluée sur des données de PL journalières pendant 60 à 100 jours post-traitement.....	148
2.2 Une réponse en lait évaluée après traitement au fenbendazole : critique du choix de cette molécule strongylicide .....	149
2.3 Robot de traite et pâturage : un biais de sélection possible ? .....	151
2.4 L'évaluation des valeurs informatives des indicateurs : une approche nouvelle qui s'est heurtée à des difficultés méthodologiques (chapitre 3).....	153
2.5 Prise en compte du temps de contact effectif (TCE) avec les larves infestantes de SGI avant le 1 <sup>er</sup> vêlage : une approche innovante qui pourrait être affinée.....	155
2.6 Deux indicateurs supplémentaires auraient pu être explorés.....	157
3. Perspectives d'application de nos résultats : considérations générales, pratiques et sociologiques .....	159
3.1 Considération générales.....	159
3.2 Considérations pratiques .....	163
3.3 Considérations sociologiques .....	166
4. Perspectives de recherche.....	168
4.1 Les résultats surprenants du chapitre 4 plaident pour la conduite d'études complémentaires .....	168
4.2 Une objectivation et une surveillance des résistances seraient nécessaires pour convaincre de la nécessité de rationaliser les traitements strongylicides .....	169
4.3 Pour réduire l'utilisation des anthelminthiques, le traitement sélectif chez les jeunes serait également possible .....	170
4.4 La taille des populations refuge : une question clé dans la prévention d'apparition des résistances aux anthelminthiques .....	172
4.5 La prise en compte des facteurs de risque de dictyocaulose est nécessaire pour un contrôle intégré des nématodoses de pâturage .....	173
Références bibliographiques .....	175
<b>Conclusion générale</b> .....	182
<b>Liste des publications réalisées et prévues</b> .....	185
Abstract .....	186
Résumé .....	186

## Liste des tableaux

### Chapitre 2

**Table 2-1:** Description of grazing management practices of the adult cows in the 20 herds included in the field trial ..... 51

**Table 2-2:** Description of grazing management practices of the heifers in the 20 herds included in the field trial ..... 51

**Table 2-3:** Description of the dataset (1088 cows), distribution of the variables, classification and number of treated cows and control cows per classes of each indicator ..... 52

**Table 2-4:** Description of the two-by-two associations between: **a)** the 6 categorized individual-level indicators, **b)** the 3 categorized herd-level indicators, **c)** the 3 individual-level parasitological indicators and the 3 herd-level parasitological indicators ..... 54

### Chapitre 3

**Table 3-1:** : Description de l'échantillon final (826 vaches dans 22 troupeaux, 414 vaches traitées / 412 vaches témoins), catégorisation des indicateurs et nombre de vaches traitées et de vaches témoins par catégorie de chaque indicateur caractérisant les vaches et les troupeaux..... 86

**Table 3-2:** Paramètres estimés, erreurs types et p-values des modèles linéaires mixtes par morceau évaluant le  $\Delta$ PLJ (exprimé en kg de lait) chez les vaches témoins ..... 87

**Table 3-3:** Description, par parité, des différences (D) entre le  $\Delta$ PLJ observé et le  $\Delta$ PLJ prédit chez les vaches témoins (résidus *r*) et chez les vaches traitées (écarts *e*) ..... 89

**Table 3-4:** Répartition des jeunes vaches traitées répondantes (n = 115 vaches) et des jeunes vaches traitées non répondantes (n = 170 vaches) au traitement strongylicide en fonction des catégories d'indicateurs individuels zootechniques et parasitaires caractérisant les vaches ..... 94

**Table 3-5:** Répartition des troupeaux répondants (au moins 50% des jeunes vaches sont répondantes, n = 9) et non répondants (moins de 50% des jeunes vaches sont répondantes, n = 13) au traitement strongylicide en fonction des catégories d'indicateurs caractérisant les troupeaux. .... 94

**Table 3-6:** Sensibilité, spécificité, et valeurs prédictives des deux profils de troupeau construits pour caractériser les troupeaux répondants..... 95

**Table 3-7:** Sensibilité, spécificité, et valeurs prédictives des profils individuels construits pour caractériser les vaches répondantes ..... 97

### Chapitre 4

**Table 4-1:** Dates des visites et modalités de pâturage au printemps des 13 troupeaux inclus dans l'étude..... 119

**Table 4-2:** Description du jeu de données (578 vaches dans 13 troupeaux, 283 vaches témoins, 295 vaches traitées) : distribution et classification des indicateurs caractérisant les vaches et les troupeaux, et nombre de vaches témoins et de vaches traitées par catégorie de chaque indicateur..... 121

**Table 4-3:** Comparaison des indicateurs parasitaires individuels mesurés 1,5 à 2 mois après la mise à l’herbe (visite n°2) selon l’historique de traitement d’automne-hiver et l’infestation à la mise à l’herbe ..... 125

## Liste des figures

### Chapitre 2

**Figure 2-1:** Evolution of the treated cows’ milk production gain ( $G_i$ s) over time in comparison with control cows (model 0, n=1088 cows, 541 treated cows, 547 control cows)..... 53

**Figure 2-2:** Evolution of the treated cows’ MP gain ( $G_i$ s) over time in comparison with control cows according to the three herd level indicators (model 1, n=1088 cows): **2a)** Time of Effective Contact (TEC) with GIN larvae before first calving, **2b)** % of positive FEC in the herd, **2c)** Bulk tank milk *O. ostertagi* ODR. .... 56

**Figure 2-3:** Evolution of the treated cows’ MP gain ( $G_i$ s) over time in comparison with control cows according to the three individual production-based indicators (model 1, n=1088 cows): **3a)** Parity, **3b)** Days in milk at the time of treatment (DIMt), **3c)** Level of production..... 58

**Figure 2-4:** Evolution of the treated cows’ MP gain over time in comparison with control cows according to the individual parasitological indicators (models 2 and 3, n=1077 cows): **4a)** Individual serum *O. ostertagi* ODR, **4b)** Individual serum pepsinogen level..... 60

**Figure 2-5:** Evolution de la production laitière des vaches traitées par rapport aux vaches témoins ( $G_i$ s) en fonction : **1a)** du RDO lait de tank anticorps anti-*Ostertagia* (quelle que soit la valeur du TCE), **1b)** du temps de contact effectif des génisses avec les larves infestantes de SGI avant le 1<sup>er</sup> vêlage (TCE) (quelle que soit la valeur du RDO lait de tank), **1c)** du TCE uniquement dans les troupeaux où le RDO lait de tank  $\geq 0,74$ ..... 72

### Chapitre 3

**Figure 3-1:** Schéma de la démarche en 3 étapes et arbre décisionnel permettant de classer une vache traitée dans la catégorie des vaches répondantes au traitement stronglycicide ..... 80

**Figure 3-2:** Bilan des exclusions des vaches de la base de données initiale ..... 85

**Figure 3-3:** Distribution des différences (D) entre le  $\Delta$ PLJmoy-sem observé et le  $\Delta$ PLJmoy-sem prédit chez les vaches témoins ( $r$ ) et chez les vaches traitées ( $e$ ) : **3a)** chez les vaches primipares, **3b)** chez les vaches de parité 2, **3c)** chez les vaches de parité 3 et plus..... 90

## Chapitre 4

**Figure 4-1:** Evolution de la production laitière des vaches traitées par rapport aux vaches témoins (Gis) (modèle 0, 295 vaches traitées, 283 vaches témoins)..... 126

**Figure 4-2:** Evolution de la production laitière des vaches traitées par rapport aux vaches témoins (Gis) en fonction du niveau de production avant traitement corrigé de la parité et du stade de lactation (n=578 vaches). ..... 127

**Figure 4-3:** Evolution de la production laitière des vaches traitées par rapport aux vaches témoins (Gis) en fonction de leur historique de traitement (non traitées pendant l'automne-hiver versus traitées pendant l'automne-hiver) (n=578 vaches)..... 128

**Figure 4-4:** Evolution de la production laitière des vaches traitées par rapport aux vaches témoins (Gis) en fonction : **4a)** du taux de pepsinogène sérique au moment du traitement (visite n°2) (n=577 vaches), **4b)** de la variation du taux de pepsinogène sérique entre la visite n°1 et la visite n°2 (n=556 vaches). ..... 129

**Figure 4-5:** Evolution de la production laitière des vaches traitées par rapport aux vaches témoins (Gis) en fonction des 4 indicateurs troupeaux (n=578 vaches) : **5a)** Temps de Contact Effectif (TCE) avec les larves infestantes de SGI avant le 1er vêlage, **5b)** RDO lait de tank anticorps anti-*Ostertagia*, **5c)** pourcentage de coproscopies positives dans le troupeau, **5d)** résultat du comptage larvaire effectué sur le prélèvement d'herbe. .... 130

## Chapitre 5

**Figure 5-1:** Détermination du TCE en fonction de la date de naissance, de l'âge moyen au 1er vêlage et des modalités de pâturage et de traitement anthelminthique décrites par l'éleveur ..... 164

**Figure 5-2:** Arbre décisionnel pour mettre en place une stratégie de traitement sélectif contre les strongles gastro-intestinaux chez les bovins laitiers adultes ..... 165



# **Chapitre 1. Introduction générale**

## 1. Contexte et enjeux

### 1.1 Infestation par les strongles gastro-intestinaux : biologie parasitaire et réponse de l'hôte

Les strongles gastro-intestinaux (SGI) sont des nématodes de l'Ordre des *Strongylida*, parasites du tube digestif des herbivores, et notamment des ruminants. Les strongyloses gastro-intestinales qu'ils provoquent sont extrêmement fréquentes, mondialement répandues, et font partie des maladies parasitaires les plus importantes en médecine vétérinaire des ruminants, car ce sont des parasites ubiquistes (Kilani et al., 2003, Soulsby, 1982).

Chez les bovins élevés sous des climats tempérés, les espèces les plus fréquemment impliquées (et leur localisation chez l'hôte) sont notamment *Ostertagia ostertagi* et *Trichostrongylus axei* (abomasum), *Cooperia oncophora* et *Nematodirus helvetianus* (intestin grêle), et *Oesophagostomum radiatum* (gros intestin) (Kilani et al., 2003). Les bovins s'infestent au pâturage en ingérant des larves infestantes se trouvant sur l'herbe.

Le cycle évolutif des SGI est homoxène, caractérisé par la succession de deux phases : une phase externe sur les pâtures, au cours de laquelle les œufs excrétés dans les matières fécales des bovins infestés se développent jusqu'au 3<sup>ème</sup> stade larvaire infestant (L3) ; puis une phase endogène, au cours de laquelle les L3 ingérées évoluent en L4, pré-adultes et adultes dans le tube digestif de l'hôte.

Le développement des œufs en larves de 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> stades sur les pâtures dépend de l'humidité, l'oxygénation et la température. Dans des conditions environnementales optimales (température stable de 22°C à 26°C, humidité relative à saturation, et milieu oxygéné), la durée minimale de cette phase exogène est de 4 à 10 jours selon l'espèce parasitaire (5-6 jours pour *Ostertagia*) (Stromberg, 1997, Kilani et al., 2003).

Une fois ingérées par les bovins, les L3 se libèrent activement de leur gaine sous l'effet du pH et de la composition chimique du rumen ou de l'abomasum. En général, elles muent rapidement en L4 après s'être enfoncées plus ou moins profondément dans les glandes de la paroi digestive ou dans les espaces entre les villosités intestinales. Puis elles retournent dans la lumière digestive, et muent en pré-adultes. Après acquisition de la maturité sexuelle, les vers adultes s'accouplent et les femelles pondent des œufs rejetés dans le milieu extérieur avec les excréments de l'hôte. Dans le cas le plus simple (primo-infestations d'un jeune bovin naïf en début de saison de pâturage), cette évolution des stades parasitaires est continue et la durée de la période prépatente est d'environ 3 semaines. Toutefois, une évolution retardée est possible, et le cycle peut alors être plus long. Dans ce cas, le développement parasitaire est interrompu plus ou moins durablement au début du 4<sup>ème</sup> stade larvaire (L4). Il s'agit d'un phénomène d'inhibition métabolique au cours duquel les L4 sont immobiles et inactives, voire

enkystées dans la muqueuse (*Ostertagia*), qui peut être lié à un phénomène d'hypobiose propre au parasite et/ou à la réaction immunitaire de l'hôte. Après une période pouvant durer de plusieurs semaines à plusieurs mois, les larves reprennent leur évolution jusqu'au stade adulte. La période prépatente est alors prolongée de la durée de la phase d'inhibition (Kilani et al., 2003, Soulsby, 1982).

L'herbe pâturée constitue la source d'infestation : dès lors que les bovins pâturent, ils sont infestés. Dans les systèmes pâturants, un élevage sans SGI n'existe pas, et une éradication des strongyloses gastro-intestinale est illusoire (Le Jambre, 2006). En effet, les facultés d'adaptation et la capacité de résistance des SGI dans le milieu extérieur sont telles, qu'il est nécessaire d'accepter qu'il faut « vivre avec ces parasites » (Coles, 2002). En cas de traitements anthelminthiques répétés les populations parasitaires évoluent : la pression de sélection induite permet l'émergence et la transmission des gènes de résistance aux molécules strongylicides (Coles, 2002). De plus, dans le milieu extérieur, les L3 peuvent résister et survivre, permettant ainsi le maintien des populations parasitaires dans l'environnement, indépendamment des traitements répétés mis en place chez les animaux. En effet, la L3 est entourée d'une gaine protectrice (exuvie du stade larvaire précédent) et peut survivre plusieurs mois (Stromberg, 1997) grâce à des réserves glycogéniques et lipidiques stockées dans ses cellules intestinales (Kilani et al, 2003). De plus, les bouses des bovins constituent un refuge favorable à la résistance des stades libres : par temps sec, la croûte externe formée permet de maintenir un milieu humide car elle limite l'évaporation (Kilani et al., 2003). En outre, la possible inhibition des L4 (développement retardé) peut être vue comme un phénomène adaptatif permettant une persistance des populations parasitaires. En effet, l'hypobiose larvaire a lieu lors de la saison défavorable aux parasites dans le milieu extérieur, et ces larves enkystées, moins sensibles à l'action de certains anthelminthiques, peuvent permettre un maintien des populations parasitaires chez l'hôte.

Suite à des contacts répétés avec les larves infestantes sur de longues périodes, l'hôte acquiert progressivement une immunité de type concomitante. Cette immunité n'empêche pas l'infestation mais est, au contraire, entretenue par la présence des parasites dont la population se maintient à un niveau relativement stable en raison de l'installation d'un équilibre dynamique entre l'hôte et le parasite (Vercruysse et Claerebout, 1997). Cette immunité se manifeste selon une séquence d'évènements : tout d'abord une réduction de la fécondité des femelles, et une réduction de la taille des adultes, ensuite une augmentation de la proportion de L4 inhibées, et enfin une expulsion des vers adultes et une résistance à l'implantation de nouvelles larves (Vercruysse et Claerebout, 1997). Les animaux immuns sont donc toujours porteurs de parasites, même si les charges parasitaires restent souvent faibles, et ils entretiennent, à bas bruit, le recyclage parasitaire. Cette immunité nécessite la présence du parasite pour perdurer, et les vermifugations, notamment avec des molécules rémanentes, peuvent faire disparaître plus ou moins rapidement l'état d'immunité acquise (Kilani et al, 2003).

Cette résistance à la ré-infestation est spécifique d'espèce, et son installation dépend de la durée d'exposition et de l'amplitude de l'exposition. L'immunité vis-à-vis des espèces de l'intestin grêle s'installe assez rapidement : quelques mois suffisent pour observer une nette diminution de la quantité d'œufs excrétés dans les matières fécales, et un déclin des populations parasites chez l'hôte (Armour, 1989). Il est communément admis qu'à l'issue de leur première saison de pâturage, les bovins ont développé une immunité protectrice efficace contre *Cooperia* et *Nematodirus* (Vercruysse et Claerebout, 1997, Gasbarre et al., 2001), et ces parasites sont rarement retrouvés, ou en très faible nombre, chez les bovins adultes (Armour, 1989). En revanche, pour les strongles de l'abomasum, *Ostertagia* notamment, l'acquisition de l'immunité est plus lente : ce n'est généralement qu'en fin de seconde saison de pâturage qu'une réduction des charges parasites est observable, ces parasites restant aussi présents chez les bovins adultes (Armour, 1989, Gasbarre et al., 2001). Cette réceptivité prolongée vis-à-vis d'*Ostertagia* s'expliquerait par la capacité de ce ver à moduler la réponse immunitaire au travers de ses produits d'excrétion-sécrétion (PES), induisant une suppression de la réponse immune, ou du moins un échappement aux mécanismes de la réponse (Klesius, 1993, Vercruysse et Claerebout, 1997, Claerebout et Vercruysse, 2000, Gasbarre et al., 2001). Ainsi, dans les études évaluant les charges parasites abomasales des bovins adultes (études effectuées sur des caillottes récupérées à l'abattoir), souvent conduites sur des bovins laitiers, *Ostertagia ostertagi* est l'espèce la plus fréquente. La prévalence d'infestation est souvent proche de 100%, et une proportion variable de bovins adultes (2 à 20%) peuvent être porteurs de charges parasites non négligeables (> 10 000 vers), voire parfois très élevées (> 100 000 vers), avec une proportion importante de L4 inhibées (Vercruysse et al., 1986, Agneessens et al., 2000, Borgsteede et al., 2000, Chartier et al., 2013). **Dans la population des SGI des bovins, *Ostertagia ostertagi* occupe donc une place particulière : il est le plus fréquent, et celui vis-à-vis duquel l'immunité s'installe le plus lentement. Il est, de plus, communément admis qu'il est le plus pathogène chez les bovins. Ce sont les raisons pour lesquelles ce strongle digestif demeure le plus important sur le plan économique dans les régions tempérées (Gasbarre et al., 2001).**

## 1.2 Conséquences de l'infestation par les strongles gastro-intestinaux

Chez les jeunes bovins non immuns, l'infestation par les SGI peut s'exprimer cliniquement lorsque les charges parasites sont élevées. Le tableau clinique est alors dominé par de la diarrhée, plus ou moins sévère et prolongée, parfois accompagnée de coliques et de déshydratation, avec une atteinte plus ou moins sévère de l'état général (Anderson et al., 1965, Armour et al., 1979, Shaw et al., 1998, Radostits et al., 2007). Néanmoins, les infestations restent souvent à des niveaux subcliniques (Shaw et al., 1998, Dorny et al., 1999, Charlier et al., 2010a), et notamment depuis la commercialisation dans les années 1980 d'anthelminthiques très efficaces et rémanents (avermectines). Cependant, même à ces niveaux d'infestation subclinique, il est fréquemment rapporté, dans des études comparant un lot de

veaux traités et un lot de veaux témoins, que les gains de poids sont meilleurs chez les animaux vermifugés (Shaw et al., 1998, Dimander et al., 2000, 2003), indiquant ainsi l'impact économique de ces infestations subcliniques. Ces effets sur la croissance des jeunes peuvent soit rallonger la durée de la phase improductive des génisses, ou avoir des conséquences sur les productions à l'âge adulte puisque la quantité de lait produite lors de la première lactation est liée au poids au 1<sup>er</sup> vêlage (Hawkins, 1993, Charlier et al., 2009, Zanton et Heinrichs, 2005). Des effets bénéfiques du traitement anthelminthique sur la qualité des carcasses de taurillons ont aussi été rapportés (Hawkins, 1993, Entrocasso et al., 1986).

Chez les bovins adultes, les atteintes cliniques sont extrêmement rares mais de nombreuses études rapportent des effets négatifs de l'infestation subclinique sur les performances de production, et soulignent l'impact économique possible de ces infestations. Depuis plusieurs décennies, de nombreuses études conduites chez les bovins laitiers adultes ont rapporté un effet délétère des SGI sur la production laitière (cf. § 3) (Gross et al., 1999, Sanchez et al., 2004, Charlier et al., 2009). Les SGI pourraient aussi avoir des effets défavorables sur les performances de reproduction. Les informations sur ce sujet sont cependant plus limitées (Gross et al., 1999, Charlier et al., 2009). Dans les études comparant des vaches traitées à des vaches non traitées, des effets positifs du traitement anthelminthique ont pu être observés chez les vaches allaitantes ou chez les vaches laitières : retours en chaleurs plus précoces, réduction de l'intervalle vêlage-mise à la reproduction, et de l'intervalle vêlage-fécondation, augmentation du taux de fécondation et du taux vêlage, et réduction de la mortalité des veaux (Hawkins, 1993, Gross et al., 1999, Charlier et al., 2009). Les différences ne sont néanmoins pas toujours statistiquement significatives (Hawkins, 1993, Charlier et al., 2009). Charlier et al. (2009) soulignent d'ailleurs que tant que d'autres études ne seront pas menées, l'effet d'un traitement anthelminthique, et donc indirectement l'effet des SGI, sur les performances de reproduction demeurera équivoque. Enfin, quelques études suggèrent que l'effet positif des traitements anthelminthiques sur les performances de production sont la conséquence, chez les animaux traités, d'une augmentation de la prise alimentaire, et/ou d'une amélioration de l'efficacité digestive (Hawkins, 1993, Forbes et al., 2004, Gibb et al., 2005). Les traits caractéristiques de la pathogénie des strongyloses digestives reposent en effet sur (i) la baisse d'appétit, (ii) des modifications histologiques et humorales (destruction des glandes gastriques et abrasion des villosités intestinales, diminution de l'acidité gastrique, augmentation de la sécrétion de gastrine et de pepsinogène), (iii) une motricité accrue de la caillette, du duodénum et du jéjunum. Ces phénomènes aboutissent à une diminution du temps de présence des aliments dans le tube digestif, à une augmentation de la perméabilité des parois digestives, et à des déficits enzymatiques (défaut de transformation du pepsinogène en pepsine, moindre sécrétion et moindre activité des enzymes de la bordure en brosse des villosités intestinales). Globalement, ces parasites engendrent donc un phénomène de malabsorption-maldigestion. Les connaissances les plus précises sur les perturbations métaboliques qui en découlent concernent le

métabolisme protéique : diminution des protéines nutritionnelles absorbées et pertes en albumine, alors que la demande est accrue pour les réparations tissulaires et le développement puis l'entretien de l'immunité (Hawkins, 1993, Fox, 1997, Simpson, 2000, Radostits et al., 2007).

**En bilan, la prévalence d'infestation par les SGI chez les bovins pâturent est extrêmement élevée (l'infestation est de règle), y compris chez les bovins adultes immuns. Ces infestations constituent une atteinte au bien-être animal, elles peuvent avoir des conséquences médicales lorsqu'elles s'expriment cliniquement, mais surtout des conséquences économiques non négligeables en affectant négativement les performances de production. Des mesures de maîtrise des strongyloses digestives sont donc nécessaires.**

### **1.3 La maîtrise des infestations par les strongles gastro-intestinaux repose essentiellement sur l'utilisation des anthelminthiques**

La lutte contre les SGI repose essentiellement sur l'administration de molécules strongylicides (Hoste et al., 2009, Charlier et al., 2010a, McArthur et Reinemeyer, 2014) qui éliminent les parasites chez l'hôte et limitent le recyclage parasitaire lorsqu'elles sont rémanentes. Les trois groupes les plus utilisés sont les benzimidazoles, les imidazothiazoles, et les lactones macrocycliques. Ces substances chimiques antiparasitaires appliquées chez les animaux constituent la pierre angulaire de la maîtrise de ces infestations car il s'agit de molécules d'une grande efficacité (supérieure à 90 p.100), avec une très bonne innocuité (index thérapeutique souvent supérieur à 20, voire à 100, sauf pour le lévamisole), faciles à administrer (nombreuses formulations injectables et pour-on), souvent rémanentes et à spectre large (endectocides), et de coût modéré (faible coût des génériques) (Kilani et al., 2003). De plus, la vente fréquente de ces médicaments antiparasitaires « au comptoir », et leur inclusion dans la liste positive des médicaments commercialisables dans le cadre des Programmes Sanitaires d'Élevage (PSE) a banalisé leur délivrance hors examen clinique, et sans analyse préalable du risque parasitaire pour le lot d'animaux auquel le traitement est destiné. Enfin, ces médicaments antiparasitaires font l'objet d'intenses campagnes publicitaires dans la presse agricole technique, avec des stratégies marketing jouant sur la simplification et la sécurisation des pratiques. La baisse du nombre de travailleurs dans les exploitations agricoles et la charge de travail croissante qui en découle créent en effet un contexte favorable à l'application de recommandations simples, basées sur des protocoles de traitements à administrer à des dates clés, et sur la totalité des animaux.

Le risque parasitaire lié aux SGI, c'est-à-dire l'impact médical et zootechnique que ces parasites peuvent avoir, est pourtant variable en fonction des modalités de pâture (qui influent sur le recyclage parasitaire) (Chauvin et al, 2005, Chauvin et al, 2012, Dimander et al., 2000, 2003, Larsson et al., 2006), des années, des saisons et des conditions météorologiques. Ces dernières influent sur le développement, la survie, la migration et l'accumulation des stades infestants sur les pâtures, donc sur

la pression d'infestation (Chauvin et al, 2005, Chauvin et al, 2012, Stromberg, 1997, Fiel et al., 2012). Le risque parasitaire liés aux SGI dépend également de l'immunité des animaux, qui s'acquière progressivement et permet une diminution du taux d'installation des parasites donc une régulation des populations parasites chez l'hôte (cf. § 1.1). L'utilisation des anthelminthiques pourrait donc être réfléchi en prenant en compte ces facteurs de variation du risque parasitaire. Cependant, la prescription raisonnée, s'appuyant sur des connaissances épidémiologiques et diagnostiques est rare (Kenyon et Jackson, 2012). Ceci peut souvent mener à une sur-utilisation des anthelminthiques. Or, ce recours très fréquent, peu raisonné, voire excessif aux molécules strongylicides se heurte à plusieurs limites :

**Tout d'abord, l'utilisation massive des anthelminthiques induit une forte pression de sélection sur les populations parasites et favorise l'émergence et la diffusion des résistances aux anthelminthiques, particulièrement lorsque des molécules rémanentes appliquées en pour-on sont utilisées** (Sutherland et Leathwick, 2011). Chez les petits ruminants, ces résistances sont largement répandues et concernent les 3 groupes les plus utilisés de strongylicides (Jackson et Coop, 2000, Kaplan, 2004). Elles ont atteint des niveaux très inquiétants dans certains pays comme l'Afrique du Sud, l'Australie, la Nouvelle Zélande (Kilani et al, 2003), et ont également été fréquemment rapportées en Europe (Kenyon et Jackson, 2012), et notamment en France (Chartier et al., 1998, 2001, Paraud et al., 2009, Doré et al., 2010). Chez les bovins, la situation est moins claire, mais de nombreux cas documentés concernant les 3 groupes de strongylicides ont été rapportés en Amérique du Sud, Australie, Nouvelle Zélande, et Etats-Unis, notamment depuis les années 2000 (Sutherland et Leathwick, 2011, Gasbarre, 2014). Des résistances ou des réductions d'efficacité des lactones macrocycliques ont aussi été mises en évidence en Europe : tout d'abord en Grande-Bretagne (Stafford et Coles, 1999), puis plus récemment en Allemagne, Belgique et Suède (Demeler et al., 2009). L'apparition de résistances aux anthelminthiques chez les bovins n'avait pas été signalée jusqu'à récemment en France. Cependant, une étude menée en 2013 en France, au Royaume-Uni, en Allemagne, et en Italie a évalué l'efficacité de formulations injectables de moxidectine et d'ivermectine chez des génisses de 1<sup>ère</sup> saison de pâturage naturellement infestées par les SGI (Geurden et al., 2013). En France, 4 des 10 élevages impliqués dans cette étude ont montré une baisse d'efficacité suggérant des résistances aux anthelminthiques testés. Dans ces différentes études, *Cooperia* reste le genre le plus fréquemment retrouvé après traitement. Le relativement faible pouvoir pathogène de ce strongle digestif pourrait expliquer pourquoi l'augmentation de la prévalence des résistances aux anthelminthiques ne s'est pas nécessairement accompagnée d'un signalement sur le terrain (pas d'augmentation de l'expression clinique des gastro-entérites parasites, ou d'augmentation des troubles zootechniques associés à l'infestation) (Sutherland et Leathwick, 2011). Dans les cas rapportés de résistance, *Ostertagia* est tout de même souvent retrouvé après traitement (Argentine, Belgique, Allemagne, Suède, Royaume-Uni, Nouvelle-Zélande et Etats-Unis) et la

résistance s'exprime vis-à-vis des 3 groupes de strongylicides (Sutherland et Leathwick, 2011, Geurden et al., 2013). Ce nombre croissant de cas rapportés pourrait indiquer (i) une augmentation effective de la prévalence des résistances, et /ou (ii) une augmentation de leur mise en évidence parce qu'elles sont recherchées plus fréquemment en raison de l'intérêt croissant porté à ce sujet. Cette situation doit inciter à la recherche et à la mise en place de méthodes de lutte aptes à ralentir voire à prévenir l'apparition des résistances aux anthelminthiques chez les bovins.

**Ensuite, les résidus de certains anthelminthiques, particulièrement les lactones macrocycliques, excrétés dans les matières fécales des animaux traités sont susceptibles d'exercer des effets délétères sur des espèces non-cibles**, notamment sur la microfaune prairiale dégradant les bouses (McKellar et al., 1997, Lumaret et al., 2002, 2012). Cette écotoxicité, souvent négligée, justifie l'élaboration et l'évaluation de méthodes limitant la chimiothérapie, de façon à répondre aux critères de l'agriculture durable, préservant la biodiversité.

**De plus, en empêchant le contact avec les parasites, une utilisation trop fréquente et inappropriée des molécules rémanentes peut retarder l'installation de l'immunité, voire dégrader l'immunité acquise** (Claerebout et al., 1998, 1999, Eysker et al., 2000a, Kilani et al., 2003). Dans le contrôle intégré des strongyloses digestives, le contact avec les parasites devrait donc plutôt être recherché lorsque les parcelles sont faiblement contaminées, pour permettre le développement et l'entretien de l'immunité. Les traitements devraient alors être effectués pour maintenir les populations vermineuses à des niveaux n'engendrant pas de manifestation clinique et compatibles avec les objectifs économiques. Le glissement des cas cliniques de dictyocaulose des jeunes bovins vers les bovins laitiers adultes pourrait être un exemple des conséquences sur l'immunité de cette utilisation trop fréquente des anthelminthiques rémanents chez les jeunes animaux. Il a en effet souvent été suggéré que l'utilisation de tels antiparasitaires chez les jeunes en phase de croissance (pour maîtriser les strongyloses digestives et respiratoires) pourrait expliquer ce défaut d'immunité chez les bovins plus âgés induisant ces cas cliniques dans le troupeau adulte (David, 1999).

**Une utilisation des anthelminthiques selon des schémas invariables, répétés d'une année à l'autre, pose aussi le problème de la concordance entre les dates de traitement et les dates auxquelles le risque parasitaire est effectif.** Les dates de traitement sont souvent calées sur la conduite du troupeau : l'administration du médicament strongylicide s'effectue à un moment où il est facile de manipuler les animaux, soit à la mise à l'herbe, à la rentrée en stabulation, au vêlage, au tarissement, ou encore au sevrage. Ces pratiques de traitement calées sur des dates clé de conduite du troupeau ne s'accompagnent que rarement d'évaluation du risque parasitaire réel à ces périodes là. Ainsi, le coût du traitement peut n'avoir aucun bénéfice zootechnique si le médicament est administré lorsque ce n'est pas nécessaire, ou à l'inverse, une absence de traitement au cours d'une période à

risque peut avoir un impact économique ou médical lié aux troubles zootechniques ou cliniques non maîtrisés.

**Par ailleurs, cette utilisation très courante des anthelminthiques ne répond pas à la demande de certains éleveurs**, en Agriculture Biologique mais aussi conventionnelle, qui souhaitent rationaliser et optimiser les traitements qu'ils administrent, dans un objectif de limitation des intrants chimiques dans leur élevage.

**Enfin, cette utilisation massive des molécules antiparasitaires pourrait contribuer à dégrader l'image des éleveurs et vétérinaires** auprès des consommateurs dont l'attente croissante est de disposer de produits issus de l'agriculture « durable », produits provenant d'élevages dans lesquels les intrants chimiques sont raisonnés et donc contrôlés.

**Ainsi, l'utilisation insuffisamment raisonnée et probablement trop intensive des anthelminthiques pour lutter contre les strongyloses digestives n'est plus acceptable : elle menace la durabilité des élevages et ne constitue une solution efficace pour lutter contre les SGI qu'à court terme. Il est par conséquent nécessaire de réduire cette utilisation.**

#### **1.4 Plusieurs leviers sont possibles pour parvenir à une réduction de l'utilisation des anthelminthiques**

Il est possible tout d'abord de contrôler la pression d'infestation par les modalités de pâturage, en faisant en sorte que les animaux pâturent toujours sur des parcelles peu contaminées par les larves infestantes (Hoste et al., 2009, Hoste et Torres-Acosta, 2011, Chartier et Camuset, 2012). Mais les décisions prises par les éleveurs en matière de gestion des pâtures relèvent avant tout de la nécessité de gérer les stocks fourragers et l'alimentation du troupeau. La nécessité de maîtrise du parasitisme ne peut être qu'un critère de décision secondaire dans la gestion du pâturage. De plus, cette approche est souvent complexe et doit être adaptée au parcellaire de chaque élevage. Elle ne peut donc être envisagée le plus souvent qu'en complément de l'utilisation des anthelminthiques.

La destruction des stades infestants sur les parcelles avec des espèces de champignons microscopiques nématophages (*Duddingtonia flagrans*) a été envisagée, et des résultats concordants ont illustré les potentialités offertes par cette lutte biologique (Hoste et al., 2009, Larsen, 2000, Chartier et Paraud, 2004). Cependant une telle approche ne pourra être mise en œuvre sur le terrain facilement que lorsque les écueils pratiques et technologiques seront levés (l'application en élevage suppose l'apport quotidien de spores aux animaux pendant 6 à 8 semaines en début de saison de pâturage). Ce champignon n'est commercialisé sous forme de complément alimentaire qu'en Australie (BioWorma®) (Knox et al., 2013).

Il est également possible d'exploiter la résistance de l'hôte en tentant d'améliorer sa réponse (Hoste et al., 2009, Hoste et Torres-Acosta, 2011). Ainsi, vaccination, sélection génétique et amélioration de la nutrition pourraient constituer de bonnes alternatives aux traitements anthelminthiques. Cependant, actuellement, aucun vaccin commercial n'existe pour les bovins, et leur développement reste du domaine de la recherche (Smith et Zarlenga, 2006, Jacquiet, 2012). Seul un vaccin contre *H. contortus* chez le mouton (« Barbevax ») devrait être disponible sur le marché en Australie et Afrique du Sud d'ici 2 ans (les dossiers de demande d'autorisation ont été soumis) (Fitzpatrick, 2013). Des travaux relatifs à la résistance génétique des bovins vis-à-vis des SGI ont été conduits (Gasbarre et al., 2001) mais restent beaucoup moins avancés que chez les petits ruminants (Hoste et Torres-Acosta, 2011). Cette sélection ne peut se faire qu'au travers de programmes inscrits sur le long terme, et elle peut présenter des limites telles que le risque d'une augmentation de la sensibilité des hôtes à d'autres agents pathogènes, ou un effet défavorable sur la productivité (Hoste et al., 2009). L'amélioration de la nutrition, notamment par la composante protéique de la ration, ne semble pas exploitable de manière efficace en raison du coût élevé des protéines, et du manque d'indicateurs précis permettant de mesurer les pertes provoquées par les vers pour faire des ajustements précis de la ration (Hoste et al., 2009).

L'utilisation de plantes bioactives dont l'activité anthelminthique a été établie, par exemple les plantes à tannins, pourrait également être possible (Hoste et al., 2006, Hoste et Torres-Acosta, 2011). De multiples études *in vitro* et *in vivo* objectivant l'activité des tannins sur les principaux nématodes de l'abomasum ou de l'intestin ont été menées chez les ovins et les caprins. Pour les bovins, seules des études *in vitro* ont été conduites (Novobilský et al., 2011, 2013). Avant d'envisager une utilisation de ces plantes en élevage, plusieurs aspects pratiques restent à explorer, notamment les concentrations minimales requises et les différences potentielles d'activité selon la nature des tannins (Hoste et al., 2009).

L'aromathérapie et la phytothérapie pourraient constituer des alternatives aux médicaments vétérinaires allopathiques mais les études visant à démontrer leur efficacité sur des bases objectives sont absentes. Les validations à dire d'éleveur sont à considérer mais ne constituent pas des preuves d'efficacité. Par ailleurs, l'activité vermicide effective des huiles essentielles se heurte à plusieurs limites : mauvaise tolérance digestive aux doses où elles sont efficaces, difficulté à les véhiculer jusqu'au siège de l'infestation du fait de leur très forte solubilité dans la paroi digestive, et complexité de leur composition (Hoste et al., 2009).

**Une réduction de l'utilisation des anthelminthiques n'implique pas de s'affranchir totalement de ces médicaments antiparasitaires, mais elle pourrait aussi être permise par une rationalisation et une optimisation de leur utilisation au travers de prescriptions raisonnées.** Raisonner la prescription nécessite de déterminer (i) qui vermifuger : quels troupeaux et quels individus dans le

troupeau, (ii) quand vermifuger, et (iii) avec quel type de molécule anthelminthique. Le spectre d'action, la rémanence et les avantages et inconvénients des diverses formulations des molécules strongylicides disponibles sont déjà bien connus. Ce troisième point de la prescription raisonnée peut donc déjà être réfléchi sur la base des connaissances disponibles.

**Les travaux mis en œuvre dans cette thèse concernent cette rationalisation de l'utilisation des anthelminthiques, plus précisément les premier et second points de la prescription raisonnée, à savoir qui traiter et quand traiter. Ces travaux ont été menés chez les bovins laitiers adultes.**

En effet, chez les vaches laitières adultes, des traitements strongylicides peuvent souvent être conseillés car il a été montré à maintes reprises que ces parasites peuvent avoir un impact négatif la production laitière (cf. § 3). La mise sur le marché à la fin des années 1990 de l'éprinomectine, molécule de la famille des avermectines, rémanente, à large spectre, à temps d'attente nul pour le lait, et facile à administrer car applicable en pour-on, a probablement contribué à l'augmentation de la fréquence du traitement des vaches laitières adultes. De plus, dans un contexte général de sécurisation de la production, ces pratiques de traitement des animaux adultes pourraient devenir de plus en plus fréquentes. Au delà des observations et constats de terrain, il est difficile d'objectiver et de quantifier la fréquence de cette pratique car aucune enquête de grande ampleur n'a été menée et publiée sur ce sujet en France. Les seules données disponibles reposent sur une étude sociologique récente menée auprès de 27 éleveurs de l'ouest de la France, qui indique que 7 de ces éleveurs traitent régulièrement les vaches adultes (M. Orard, 2014, données non publiées). En Suède et en Allemagne, les vaches adultes sont rarement traitées (Schnieder et al., 1999, Bennema et al., 2010). Cependant, en Belgique, au Royaume-Uni et en Irlande, les vaches adultes seraient traitées dans respectivement 40%, 40% et 69% des troupeaux. Parfois seules quelques vaches du troupeaux sont traitées, mais dans ces mêmes pays, le traitement est administré de manière dite « préventive » (ce qui suggère un traitement de tout le troupeau) dans 19%, 17% et 59% des troupeaux, respectivement (Bennema et al., 2010).

**Une attitude prudente et prospective consisterait donc à d'emblée anticiper et éviter une sur-utilisation des anthelminthiques chez les vaches laitières adultes en rationalisant et optimisant ces traitements.**

### **1.5 La rationalisation et l'optimisation des traitements strongylicides appliqués aux vaches laitières sont nécessaires et *a priori* possibles**

**Tout d'abord, cette rationalisation et cette optimisation sont nécessaires.** De manière générale, le risque d'émergence de résistance sera d'autant plus grand que les facteurs suivants agissent de concert (Kilani et al., 2003, Sutherland et Leathwick, 2011) : fréquence des traitements, utilisation de molécules appartenant toujours à la même famille d'anthelminthiques, sous-dosage, utilisation de molécules rémanentes, application de molécules en pour-on, et absence de conservation de population

refuge (sous-population de parasites non soumise à l'action anthelminthique au moment du traitement). Or, au moins 4 de ces facteurs se retrouvent dans les pratiques de traitement des vaches laitières adultes. En effet, (i) les anthelminthiques à temps d'attente nul pour le lait, administrables en cours de lactation, sont peu nombreux pour les bovins : en France, autour de 10 spécialités sont actuellement référencées (Anonyme, 2013), mais elles recouvrent seulement 5 principes actifs différents, appartenant à deux familles de molécules strongylicides (4 benzimidazoles et 1 lactone macrocyclique). Dans d'autres pays européens, le temps d'attente pour le lait des benzimidazoles n'est pas nul, ce qui limite leur administration en cours de lactation. C'est donc particulièrement dans la population de bovins laitiers que les traitements anthelminthiques doivent être limités, optimisés, afin de préserver l'efficacité des quelques molécules dont on dispose. (ii) En élevage, le poids des vaches adultes est difficile à estimer et des erreurs de dosage peuvent être fréquentes. (iii) La molécule la plus utilisée est l'éprinomectine. Il s'agit d'une molécule rémanente qui exerce donc une pression de sélection dans la durée. De plus, la pharmacocinétique de ces molécules rémanentes se caractérise par une période de diminution de la concentration en principe actif (Sutherland et Leathwick, 2011), période très favorable à la sélection de sous-populations résistantes. (iv) Par ailleurs, l'éprinomectine s'applique en pour-on, et il a été établi que la biodisponibilité des pour-on est très variable et largement influencée par les comportements de léchage (auto-léchage ou léchage réciproque). Ceci peut conduire à un sous-dosage et une efficacité partielle de l'anthelminthique chez certains animaux, y compris chez les animaux initialement non traités, situation très favorable au développement de résistance (Bousquet-Mélou et al., 2004, 2011).

**Ensuite, la rationalisation et l'optimisation des traitements strongylicides appliqués aux vaches laitières adultes sont *a priori* possibles.** Cela est envisageable car l'impact des SGI sur la production laitière est variable. Il est tout d'abord variable d'un troupeau à un autre (Fréchette et Lamothe, 1981, O'Farrel et al., 1986, Bisset et al., 1987, Ploeger et al., 1989, 1990, Kloosterman et al., 1996, Mason et al., 2012). De plus, à l'échelle individuelle, on peut également s'attendre à une variabilité de cet impact car il a été démontré que la distribution des SGI est sur-dispersée chez les bovins laitiers adultes : la majorité des bovins hébergent peu de parasites, mais une minorité (2 à 20% selon les études) ont des charges parasitaires plus élevées, supposées suffisantes pour induire des pertes de production laitière (Vercruysse et al., 1986, Agneessens et al., 2000, Borgsteede et al., 2000, Chartier et al., 2013). De plus, en système bovin laitier, les animaux vèlent pour la première fois tôt (l'âge moyen au premier vêlage en France est de 29-30 mois) (Le Cozler, 2009), les jeunes sont très souvent traités avec des molécules ou des dispositifs rémanents (Schnieder et al., 1999, Charlier et al., 2010a), et tous les individus d'un troupeau n'ont pas le même historique de contact avec les SGI (vêlages souvent étalés sur toute l'année donc la durée des saisons de pâturage des jeunes animaux du pré-troupeau est souvent variable en fonction de la saison de naissance de l'animal). Ainsi, on peut faire l'hypothèse que les animaux entrant en phase de production n'ont pas tous eu un temps de contact

suffisant avec les parasites pour développer une immunité protectrice satisfaisante vis-à-vis des SGI. Au sein d'une population de vaches laitières adultes, on peut donc s'attendre à une variabilité du statut immunitaire des animaux. En outre, il a été démontré que l'impact des SGI sur la production laitière pouvait être variable en fonction de la parité (McPherson et al, 2001, Charlier et al., 2010b), du niveau de production (Bisset et al., 1987, Ploeger et al, 1989), ou du stade de lactation (Charlier et al., 2010b, Mason et al., 2012). Enfin, l'impact des SGI sur la PL pourrait aussi être variable en fonction de la saison. En effet, l'élevage des bovins laitiers au pâturage en zone tempérée froide se structure autour de deux grandes périodes : la période de stabulation, en automne-hiver, au cours de laquelle les bovins ne sont plus en contact avec les larves infestantes de SGI, et la saison de pâturage, au printemps et en été, au cours de laquelle les animaux s'infestent. A ces deux périodes, la dynamique des populations parasitaires chez l'hôte, l'exposition aux parasites et les stimulations immunitaires sont très différentes.

**Il est donc probable que tous les bovins laitiers adultes ne « souffrent » pas invariablement de leur infestation mais que l'impact sur la production laitière soit notamment fonction de leur statut immunitaire et parasitaire, de leur stade physiologique et niveau de production, de la saison et du troupeau dans lequel ils évoluent.**

**Les stratégies de traitement ciblé sélectif, en répondant aux questions « qui traiter » et « quand traiter », permettraient cette rationalisation et cette optimisation des traitements strongylicides appliqués aux vaches laitières.** En effet, ces stratégies reposent sur le traitement de seulement une partie du troupeau, à savoir les individus dont la production est la plus affectée par le parasitisme gastro-intestinal, et cela à une période donnée, jugée comme optimale sur le plan épidémiologique et sur le plan des pertes évitables par le traitement (Kenyon et al., 2009).

Ces stratégies de traitement ciblé sélectif, beaucoup étudiées chez les petits ruminants, ont été développées dans le but de prévenir, ou du moins de retarder l'apparition des résistances, en autorisant la conservation d'une population « refuge » de parasites, c'est-à-dire une sous-population de parasites qui, au moment du traitement, n'est pas exposée à la molécule strongylicide, donc non soumise à la pression de sélection. Cette population refuge inclut donc (i) les stades larvaires dans l'environnement, (ii) les parasites se trouvant chez les individus non traités du troupeau, et (iii) tout ou partie des stades parasitaires chez les hôtes traités qui ne sont pas atteints par le traitement pour des raisons physiologiques ou pharmacocinétique. Cette sous-population « refuge » constitue un réservoir de gènes non sélectionnés et maintient ainsi les allèles de susceptibilité aux anthelminthiques dans la population de vers (van Wyk, 2001, Kenyon et al., 2009).

**Il s'agit donc de stratégies de traitement qui, en tenant compte de la variabilité de l'impact du parasitisme selon les individus, les troupeaux, et les saisons, permettent la dilution des gènes de**

**résistance par le maintien des gènes de susceptibilité aux molécules strongylicide dans la population de parasites.**

## **2. Objectif général de la thèse**

Dans l'optique de rationaliser et optimiser les traitements contre les SGI chez les bovins laitiers adultes, cette thèse vise donc à produire des connaissances servant de base à l'élaboration de stratégies de traitement ciblé sélectif qui, tout en limitant les pertes en lait induites par l'infestation, garantissent une pression de sélection faible sur les population parasitaires, un impact mineur sur l'environnement, et répondent aux attentes des éleveurs (et des consommateurs) qui souhaitent limiter les intrants chimiques en élevage.

La mise en œuvre de telles stratégies chez les bovins laitiers adultes nécessite cependant de pouvoir identifier : (1) les individus dont la production laitière est affectée par le parasitisme selon des indicateurs fiables (« qui traiter ? »), (2) la période offrant le meilleur compromis entre le bénéfice apporté par le traitement en termes de gain de production laitière, et le maintien d'une population refuge la plus grande possible (« quand traiter ? »).

## **3. Evaluation de l'impact des SGI sur la production laitière chez les bovins laitiers adultes**

Pour mener à bien cette thèse, une question méthodologique centrale se pose concernant les méthodes permettant d'évaluer l'effet de l'infestation par les SGI sur la production laitière. De plus, il faut au préalable avoir des connaissances sur l'amplitude de l'effet à attendre.

L'impact des SGI sur la production laitière des bovins laitiers adultes a été l'objet de nombreux travaux de recherche ces 30-40 dernières années. Trois types d'études ont permis d'évaluer cet impact (Chartier, 1995, Gross et al., 1999, Charlier et al., 2009) : (1) les études évaluant l'effet d'infestations expérimentales sur la production laitière : l'effet direct du parasitisme sur la production laitière est mesuré par rapport à des animaux témoins non parasités ; (2) les études évaluant les associations entre la quantité de lait produite (niveau de production) et des marqueurs du parasitisme gastro-intestinal, notamment le taux d'anticorps anti-*Ostertagia* ; (3) les études évaluant la réponse de l'animal suite à un traitement éliminant les parasites chez l'hôte (réponse en lait post-traitement) : l'effet du parasitisme sur la production laitière est mesuré de manière indirecte en évaluant l'effet du traitement sur la production, par rapport à des animaux témoins non traités.

Gross et al. (1999) signalent dans leur revue que sur 9 études évaluant l'effet d'infestations expérimentales sur la production laitières, 6 ont montré que ces infestations avaient un impact négatif

sur la production, une a rapporté un effet non-significatif sans indiquer s'il était positif ou négatif, et 2 ont rapporté un effet positif non significatif qui pourrait s'expliquer par des facteurs de confusion liés au meilleur potentiel génétique des femelles infestées. Par exemple, pour les études indiquant que l'infestation entraîne une diminution de production laitière, [Bliss et Todd \(1977\)](#) ont trouvé que les vaches ayant reçu une dose infestante unique de 200 000 larves de trichostrongles produisaient 1,2 kg/jour de lait en moins que les vaches témoins non infestées, et cela pendant les 30 jours suivant l'inoculation. [Barger et Gibbs \(1981\)](#) ont simulé une infestation plus proche de l'exposition naturelle de vaches au pâturage en inoculant 5 000 larves de trichostrongles 3 fois par semaine, pendant 9 semaines. Pendant ces 9 semaines, les vaches non infestées ont produit 2,2 kg /jour de lait en plus par rapport aux vaches infestées expérimentalement. Le principal inconvénient de ces études expérimentales est que, pour plusieurs raisons, leurs résultats peuvent difficilement être extrapolés à des situations de terrain ([Chartier, 1995](#), [Charlier et al., 2009](#)). En effet, en conditions expérimentales, il est très difficile de simuler de manière fiable le phénomène complexe que sont les infestations naturelles des animaux en conditions de pâturage. De plus, le nombre d'animaux inclus dans ces études est souvent faible : la variabilité individuelle initiale de production laitière ne peut pas être prise en compte rigoureusement, ce qui conduit à des difficultés d'interprétation statistique. Dans ces études, les vaches sur lesquelles l'infestation expérimentale est mise en œuvre ne correspondent pas forcément à la vache laitière « moyenne » du terrain, leur niveau de production est souvent faible. De plus, leur « histoire » est mal connue : s'il s'agit d'animaux naïfs alors ce ne sont pas des animaux comparables à des animaux de production en élevage qui ont déjà pâturé et se sont déjà infestés ; s'il s'agit d'animaux qui se sont déjà infestés, on ne connaît pas forcément leur historique de contact avec les SGI et donc leur statut immunitaire. Par ailleurs, la durée de la période de relevé des données de production laitière peut avoir un impact sur les résultats. En effet, la diminution de production est maximale peu de temps après le début des infestations expérimentales (2 à 4 semaines), alors qu'ensuite, les courbes de production ont tendance à se rejoindre : les suivis de production limités dans le temps (de l'ordre de 1 à 2 mois) auraient peut-être tendance à surestimer la chute moyenne de production laitière faisant suite à l'infestation. Enfin, les contraintes pratiques d'une étude expérimentale laissent rarement l'opportunité d'étudier l'impact de plusieurs doses infestantes, et la variabilité de l'impact en fonction du statut physiologique de l'animal, de son troupeau, de la saison.

Les études évaluant les associations entre le niveau de production et des marqueurs du parasitisme gastro-intestinal sont nombreuses. A l'échelle individuelle tout d'abord, des associations négatives entre le niveau de production et des résultats coproscopiques positifs en période péri-partum ont été observées ([Perri et al., 2011](#), [Mejía et al., 2011](#)). A l'échelle troupeau ensuite, de nombreuses études ont exploré la relation entre la production laitière journalière moyenne du troupeau (en kg/vache/jour.) et le taux d'anticorps anti-*Ostertagia* mesuré par ELISA dans le lait de tank et exprimé en ratio de densité optique (RDO). Ainsi, au Canada, [Sanchez et Dohoo \(2002a\)](#) ont mesuré des RDO lait de tank

à l'automne, et ont montré qu'une augmentation du RDO lait de tank égale à l'écart interquartile était associée à une diminution de production de lait de 1,2 kg/vache/jour. En Belgique, [Charlier et al. \(2005a\)](#) ont montré qu'une telle augmentation du RDO du 25<sup>ème</sup> au 75<sup>ème</sup> percentile était associée à une diminution de production laitière moyenne du troupeau de 1,1 kg/vache/jour au printemps (lorsque le RDO est mesuré en avril), et de 0,9 kg/vache/jour à l'automne (lorsque le RDO mesuré en septembre). En France, des résultats similaires ont été trouvés avec des RDO mesurés en avril ([Guiot et al., 2007](#)). Pour évaluer l'impact potentiel des SGI sur la production, l'avantage de ce type d'étude est qu'elles peuvent être conduites sur des échantillons de très grande taille. Toutefois, leur principal inconvénient est que, même si elles mettent en évidence des associations statistiques significatives, elles ne démontrent pas de relation causale entre l'exposition aux SGI, ou la présence des SGI, et la diminution du niveau de production ([Charlier et al., 2009](#)). Cette relation causale peut tout d'abord être discutée sur la base d'un des principaux critères généralement utilisés pour le jugement de causalité : la temporalité, l'exposition à l'agent causal devant précéder l'effet ([Bouyer et al., 2009](#)). Dans ces études, les données de production laitière utilisées pour évaluer les effets des SGI correspondent à ce que les vaches ont produit durant les mois (voire l'année) qui précèdent la mesure du RDO lait de tank. Or, le RDO lait de tank mesuré à un instant donné ne reflèterait pas nécessairement l'exposition aux SGI sur cette longue période, mais peut-être seulement une exposition récente. La séquence exposition-effet pourrait donc ne pas être respectée dans bien des cas. Ensuite, même si dans ces études la relation entre RDO lait de tank et niveau de production moyen du troupeau est évaluée en tenant compte des facteurs liés au niveau de production (tels que le rang de lactation moyen du troupeau, le stade de lactation moyen et le comptage moyen en cellules somatiques), d'autres facteurs, et notamment le facteur « éleveur » ne peuvent être contrôlés. En outre, des études montrent que plus l'accès au pâturage est important, donc plus l'herbe est une composante importante de la ration des animaux, plus les RDO sont élevés ([Charlier et al., 2005b](#), [Gutián et al., 2000](#), [Sanchez et Dohoo 2002a](#), [Forbes et al. 2008](#)). Or, il est connu que les troupeaux qui utilisent le plus l'herbe sont des troupeaux qui produisent souvent moins de lait ([Gutián et al., 2000](#)), sans que l'infestation par les SGI en soit la cause. Les pratiques de pâturage constituent donc un facteur de confusion dans la relation négative entre RDO et niveau de production, facteur de confusion qui n'est pas toujours pris en compte.

Les études évaluant la réponse en lait post-traitement des bovins laitiers adultes sont également nombreuses, et ont été conduites depuis les années 1970. La revue de 87 études de ce type de [Gross et al. \(1999\)](#) rapporte une augmentation de production laitière après traitement dans 80% des essais, l'augmentation médiane de production laitière étant de 0,63 kg/jour. Plus récemment, une méta-analyse effectuée sur 75 études publiées entre 1972 et 2002 a estimé que cette réponse en lait post-traitement était de 0,35 kg/vache/jour (estimation après contrôle des biais de publication et biais liés aux faibles tailles d'échantillon) ([Sanchez et al., 2004](#)). [Charlier et al. \(2009\)](#), dans leur revue

concernant l'impact des SGI sur la production, le diagnostic et le contrôle de ces infestations chez les bovins laitiers, indiquent que cette réponse en lait se situe autour de 1 kg/vache/jour dans les études récentes. Cependant, l'effet du traitement anthelminthique sur la production laitière est très variable entre études. On peut en effet constater une gamme de résultats allant d'une absence d'effet significatif du traitement (Barger, 1979, Fréchette et Lamothe, 1981, Kloosterman et al., 1996, Sithole et al., 2005, Sanchez et al., 2005, Mason et al., 2012) à un effet marqué avec un gain de production laitière atteignant 2 à 3 kg/vache/jour (Reist et al., 2002, Forbes et al., 2004, Reist et al., 2011). Plus rarement, une chute de production post-traitement est également rapportée (Tharaldsen et Helle, 1989).

Aucune approche standardisée n'a été adoptée par les chercheurs pour évaluer la réponse en lait post-traitement, ce qui entrave souvent une comparaison simple et rigoureuse des résultats entre études. Par exemple, la nature de l'anthelminthique utilisé, le moment du traitement (au vêlage, au tarissement, pendant la lactation), la durée post-traitement pendant laquelle la production laitière est suivie, le type de données de production laitière enregistrées, et les méthodes statistiques d'analyses peuvent beaucoup différer entre études (Charlier et al., 2009). Cependant, **pour évaluer l'impact des SGI sur la production laitière en condition d'élevage, les études évaluant la réponse en lait post-traitement semblent les plus appropriées.** En effet, ces essais peuvent être menés directement en ferme et fournissent ainsi, en fonction du contexte épidémiologique dans lequel ils sont conduits, une estimation des pertes évitables en conditions réelles de terrain (Perry et Randolph, 1999). De plus, la variabilité de l'effet du traitement peut être explorée. Par ailleurs, dans ces études de la réponse en lait, la relation causale entre traitement et augmentation de production, et donc entre infestation et pertes en lait, n'est certes pas démontrable *sensu stricto* mais serait moins discutable que dans les études décrites ci-dessus évaluant les associations entre marqueurs du parasitisme et niveau de production. En effet, à condition que (i) ces études soient menées selon des essais randomisés avec un lot témoin et un lot traité par troupeau, (ii) les facteurs de confusions soient bien pris en compte lors de la conception du protocole et lors de l'analyse statistique, (iii) le traitement anthelminthique élimine efficacement les parasites et n'ait pas d'effet direct sur la production laitière, la relation de cause à effet entre élimination des parasites par traitement et gain de production laitière post-traitement peut être renforcée (la temporalité est respectée). Toutefois, lorsque des endectocides sont utilisés dans ces études (ex : éprinomectine), leur spectre d'action étant élargi aux ectoparasites, on peut légitimement se demander quelle est la part de l'effet observé attribuable à l'élimination des SGI, et la part potentiellement attribuable à l'élimination des ectoparasites. L'utilisation d'un anthelminthique à spectre d'action plus étroit, se limitant aux nématodes, permettrait donc de contrôler cet aspect.

## 4. Qui traiter ? Dispose t-on d'outils diagnostiques permettant d'identifier les animaux dont la production laitière est affectée par les SGI ?

Le risque parasitaire lié aux strongyloses gastro-intestinales dépend de manière générale de la pression de contamination de l'environnement et de la capacité des animaux à « tolérer » l'exposition aux parasites et l'infestation elle-même (Chauvin et al., 2012). Chez les bovins laitiers adultes, les animaux dont la production est négativement impactée seraient donc ceux **les plus exposés, et/ou les plus fortement infestés, et/ou tolérant le moins bien l'infestation**. En d'autres termes, il s'agirait des animaux soumis à une **forte exposition aux SGI**, et/ou souffrant d'un **défait de résistance** ou d'un **défait de résilience** à l'infestation.

La **résistance** à l'infestation correspond à la capacité de l'hôte à moduler la biologie du parasite (diminution du taux d'installation des larves L3, développement retardé chez l'hôte, réduction de la fécondité des femelles, expulsion) et aboutissant à une charge parasitaire réduite et/ou une excrétion fécale d'œufs limitée. La résistance de l'hôte est sous la dépendance de mécanismes immunologiques (cf. § 1.1) et ce caractère présente un fort support génétique (Bishop, 2012, Chauvin et al., 2012, Radostits et al., 2007, Gasbarre et al., 2001). La **résilience** à l'infestation correspond à la capacité de l'hôte à supporter, à moins pâtir des effets pathogènes des parasites (moindre sensibilité aux conséquences physiopathologiques de l'infestation et aux conséquences sur la production) : l'animal se maintient en état en dépit de charges parasitaires parfois élevées. Le mécanisme sous-jacent est complexe et ce caractère est peu héritable (Bishop, 2012, Bisset et Morris, 1996, Chauvin et al., 2012, Radostits et al., 2007).

Ainsi, pour identifier les bovins laitiers dont la production laitière pourrait être négativement affectée par l'infestation par les SGI, **il faudrait pouvoir disposer d'outils diagnostiques fiables mesurant l'exposition aux parasites, la résistance et la résilience**.

### 4.1 Outils diagnostiques mesurant l'exposition aux SGI

L'exposition peut être mesurée tout d'abord en quantifiant directement la contamination des parcelles pâturées par **prélèvement d'herbe et comptage larvaire** (Grüner et Raynaud, 1980, Couvillion, 1993). Cependant, en raison de nombreuses limites et inconvénients pratiques, il est difficilement envisageable que cet examen soit pratiqué en routine pour identifier les troupeaux où la production laitière est affectée par les SGI. En effet, la procédure de prélèvement d'herbe est longue et assez laborieuse, elle nécessite de plus de prendre en compte les conditions climatiques, et les modalités de pâturage de manière à sélectionner la parcelle « représentative » du risque à la période où le prélèvement d'herbe est effectué. De plus, les larves infestantes étant fragiles, le délai entre

prélèvement et analyse ne doit pas excéder 48h ; l'idéal est de pouvoir apporter le prélèvement d'herbe au laboratoire dans la journée, sinon l'expédition doit être réalisée sous couvert du froid positif, dans un emballage isotherme, sac ouvert et en ménageant une bonne quantité d'air (25 à 50% du volume) pour assurer la survie des larves (Alzieu et al., 2013). En outre, peu de laboratoires vétérinaires proposent cet examen. Enfin, l'incertitude de mesure n'est pas possible à évaluer : l'impossibilité technique dans les laboratoires de refaire les analyses sur un même échantillon et/ou de disposer d'échantillon de référence (herbe contenant une quantité connue de larves) empêche d'estimer l'incertitude de mesure de la méthode (Alzieu et al., 2013). Par ailleurs, nous ne disposons pas de seuil d'interprétation permettant déterminer si le niveau de contamination estimé par comptage larvaire serait susceptible d'impacter la production.

**Le niveau d'anticorps anti-Ostertagia quantifié par ELISA** serait un autre moyen de mesurer l'exposition du troupeau aux SGI. Il semble en effet associé à des niveaux d'exposition élevés à la pâture (Charlier et al., 2005b, Guitián et al., 2000, Sanchez et Dohoo, 2002a, Forbes et al. 2008), et une corrélation significative entre niveaux d'anticorps anti-Ostertagia (mesurés sur 5 vaches du troupeau et moyennés) et nombre de larves présentes sur les pâtures a été mise en évidence (Eysker et al., 2002). Cependant, cette sérologie, bien que souvent vue comme prometteuse pour identifier les troupeaux où la production laitière est affectée par le parasitisme, reste d'utilisation difficile sur le terrain par manque de consensus sur le seuil au delà duquel un impact sur la PL peut être attendu. En outre, des réactions croisées avec les autres strongles et avec *Fasciola hepatica* sont possibles (Eysker et Ploeger, 2000b, Forbes et al, 2008). Pour mesurer l'exposition aux SGI à l'échelle individuelle, l'interprétation de ce même niveau d'anticorps anti-Ostertagia souffre du fait que la réponse en anticorps est extrêmement variable d'un animal à un autre (Eysker et Ploeger, 2000b).

#### 4.2 Outils diagnostiques mesurant la résistance ou la résilience à l'infestation

Pour identifier ces animaux à moindre performance à cause de l'infestation, il faudrait pouvoir évaluer ce défaut de résistance ou de résilience. Le défaut de **résistance** pourrait être évalué par **l'estimation directe ou indirecte de la quantité de parasites dans le tube digestif** (Bishop, 2012), mais aucun outil diagnostique ne permet de quantifier avec fiabilité la charge parasitaire chez les bovins adultes. En effet, les niveaux d'excrétion d'œufs dans les fèces des bovins adultes sont généralement extrêmement faibles, et ne sont pas corrélés à la charge parasitaire (Gross et al., 1999, Eysker et Ploeger, 2000b). Chartier et al. (2013) ont cependant trouvé une corrélation significative entre niveau d'excrétion et charge parasitaire ( $r=0,36$ ,  $p<0,01$ ), mais cette corrélation reste faible et il est communément admis qu'il n'y a pas de lien entre le nombre d'œufs excrétés et la quantité de vers dans le tube digestif. Sur le plan qualitatif, bien qu'une coproscopie positive confirme la présence des parasites, aucune conclusion ne pourra être tirée d'un résultat négatif (mis à part que le niveau d'excrétion de l'animal en question est probablement inférieur au seuil de détection de la technique

coproscopique utilisée) (Gross et al., 1999). Le taux de pepsinogène sérique est un marqueur des lésions de la muqueuse abomasale. Si la relation entre taux de pepsinogène sérique et charge parasitaire abomasale a pu être démontrée chez les jeunes bovins (Kerboeuf et al, 1981, Dorny et al., 1999), elle est en revanche variable chez les bovins adultes. En effet, Agneessens et al., (2000) rapportent des corrélations faibles mais significatives entre les taux de pepsinogène sérique et le nombre d'*Ostertagia* adultes ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ), le nombre de larves L4 ( $r=0,22$ ,  $p<0,05$ ), ou le nombre total de vers (adultes + L4) ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ). Jacquet et al. (2010) ont observé, une corrélation significative plus forte entre les valeurs de pepsinogène et le nombre total de vers chez les vaches adultes ( $r=0,56$ ,  $p<0,001$ ), mais aucune relation quantitative n'a été trouvée par Chartier et al. (2013). De plus, des valeurs très élevées peuvent parfois être observées chez des vaches ne présentant pas de signe clinique, et ceci pourrait être attribué à des réactions d'hypersensibilité liées aux infestations préalables (Charlier et al., 2009), ou encore au fait que ce taux de pepsinogène sérique n'est pas spécifique de l'ostertagiose (d'autres lésions abomasales peuvent induire ces augmentations). La relation entre charge parasitaire et niveau d'anticorps anti-*Ostertagia* est elle aussi inconstante. Selon les études, soit cette relation est inexistante (Chartier et al., 2013, Borgsteede et al., 2000), soit la corrélation trouvée est significative mais faible ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ , et  $r=0,164$ ,  $p=0,05$  respectivement dans Agneessens et al., 2000, et Jacquet et al., 2010).

Par ailleurs, les mécanismes de la **résilience** étant complexes et mal connus, il est extrêmement difficile de la mesurer au travers d'outils diagnostiques. La résilience peut être mesurée au travers des performances réalisées alors que l'animal est infesté (i) en comparaison à sa productivité en l'absence d'infestation, ou (ii) en comparaison à la productivité des autres animaux avec lesquels ils pâturent et qui sont soumis à la même pression d'infestation (Bishop, 2012, Bisset et Morris, 1996).

**Les défauts éventuels de résistance et/ou de résilience vis-à-vis de l'infestation par les SGI ne sont donc pas évaluable de manière fiable et simple. En élevage, on ne sait donc pas reconnaître les vaches qui mériteraient d'être traitées sélectivement.**

**Enfin, qu'il s'agisse d'une exposition élevée, d'un défaut de résistance et/ou de résilience, pour identifier les bovins dont la production laitière est affectée par les parasites, le seul indicateur fiable serait l'évolution de la production laitière après élimination de ces parasites, à savoir la réponse en lait post-traitement. Pour déterminer, en élevage, quelles vaches méritent d'être traitées, il faut donc évaluer si certains indicateurs sont associés à la réponse en lait post-traitement et peuvent la prédire de manière fiable. De tels indicateurs constitueraient alors des outils prometteurs pour le traitement sélectif.**

## **5. Quand traiter ? La production laitière des vaches laitières adultes est-elle plus affectée à une saison qu'à une autre ?**

Pour savoir quand traiter, il faudrait tout d'abord savoir si l'impact des SGI sur la production laitière est variable en fonction des saisons. L'évaluation de cette variabilité pourrait être conduite au travers de l'étude de la variabilité de l'effet d'un traitement sur la production laitière en fonction de la saison d'administration du traitement. Cependant, cette variabilité potentielle n'a été explorée que de manière très ponctuelle et peu approfondie.

L'effet d'un traitement strongylicide sur la production laitière en automne-hiver, pendant la période de stabulation, a été largement exploré : il est variable entre études mais est souvent rapporté comme positif, même s'il reste parfois non significatif ou modéré (Charlier et al., 2007, 2010b, McBeath et al., 1979, Bisset et al., 1987, Ploeger et al., 1989, 1990, Reist et al., 2002, Fréchette et Lamothe, 1981, O'Farrell et al., 1986). En revanche, l'effet d'un traitement strongylicide sur la production laitière en cours de saison de pâturage est moins bien documenté. Une seule étude rapporte un effet positif sur la production laitière d'un traitement unique administré 1,5 mois après la mise à l'herbe (Forbes et al., 2004), mais elle a été conduite sur un nombre très restreint d'animaux ( $n=40$ ) et dans un seul élevage. Dans les études où le traitement est administré de manière répétée sur plusieurs mois consécutifs, alors que les animaux sont en lactation au pâturage (McQueen et al., 1977, Gibb et al., 2005, Mason et al., 2012), l'association entre la date du traitement et la réponse en lait a été parfois étudiée. McQueen et al. (1977) ont ainsi rapporté que les traitements effectués au printemps ne semblaient pas avoir d'effet sur la production laitière alors que la réponse en lait était positive pour les traitements d'été et d'automne. Cependant, cette étude a été menée dans un seul troupeau. Dans d'autres études, les effets du traitement à l'automne et au printemps pourraient être comparés car le traitement est administré pendant toute l'année (ou plusieurs mois consécutifs), à un stade physiologique donné, à savoir le vêlage (Michel et al., 1982, McPherson et al., 2001, Nødtvedt et al., 2002, Sanchez et al., 2002b, 2005, Sithole et al., 2005, Vanderstichel et al., 2013), ou le tarissement (Kloosterman et al., 1996). Cependant, soit cet effet saison n'a pas été recherché (McPherson et al., 2001, Sanchez et al., 2002, Sithole et al., 2005, Sanchez et al., 2005, Vanderstichel et al., 2013), soit il a été recherché mais sa mise en évidence n'a pas été possible par manque probable de puissance statistique (Nødtvedt et al., 2002) ou de précision dans la distinction des saisons comparées (Michel et al., 1982, Kloosterman et al., 1996). La réponse en lait post-traitement en cours de saison de pâturage mériterait donc d'être explorée davantage. D'autant plus qu'un traitement à cette période aurait l'avantage de laisser un plus grand nombre de parasites non exposés à l'action strongylicide puisque la population refuge est alors constituée des parasites chez les animaux non traités mais aussi des parasites au stade infestant sur les parcelles pâturées.

## 6. Objectifs, stratégie d'analyse et plan de thèse

### 6.1 Rappel de l'objectif général

Face à (i) l'impact négatif fréquemment rapporté des SGI sur la production des bovins laitiers adultes, et à (ii) l'utilisation insuffisamment raisonnée, et donc risquée, d'anthelminthiques pour tenter de maîtriser cet impact, l'objectif général de cette thèse est de produire des connaissances pour l'élaboration de stratégies de traitement ciblé sélectif contre les SGI chez les vaches laitières. Ces stratégies orientent le traitement uniquement vers les animaux dont la production laitière est affectée par les SGI (« qui traiter ? »), à la période la plus favorable sur le plan économique (gain de production laitière post-traitement) et épidémiologique (conservation d'une population refuge la plus grande possible) (« quand traiter ? »). Elles permettent ainsi de rationaliser et d'optimiser les traitements, tout en limitant les pertes en lait et en retardant l'apparition des résistances aux molécules strongylicides par la conservation de populations de parasites « refuge », non soumises à l'action anthelminthique.

### 6.2 Une approche épidémiologique basée sur la réponse en lait post-traitement

Pour mettre en œuvre de telles stratégies de traitement, les éleveurs et vétérinaires ont besoin d'indicateurs permettant d'identifier ces vaches dont la production est affectée par les SGI. L'impact des SGI sur la production laitière étant variable d'un troupeau à un autre, et probablement d'un individu à un autre, ces indicateurs pourraient être à deux niveaux : à l'échelle individuelle (ils caractérisent la vache) et à l'échelle troupeau (ils caractérisent le troupeau dans lequel la vache évolue). Une vache pourrait donc être identifiée comme « à traiter » sur la base de caractéristiques du troupeau dans lequel elle évolue, et sur la base de critères individuels la décrivant dans son troupeau. Par ailleurs, le meilleur moyen d'évaluer si la production laitière d'un individu est affectée par l'infestation c'est de supprimer cette infestation par traitement strongylicide et de voir comment évolue la production après traitement.

Pour pouvoir *in fine* proposer de telles stratégies de traitement sélectif des vaches dont la production laitière est affectée par les SGI, **il faut donc évaluer si des indicateurs (individuels et de troupeau) mesurés lors du traitement sont associés à la réponse en lait post-traitement, et évaluer la capacité de ces indicateurs à reconnaître (« diagnostiquer ») les vaches dont la production laitière sera augmentée après traitement. Cela nécessite d'apprécier les valeurs informatives de ces indicateurs : sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative.**

Pour conduire cette évaluation, l'approche épidémiologique a été choisie car nous voulons tester la valeur d'indicateurs en situation « réelle », c'est-à-dire en condition d'élevage avec des infestations naturelles, pour proposer des clés de traitement ciblé sélectif directement applicables dans des situations qui se rencontrent sur le terrain. Par ailleurs, la diversité des situations rencontrées sur le

terrain (diversité des individus, des modes d'élevage) offre un bon cadre de travail pour étudier la variabilité des conséquences du parasitisme par les strongles digestifs, et produire des connaissances contribuant à la mise au point de stratégies de maîtrise du parasitisme tenant compte de cette variabilité.

Par ailleurs, pour estimer si la production laitière augmente après traitement, il faut pouvoir la comparer à la quantité de lait produite concomitamment dans une population d'animaux témoins, non traités mais similaires aux animaux traités, et exprimant leur potentiel de production alors qu'ils sont encore soumis aux effets de l'infestation. Le dispositif d'étude autorisant cette comparaison correspond à un essai clinique contrôlé randomisé. Ce dispositif repose sur la constitution, dans chaque troupeau de l'échantillon d'étude, de deux groupes d'animaux, un groupé traité et un groupe témoin, l'appartenance à un groupe donné étant décidée par tirage au sort.

### **6.3 Quand traiter ? Deux protocoles d'étude ont été mis en œuvre à deux saisons différentes**

En traitant les vaches à l'automne, à la rentrée en stabulation, on peut optimiser l'effet de la suppression des parasites chez l'hôte. En effet, à cette période, les charges parasitaires sont maximales car les bovins ont été en contact avec les parasites pendant toute la saison de pâturage. De plus, les bovins n'ayant plus accès au pâturage, ils ne se ré-infestent pas après traitement et les animaux traités vont donc pouvoir exprimer leur performance de production sans ce facteur limitant qu'est l'infestation, pendant plusieurs mois consécutifs, jusqu'à la mise à l'herbe suivante.

On peut cependant aussi s'interroger sur l'intérêt d'un traitement stronglycide en cours de saison de pâturage. En effet, à partir de la mise à l'herbe au printemps, la dynamique des populations parasitaires et les stimulations immunitaires de l'hôte sont différentes comparées à la situation automnale, et on peut faire l'hypothèse que la suppression des parasites pourrait être bénéfique en cours de saison de pâturage. Par ailleurs, en termes de conservation de population refuge, c'est une période de traitement intéressante car les stades infestants issus du recyclage parasitaire de printemps et se trouvant sur les pâtures constituent une population de parasites non soumise à l'action anthelminthique.

Un premier protocole, mené à l'automne, a donc permis d'évaluer l'effet sur la production laitière d'un traitement de rentrée en stabulation, ainsi que les variations de cet effet en fonction d'indicateurs caractérisant les vaches et les troupeaux. Un second protocole, mené au printemps, a permis d'évaluer la réponse en lait et les possibilités de traitement sélectif en cours de saison de pâturage.

## **6.4 Qui traiter ? Une série d'indicateurs à tester, selon deux méthodes statistiques complémentaires**

### *6.4.1 Choix des indicateurs à évaluer pour identifier les vaches dont la production laitière est affectée par les SGI*

Une série d'indicateurs « candidats », caractérisant les vaches et leur troupeau, et à mesurer ou à enregistrer avant traitement, a été choisie sur les critères suivants : (1) des indicateurs parasitaires, marqueurs du parasitisme gastro-intestinal, relevant de techniques diagnostiques de routine, et (2) des indicateurs « zootechniques », relatifs à la production, au stade physiologique de l'animal et au management du troupeau, indicateurs plus faciles à obtenir sur le terrain, directement accessibles à l'éleveur car ne demandant ni prélèvement ni analyse de laboratoire, et pouvant être indirectement liés au parasitisme.

### *6.4.2 Deux approches statistiques complémentaires pour évaluer la relation entre ces indicateurs et la réponse en lait post-traitement.*

En caractérisant des vaches par l'évolution de leur PL après traitement strongylicide, et par une série d'indicateurs individuels et de troupeau que l'on souhaite tester, on peut étudier la réponse en lait post-traitement, et évaluer si elle diffère selon les modalités des indicateurs testés. La première approche statistique vise donc à évaluer si certains de ces indicateurs seraient des facteurs de variation de la réponse en lait post-traitement. L'étude des interactions entre le traitement et ces indicateurs dans des modèles linéaires mixtes expliquant la production laitière permet cette évaluation.

Si l'on souhaite traiter sélectivement les vaches sur la base de ces indicateurs, ou de combinaison de ces indicateurs, l'idéal serait de connaître leur aptitude à reconnaître (« diagnostiquer ») les vaches dont la production laitière est augmentée après traitement strongylicide, c'est-à-dire de connaître leurs valeurs informatives. Cependant, pour calculer la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives d'un indicateur (ou d'une combinaison d'indicateur), il faut pouvoir disposer d'un « gold standard », c'est à dire d'une méthode de référence différenciant correctement les vaches dont la production laitière est augmentée après traitement des vaches sur lesquelles le traitement n'a pas d'effet. Ceci constitue une difficulté méthodologique. La seconde approche statistique propose donc une méthode originale, mimant ce gold standard. Elle est basée sur une modélisation statistique du différentiel de production laitière (entre avant et après le traitement), le modèle étant construit avec les vaches témoins en référence et appliqué aux vaches traitées. Ainsi, il est possible de prédire la variation de production laitière attendue de chaque vache traitée si elle n'avait pas été traitée. La comparaison des différentiels de production laitière attendus (sans traitement) et observés (sous traitement) a permis de distinguer les vaches « répondantes au traitement » des vaches « non répondantes ».

## **6.5 Plan de thèse**

Après cette introduction générale (**chapitre 1**), le **chapitre 2** présente le protocole d'automne, l'évaluation de l'effet sur la production laitière d'un traitement strongylicide administré à la rentrée en stabulation, et l'identification, selon la première approche statistique, des indicateurs individuels et de troupeau associés à la réponse en lait post-traitement.

En se basant sur ce même protocole d'automne, le **chapitre 3** présente, selon la seconde approche statistique, l'évaluation des valeurs informatives des indicateurs, et combinaison d'indicateurs, pour reconnaître les vaches dont la PL sera augmentée après traitement.

Le **chapitre 4** s'intéresse à l'effet sur la production laitière d'un traitement administré en cours de saison de pâturage (protocole de printemps), et aux variations de cet effet en fonction des indicateurs caractérisant les vaches et les troupeaux à cette saison selon la première approche statistique.

Enfin, le **chapitre 5** consiste en une discussion générale de la thèse. Les principaux résultats y seront tout d'abord rappelés. Puis, les matériels et méthodes employés pour identifier les vaches qui pourraient bénéficier d'un traitement strongylicide, et pour identifier quand ce traitement devrait être administré, seront ensuite discutés. Nous envisagerons ensuite les principales implications de nos résultats, en montrant comment ils pourraient effectivement permettre sur le terrain une rationalisation et une optimisation des traitements strongylicides. Enfin, au delà des possibilités d'application sur le terrain, nous considérerons les perspectives de recherche ouvertes par les travaux conduits dans cette thèse.

## Références bibliographiques

- Agneessens, J., Claerebout, E., Dorny, P., Borgsteede, F.H.M., Vercruyse J., 2000. Nematode parasitism in adult dairy cows in Belgium. *Vet. Parasitol.* 90, 83-92.
- Alzieu, J. P., Ravinet, N., Chauvin, A. 2013. Utilisation raisonnée, raisonnable et éclairée des outils diagnostiques dans la démarche d'appréciation du risque parasitaire chez les bovins. Pages 461-472 in Journées Nationales des Groupements Techniques Vétérinaires (JNGTV), Nantes, France, 2013/05/15-17, 461-472.
- Anderson, N., Armour, J., Jarrett, W.F.H., Jennings, F.W., Ritchie, J.S.D., Urquhart, G.M., 1965. A field study of parasitic gastritis in cattle. *Vet. Rec.* 77, 1196-1204.
- Anonyme, 2013. Guide thérapeutique vétérinaire 2013 - Animaux de rente les Editions du Point Vétérinaire, 4<sup>ème</sup> édition, pp. 385-393, 460-465.
- Armour, J., Bairden, K., Duncan, J.L., Jennings, F.W., Parkins, J.J., 1979. Observations on ostertagiasis in young cattle over two grazing seasons with special references to plasma pepsinogène levels. *Vet. Rec.* 105, 500-503.
- Armour, J., 1989. The influence of host immunity on the epidemiology of *Trichostrongyle* infections in cattle. *Vet. Parasitol.* 32, 5-19.
- Barger, I.A., 1979. Milk production of grazing dairy cattle after a single anthelmintic treatment. *Aust. Vet. J.* 55, 68-70.
- Barger, I.A., Gibbs, H.C., 1981. Milk production of cows infected experimentally with trichostrongylid parasites. *Vet. Parasitol.* 9, 69-73.
- Bennema, S.C., Vercruyse, J., Morgan, E., Stafford, K., Höglund, J., Demeler, J., von Samson-Himmelstjerna, G., Charlier, J., 2010. Epidemiology and risk factors for exposure to gastrointestinal nematodes in dairy herds in northwestern Europe. *Vet. Parasitol.* 173, 247-254.
- Bishop, S.C., 2012. A consideration of resistance and tolerance for ruminant nematode infections. *Frontiers in Genetics, Livestock Genomics* 3, 1-7.
- Bisset, S.A., Marshall, E.D., Morrison, L., 1987. Economics of a dry-cow anthelmintic drenching programme for dairy cows in New Zealand. Part 1. Overall response in 47 herds. *Vet. Parasitol.* 26, 107-118.
- Bisset, S.A., Morris, C.A., 1996. Feasibility and implications of breeding sheep for resilience to nematode challenge. *Int. J. Parasitol.* 26, 857-868.

- Bliss, D.H., Todd, A.C., 1977. Milk losses in dairy cows after exposure to infective trichostrongylid larvae. *Vet. Med. / Small Anim. Clin.* 72, 1612-1617.
- Borgsteede, F.H.M., Tibben, J., Cornelissen, J.B., Agneessens, J., Gaasenbeek, C.P., 2000. Nematode parasites of adult dairy cattle in the Netherlands. *Vet. Parasitol.* 89, 287-296.
- Bousquet-Mélou, A., Mercadier, S., Alvinerie, M., Toutain, P.L., 2004. Endectocide exchanges between grazing cattle after pour-on administration of doramectin, ivermectin and moxidectin. *Int. J. Parasitol.* 34, 1299-1307.
- Bousquet-Mélou, A., Jacquiet, P., Hoste, H., Clément, J., Bergeaud, J.P., Alvinerie, M., Toutain, P.L., 2011. Licking behaviour induces partial anthelmintic efficacy of ivermectin pour-on formulation in untreated cattle. *Int. J. Parasitol.* 41, 563-569.
- Bouyer, J., Hémon, D., Cordier, S., Derriennic, F., Stücker, I., Stengel, B., Clavel, J., 2009. Généralités sur les enquêtes épidémiologiques. In : *Epidémiologie – Principes et méthodes quantitatives (Chapitre 15)*. Editions Médicales internationales, Lavoisier, Cachan, pp. 305-330.
- Charlier, J., Claerebout, E., Duchateau, L., Vercruysse, J., 2005a. A survey to determine relationships between bulk tank milk antibodies against *Ostertagia ostertagi* and milk production parameters. *Vet. Parasitol.* 129, 67-75.
- Charlier, J., Claerebout, E., De Mûelenaere, E., Vercruysse, J., 2005b. Associations between dairy herd management factors and bulk tank milk antibody levels against *Ostertagia ostertagi*. *Vet. Parasitol.* 133, 91-100.
- Charlier, J., Duchateau, L., Claerebout, E., Vercruysse, J., 2007. Predicting milk-production responses after an autumn treatment of pastured dairy herds with eprinomectin. *Vet. Parasitol.* 143, 322-328.
- Charlier, J., Höglund, J., Samson-Himmelstjerna, G., Dorny, P., Vercruysse, J., 2009. Gastrointestinal nematode infections in adult dairy cattle: Impact on production, diagnosis and control. *Vet. Parasitol.* 164, 70-79.
- Charlier, J., Demeler, J., Höglund, J., von Samson-Himmelstjerna, G., Dorny, P., Vercruysse, J., 2010a. *Ostertagia ostertagi* in first-season grazing cattle in Belgium, Germany and Sweden: general levels of infection and related management practices. *Vet. Parasitol.* 171, 91-98.
- Charlier, J., Vercruysse, J., Smith, J., Vanderstichel, R., Stryhn, H., Claerebout, E., Dohoo, I., 2010b. Evaluation of anti-*Ostertagia ostertagi* antibodies in individual milk samples as decision parameter for selective anthelmintic treatment in dairy cows. *Vet. Parasitol.* 93, 147-152.

Chartier, C., 1995. Production laitière et strongyloses digestives chez les ruminants. *Revue Méd. Vét.* 146, 23-28.

Chartier, C., Pors, I., Hubert, J., Rocheteau, D., Benoit, C., Bernard, N., 1998. Prevalence of anthelmintic resistant nematodes in sheep and goats in Western France. *Small Rumin. Res.* 29, 33-41.

Chartier, C., Soubirac, F., Pors, I., Silvestre, A., Hubert, J., Couquet, C., Cabaret, J., 2001. Prevalence of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of dairy goats under extensive management conditions in southwestern France. *J. Helminthol.* 75, 325-330.

Chartier, C., Paraud, C., 2004. Biological control of nematodes in goats with *Duddingtonia flagrans*, from laboratory to field trials: promising results yet to be confirmed. *International Workshop: Sustainable, non-chemical control of small ruminant nematode parasites in Europe.* The Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, DK, 20-21 October 2004. 4p.

Chartier, C., Camuset, P., 2012. La gestion du pâturage chez les bovins. *Point Vét.* 43, 22-28.

Chartier, C., Le Corre, A., Ravinet, N., Chauvin, A., 2013. Nematode parasites from the abomasa of adult dairy cows in France: an abattoir survey. In: *Proceeding WAAVP, Perth, Australia, 25–29 August 2013*, p. 540.

Chauvin, A., Quillet, J.M., Cartron, O., Renault, S., 2005. Gestions des strongyloses gastro-intestinales par méthode de type HACCP en élevage allaitant vendéen : bases épidémiologiques. *Bull. GTV* 29, 57-61.

Chauvin, A., ravinet, N., Chartier, C., 2012. Nouvelles approches du contrôle des strongyloses gastro-intestinales. *Point Vét.* 43, 14-21.

Claerebout, E., Dorny, P., Vercruyssen, J., Agneessens, J., Demeulenaere, D., 1998. Effects of preventive anthelmintic treatment on acquired resistance to gastrointestinal nematodes in naturally infected cattle. *Vet. Parasitol.* 76, 287-303.

Claerebout, E., Dorny, P., Agneessens, J., Demeulenaere, D., Vercruyssen, J., 1999. The effect of first season chemoprophylaxis in calves on second season pasture contamination and acquired resistance and resilience to gastrointestinal nematodes. *Vet. Parasitol.* 80, 289-301.

Claerebout, E., Vercruyssen, J., 2000. The immune response and the evaluation of acquired immunity against gastrointestinal nematodes in cattle: a review. *Parasitology* 120, S25-S42.

Coles, G.C., 2002. Sustainable use of anthelmintics in grazing animals. *Vet. Rec.* 151, 165-169.

Couvillion, C.E., 1993. Estimation of the number of trichostrongylid larvae on pastures. *Vet. Parasitol.*, 46, 197-203.

David, G., 1999. Strategies for the control of parasitic bronchitis in cattle. *In Practice* 21, 62-68.

Demeler, J., Van Zeveren, A.M.J., Kleinschmidt, N., Vercruyse, J., Höglund, J., Koopmann, R., Cabaret, J., Claerebout, E., Areskog, M., Samson-Himmelstjerna, G., 2009. Monitoring the efficacy of ivermectin and albendazole against gastrointestinal nematodes of cattle in Northern Europe. *Vet. Parasitol.* 160, 109-115.

Dimander, S.O., Höglund, J., Spörndly, E., Waller, P.J., 2000. The impact of internal parasites on the productivity of young cattle organically reared on semi-natural pastures in Sweden. *Vet. Parasitol.* 90, 271-284.

Dimander, S.O., Höglund, J., Uggla, A., Spörndly, E., Waller, P.J., 2003. Evaluation of gastrointestinal nematode parasite control strategies for first-season grazing cattle in Sweden. *Vet. Parasitol.* 111, 193-209.

Doré, C., Paraud, C., Vermesse, R., Tanguy, I., Le Dréan, E., Chartier, C., 2010. Résistance aux anthelminthiques chez les ovins. *Point Vét.* 308, 58-61.

Dorny, P., Shaw, D.J., Vercruyse, J., 1999. The determination at housing of exposure to gastrointestinal nematode infections in first-grazing season calves. *Vet. Parasitol.* 80, 325-340.

Entrocasso, C.M., Parkins, J.J., Armour, J., Bairden, K., McWilliam, P.N., 1986. Production, parasitological and carcass evaluation studies in steers exposed to trichostrongyle infection and treated with a morantel bolus or fenbendazole in consecutive grazing seasons. *Res. Vet. Sci.* 40, 76-85.

Eysker, M., Boersema, J.H., Kooyman, F.N., Ploeger, H.W., 2000a. Resilience of second year grazing cattle to parasitic gastroenteritis following negligible to moderate exposure to gastrointestinal nematode infections in their first year. *Vet. Parasitol.* 89, 37-50.

Eysker, M., Ploeger H.W., 2000b. Value of present diagnostic methods for gastrointestinal nematode infections in ruminants. *Parasitology* 120, S109-S119.

Eysker, M., van Aarle, D., Kooyman, F.N.J., Nijzink, A.M., Orsel, K., Ploeger, H.W., 2002. Exposure of dairy cows to nematode infections at the end of the grazing season in the Netherlands. *Vet. Parasitol.* 110, 93-100.

Fiel, C.A., Fernández, A.S., Rodríguez, E.M., Fusé, L.A., Steffan, P.E., 2012. Observations on the free-living stages of cattle gastrointestinal nematodes. *Vet. Parasitol.* 187, 217-226.

- Fitzpatrick, J., 2013. 'Barbervax', a potential commercial vaccine for *Haemonchus contortus*: background, mechanism of action and efficacy studies with housed lambs. In: Proceeding WAAVP, Perth, Australia, 25–29 August 2013, p. 312.
- Forbes, A.B., Huckle, C.A., Gibb, M.J., 2004. Impact of eprinomectin on grazing behaviour and performance in dairy cattle with sub-clinical gastro-intestinal nematode infections under continuous stocking management. *Vet. Parasitol.* 125, 353-364.
- Forbes, A.B., Vercruysse, J., Charlier, J., 2008. A survey of the exposure to *Ostertagia ostertagi* in dairy cow herds in Europe through the measurement of antibodies in milk samples from the bulk tank. *Vet. Parasitol.* 157, 100-107.
- Fox, M.T., 1997. Pathophysiology of infection with gastrointestinal nematodes in domestic ruminants: recent developments. *Vet. Parasitol.* 72, 285-308.
- Fréchette, J.L., Lamothe, P., 1981. Milk production effect of a morantel tartrate treatment at calving in dairy cows with subclinical parasitism. *Can. Vet. J.* 22, 252-254.
- Gasbarre, L.C., Leighton, E.A., Sonstegard, T., 2001. Role of the bovine immune system and genome in resistance to gastrointestinal nematodes. *Vet. Parasitol.* 98, 51-64.
- Gasbarre, L.C., 2014. Anthelmintic resistance in cattle nematodes in the US. *Vet. Parasitol.* (in press), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.03.017>
- Geurden, T., Chartier, C., Frangipane di Regalbono, A., Traversa, D., von Samson-Himmelstjerna, G., Otranto, D., Chauvin, A., Demeler, J., Malard, M.A., Dantas-Torres, F., Fanke, J., Paolo Lia, R., Bartram, D., 2013. Anthelmintic resistance of cattle gastro-intestinal nematodes in 4 European countries. In: Proceeding WAAVP, Perth, Australia, 25–29 August 2013, p. 167.
- Gibb, M.J., Huckle, C.A., Forbes, A.B., 2005. Effects of sequential treatments with eprinomectin on performance and grazing behaviour in dairy cattle under daily-paddock stocking management. *Vet. Parasitol.* 133, 79-90.
- Gross, S.J., Ryan, W.G., Ploeger, H.W., 1999. Anthelmintic treatment of dairy cows and its effect on milk production. *Vet. Rec.* 144, 581-587.
- Grüner, L., Raynaud, J.P., 1980. Technique allégée de prélèvement d'herbe et de numération, pour juger de l'infestation des pâturages de bovins par les larves de nématodes parasites. *Rev. Med. Vet.* 131, 521-529.

- Guiot, A.L., Charlier, J., Pravieux, J.J., Courtay, B., Vercruysse, J., 2007. Relation entre la mesure d'anticorps anti-*Ostertagia* sur lait de mélange et les paramètres de production laitière en France. Bull. GTV 38, 75-79.
- Gutián, F.J., Dohoo, I.R., Markham, R.J.F., Conboy, G., Keefe, G.P., 2000. Relationships between bulk-tank antibodies to *Ostertagia ostertagi* and herd-management practices and measures of milk production in Nova Scotia dairy herds. Prev. Vet. Med. 47, 79-89.
- Hawkins, J.A., 1993. Economic benefits of parasite control in cattle. Vet. Parasitol. 46, 159-173.
- Hoste, H., Jackson, F., Athanasiadou, S., Thamsborg, S., Hoskin, S.O., 2006. The effects of tannins rich plants on parasitic nematodes in ruminants; Trends Parasitol. 22, 253-261.
- Hoste, H., Cabaret, J., Grosmond, G., Guitard, J.P., 2009. Alternatives aux traitements anthelminthiques en élevage biologique de ruminants. Inra Prod. Anim. 22, 245-254.
- Hoste, H., Torres-Acosta, J.F., 2011. Non chemical control of helminths in ruminants: adapting solutions for changing worms in a changing world. Vet. Parasitol. 180, 144-154.
- Jackson, F., Coop, R.L., 2000. The development of anthelmintic resistance in sheep nematodes. Parasitology 120, S95-S107.
- Jacquet, P., Grisez, C., Chauvin, A., Prévot, F., Liénard, E., Bergeaud, J.P., Dorchies, P., Alzieu, J.P., 2010. Absence d'hypobiose hivernale chez les nématodes parasites de la caillette des bovins dans le sud-ouest de la France. Proceeding JNGTV 26-28 May 2010, Lille, France, 927-936.
- Jacquet, P., 2012. Vaccination contre les helminthes: états des lieux. Point Vét. 43, 134-136.
- Kaplan, R.M., 2004. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. Trends Parasitol. 20, 477-481.
- Kenyon, F., Greer, A.W., Coles, G.C., Cringoli, G., Papadopoulos, E., Cabaret, J., Berrag, B., Varady, M., van Wyk, J.A., Thomas, E., Vercruysse, J., Jackson, F., 2009. The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. Vet. Parasitol. 164, 3-11.
- Kenyon, F., Jackson, F., 2012. Targeted flock/herd and individual ruminant treatment approaches. Vet. Parasitol. 186, 10-17.
- Kerboeuf, D., le garff, G., mage, C., 1981. Forecasting of bovine abomasal worm burden by means of serum pepsinogen measurements : study on suckling calves and heifers in first and second grazing season. Ann. Rech. Vet. 12, 201-213.

Kilana, M., Guillot, J., Polack, B., Chermette, R., 2003. Helminthoses digestives. In: Lefèvre, P.C., Blancou, J., Chermette, R. (Eds.), Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail – Europe et régions chaudes, Tome 2, Partie 5, section 2. Editions Médicales internationales, Lavoisier, Cachan, pp. 1310-1312.

Klesius, P.H., 1993. Regulation of immunity to *Ostertagia ostertagi*. Vet. Parasitol. 46, 63-79.

Kloosterman, A., Ploeger, H.W., Pieke, E.J., Lam, T.J.G.M., Verhoeff, J., 1996. The value of bulk milk ELISA *Ostertagia* antibody titres as indicators of milk production response to anthelmintic treatment in the dry period. Vet. Parasitol. 64, 197-205.

Knox, M., Healey, K., Lawlor, C., Lamb, J., Chambers, M., Groves, P., 2013. BioWorma® for control of nematode parasites of livestock. In: Proceeding WAAVP, Perth, Australia, 25–29 August 2013, p. 223.

Larsen, M., 2000. Prospects for controlling animal parasitic nematodes by predacious fungi. Parasitology 120, S121-S131.

Larsson, A., Dimander, S.O., Rydzik, A., Uggla, A., Waller, P.J., Höglund, J., 2006. A 3-year field evaluation of pasture rotation and supplementary feeding to control parasites in first-season grazing cattle – effects on animal performances. Vet. Parasitol. 142, 197-206.

Le Cozler, D., Peccatte, J.R., Porhiel, J.Y., Brunshwig, P., Disenhaus, P., 2009. Pratiques d'élevage et performances des génisses laitières : état des connaissances et perspectives. Inra Prod. Anim. 22, 303-316.

Le Jambre, L.F., 2006. Eradication of targeted species of internal parasites. Vet. Parasitol., 139, 360-370.

Lumaret, J.P., Errouissi, F., 2002. Use of anthelmintics in herbivores and evaluation of risks for the non target fauna of pastures. Vet. Res. 33, 547-562.

Lumaret, J.P., Errouissi, F., Floate, K., Römbke, J., Wardhaugh, K., 2012. A Review on the Toxicity and Non-Target Effects of Macrocyclic Lactones in Terrestrial and Aquatic Environments. Curr. Pharm. Biotechnol. 13, 1004-1060.

Mason, W.A., Pomroy, W.E., Lawrence, K.E., Scott, I., 2012. The effect of a repeated, four-weekly eprinomectin treatment on milk production in pasture-based, seasonally-calving dairy cattle. Vet. Parasitol. 189, 250-259.

McArthur, M.J., Reinemeyer, C.R., 2014. Herding the U.S. cattle industry toward a paradigm shift in parasite control. Vet. Parasitol. (in press), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.12.021>

- McBeath, D.G., Dean, S.P., Preston, N.K., 1979. The effect of a preparturient fenbendazole treatment on lactation yield in dairy cows. *Vet. Rec.* 105, 507-509.
- McKellar, Q.A., 1997. Ecotoxicology and residues of anthelmintics compounds. *Vet. Parasitol.* 72, 413-435.
- McPherson, W.B., Gogolewski, R.P., Slacek, B., Familton, A.S., Gross, S.J., Maciel, A.E., Ryan, W.G., 2001. Effect of a peri-parturient eprinomectin treatment of dairy cows on milk production. *N. Z. Vet. J.* 49, 106-110.
- McQueen, I.P.M., Cottier, K., Hewitt, S.R., Wright, D.F., 1977. Effects of anthelmintics on dairy cow yields. *New zeal. J. Exp. Agr.* 5, 115-119.
- Mejía, M.E., Perri, A.F., Licoff, N., Miglierina, M.M., Cseh, S., Ornstein, A.M., Becu-Villalobos, D., Lacau-Mengido, I.M., 2011. Comparison of three methods for gastrointestinal nematode diagnosis determination in grazing dairy cattle in relation to milk production. *Vet. Parasitol.* 183, 174-177.
- Michel, J.F., Richards, M., Altman, J.F.B., Mulholland, J.R., Gould, C.M., Armour, J., 1982. Effect of anthelmintic treatment on the milk yield of dairy cows in England, Scotland and Wales. *Vet. Rec.* 111, 546-550.
- Nødtvedt, A., Dohoo, I., Sanchez, J., Conboy, G., DesCôteaux, L., Keefe, G., 2002. Increase in milk yield following eprinomectin treatment at calving in pastured dairy cattle. *Vet. Parasitol.* 105, 191-206.
- Novobilský, A., Mueller-Harvey, I., Thamsborg, S.M., 2011. Condensed tannins act against cattle nematodes. *Vet. Parasitol.* 182, 213–220.
- Novobilský, A., Stringano, E., Hayot Carbonero, C., Smith, L.M., Enemark, H.L., Mueller-Harvey, I., Thamsborg, S.M., 2013. In vitro effects of extracts and purified tannins of sainfoin (*Onobrychis viciifolia*) against two cattle nematodes. *Vet. Parasitol.* 196, 532-537.
- O'Farrell, K.J., Downey, N.E., Sherington, J., 1986. The effect of anthelmintic treatment at calving on the subsequent milk production characteristics of dairy cows. *Ir. Vet. J.* 40, 116-123.
- Paraud, C., Kulo, A., Pors, I., Chartier, C., 2009. Resistance of goat nematodes to multiple anthelmintics on a farm in France. *Vet. Rec.* 164, 563-564.
- Perri, A.F., Mejía, M.E., Licoff, N., Lazaro, L., Miglierina, M., Ornstein, A., Becu-Villalobos, D., Lacau-Mengido, I.M., 2011. Gastrointestinal parasites presence during the peripartum decreases total milk production in grazing dairy Holstein cows. *Vet. Parasitol.* 178, 311-318.

- Perry, B.D., Randolph, T.F., 1999. Improving the assessment of the economic impact of parasitic diseases and of their control in production animals. *Vet. Parasitol.* 84, 145-168.
- Ploeger, H.W., Schoenmaker, G.J.W., Kloosterman, A., Borgsteede, F.H.M., 1989. Effect of anthelmintic treatment of dairy cattle on milk production related to some parameters estimating nematode infection. *Vet. Parasitol.* 34, 239-253.
- Ploeger, H.W., Kloosterman, A., Bargeman, G., Wuijckhuise, L., Van Der Brink, R., 1990. Milk yield increase after anthelmintic treatment of dairy cattle related to some parameters estimating helminth infection. *Vet. Parasitol.* 35, 103-116.
- Radostits, O.M., Gay, C.C., Hinchcliff, K.W., Constable, P.D., 2007. Parasitic gastroenteritis in ruminants. In: *Veterinary medicine – A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats.* 10<sup>th</sup> Edition. Part two, Section 27. Editions Saunders Elsevier, Edinburgh, p.1541-1548.
- Reist, M., Medjitna, T.D.E., Braun, U., Pfister, K., 2002. Effect of a treatment with eprinomectin or thrichlorfon on the yield and quality of milk produced by multiparous dairy cows. *Vet. Rec.* 151, 377-380.
- Reist, M., Forbes, A.B., Bonfanti, M., Beretta, W., Pfister, K., 2011. Effect of eprinomectin treatment on milk yield and quality in dairy cows in South Tyrol, Italy. *Vet. Rec.* 168, 484.
- Sanchez, J., Dohoo, I., 2002a. A bulk tank milk survey of *Ostertagia ostertagi* antibodies in dairy herds in Prince Edward Island and their relationship with herd management factors and milk yield. *Can. Vet. J.* 43, 454-459.
- Sanchez, J., Dohoo, I., Nødtvedt, A., Keefe, G., Markham, F., Leslie, K., DesCôteaux, L., Campbell, J., 2002b. A longitudinal study of gastrointestinal parasites in Canadian dairy farms. The value of an indirect *Ostertagia ostertagi* ELISA as a monitoring tool. *Vet. Parasitol.* 107, 209-226.
- Sanchez, J., Dohoo, I., Carrier, J., DesCôteaux, L., 2004. A meta-analysis of the milk-production response after anthelmintic treatment in naturally infected adult dairy cows. *Prev. Vet. Med.* 63, 237-256.
- Sanchez, J., Dohoo, I., Leslie, K., Keefe, G., Markham, F., Sithole, F., 2005. The use of an indirect *Ostertagia ostertagi* ELISA to predict milk production response after anthelmintic treatment in confined and semi-confined dairy herds. *Vet. Parasitol.* 130, 115-124.
- Schnieder, T., Epe, C., Ilchmann, G., 1999. Survey on parasite control in dairy cattle in Northern Germany. *Vet. Rec.*, 145, 704-706.

- Shaw, D.J., Vercruyse, J., Claerebout, E., Dorny, P., 1998. Gastrointestinal nematode infections of first-grazing season calves in Western Europe: general patterns and the effect of chemoprophylaxis. *Vet. Parasitol.* 75, 115-131.
- Simpson, H.V., 2000. Pathophysiology of abomasal parasitism: is the host or parasite responsible? *Vet. J.* 160, 177-191.
- Sithole, F., Dohoo, I., Leslie, K., DesCôteaux, L., Godden, S., Campbell, J., Stryhn, H., Sanchez, J., 2005. Effect of eprinomectin treatment at calving on milk production in dairy herds with limited outdoor exposure. *J. Dairy Sci.* 88, 929-937.
- Smith, W.D., Zarlenga, D.S., 2006. Development and hurdles in generating vaccines for controlling helminthes parasites of grazing ruminants. *Vet. Parasitol.* 139, 347-359.
- Soulsby, E.J.L., 1982. Helminthes, arthropods and protozoa of domesticated animals, 7<sup>th</sup> Edition. Part 1: helminthes, Section : Nematodes. Baillière Tindall Editions (London), p. 212-258.
- Stafford, K., Coles, G.C., 1999. Nematode control practices and anthelmintic resistance in dairy calves in the south west of England. *Vet. Rec.* 144, 659-661.
- Stromberg, B.E., 1997. Environmental factors influencing transmission. *Vet. Parasitol.* 72, 247-264.
- Sutherland, I.A., Leathwick, D.M., 2011. Anthelmintic resistance in nematode parasites of cattle: a global issue? *Trends Parasitol.* 27, 176-180.
- Tharaldsen, J., Helle, O., 1989. The effect of periparturient treatment with fenbendazole on the milk production of cows. *Acta Vet. Scand.* 30, 247-252.
- Vanderstichel, R., Dohoo, I., Sanchez, J., Sithole, F., Keefe, G., Stryhn, H., 2013. Predicting the effect of anthelmintic treatment on milk production of dairy cattle in Canada using an *Ostertagia ostertagi* ELISA from individual milk samples. *Prev. Vet. Med.* 111, 63-75.
- van Wyk, J.A., 2001. Refugia – overlooked as perhaps the most important factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 68, 55-67.
- Vercruyse, J., Dorny, P., Berghen, P., Geeraerts, J., 1986. Abomasal parasitism in dairy cows in Belgium. *Vet. Parasitol.* 22, 285-291.
- Vercruyse, J., Claerebout, E., 1997. Immunity development against *Ostertagia ostertagi* and other gastrointestinal nematodes in cattle. *Vet. Parasitol.* 72, 309-326.
- Zanton, G.I., Heinrichs, A.J., 2005. Meta-analysis to assess effect of prepubertal average daily gain of Holstein heifers on first-lactation production. *J. Dairy Sci.* 88, 3860-3867.

**Autres références**

Orard, M., 2014. Etude qualitative des pratiques des éleveurs de bovins laitiers en matière de gestion du parasitisme – Freins et motivations pour des traitements raisonnés. Rapport de stage, AgroSup Dijon.

**Chapitre 2. Effet sur la production laitière  
d'un traitement strongyicide administré à  
la rentrée en stabulation - Identification des  
indicateurs individuels et de troupeau  
associés à la réponse en lait post-traitement**

## **1. Résumé de l'article “Change in milk production after treatment against gastrointestinal nematodes according to grazing history, parasitological and production-based indicators in adult dairy cows”**

Pour pouvoir déterminer, en élevage, quelles vaches méritent d'être traitées sélectivement contre les strongles gastro-intestinaux (SGI), il faut tout d'abord évaluer si certains indicateurs, mesurés avant traitement, sont associés à l'augmentation de production laitière (PL) post-traitement. Ce [chapitre 2](#) s'intéresse à la réponse en lait suivant un traitement strongylicide d'automne, administré à la rentrée en stabulation. Cette première étude visait à (i) évaluer la réponse en lait globale à cette saison, (ii) identifier les individus contribuant à cette réponse en lait globale en examinant si des indicateurs caractérisant les vaches et leur troupeau sont des facteurs de variation de l'évolution de la PL après traitement.

Un essai clinique contrôlé et randomisé a été mené dans 20 troupeaux bovins laitiers de race Holstein, dans le nord-ouest de la France, aux automnes 2010 et 2011. Les principaux critères de recrutement étaient : un accès au pâturage avec intégration de l'herbe dans la ration (au moins au printemps), l'absence de traitement anthelminthique appliqué sur tout le troupeau de vaches adultes, et la présence dans l'élevage d'un dispositif d'enregistrement de la PL journalière (robot de traite ou compteur à lait avec système de sauvegarde des données). Dix troupeaux ont tout d'abord été visités du mois de novembre 2010 au mois de janvier 2011. Puis, d'octobre 2011 à décembre 2011, 5 de ces troupeaux ainsi que 10 nouveaux troupeaux ont été visités. Cet essai comprenait donc 25 visites dans 20 troupeaux différents, sur 2 automnes consécutifs.

Dans chaque troupeau, après appariement sur la base de la parité, du stade de lactation et du niveau de production, les vaches en lactation ont été aléatoirement affectées à un groupe traité (fenbendazole, Panacur® 10%) (623 vaches) ou à un groupe témoin (631 vaches). Le jour du traitement, chaque vache a fait l'objet d'un prélèvement sanguin et de fèces. Un prélèvement de lait de tank a également été effectué dans chaque troupeau. De plus, des informations relatives à l'historique de pâturage des vaches ont été collectées : les modalités de pâturage et de traitement anthelminthique des génisses ont été décrites pour chaque troupeau. Ces informations ont permis d'estimer le temps de contact effectif des génisses avec les larves infestantes de SGI avant le 1<sup>er</sup> vêlage (TCE, en mois). Enfin, la PL journalière de chaque vache a été enregistrée pendant les 2 semaines précédant la date du traitement et jusqu'à 10 semaines (automne 2010) ou 14 semaines (automne 2011) suivant cette date.

Chaque vache a ainsi pu être caractérisée par : **(1)** l'évolution de sa PL journalière, **(2)** des indicateurs zootechniques individuels (parité, stade de lactation au moment du traitement et niveau de

production), (3) des indicateurs parasitaires individuels (excrétion d'œufs de SGI dans les fèces, taux de pepsinogène sérique, niveau sérique d'anticorps anti-*Ostertagia* mesuré par ELISA et exprimé en ratio de densité optique (RDO)), (4) des indicateurs caractérisant le troupeau dans lequel elle évolue (niveau d'anticorps anti-*Ostertagia* dans le lait de tank (RDO lait de tank), pourcentage de coproscopies positives dans le troupeau et TCE).

1088 vaches (541 vaches traitées et 547 vaches témoins) ont été incluses dans l'analyse statistique. Pour étudier, au cours du temps, l'effet global du traitement strongylicide sur la PL moyennée sur la semaine, un 1<sup>er</sup> modèle linéaire mixte a été utilisé avec 3 effets aléatoires emboîtés (l'effet vache dans l'effet troupeau lui-même dans l'effet année). La variable à expliquer était la PL moyennée sur la semaine. Ce modèle contenait les variables explicatives suivantes : parité, stade de lactation, niveau de production et mois de production, et la variable d'intérêt, à savoir une variable combinée semaine-traitement. Puis, pour évaluer si la réponse en lait au cours du temps différait suivant les modalités des indicateurs à tester (caractérisant les vaches et leur troupeau), des interactions entre ces indicateurs et la variable combinée semaine-traitement ont été intégrées dans ce premier modèle. Si deux indicateurs étaient significativement associés, ils étaient testés dans deux modèles différents : autant de modèles que nécessaire ont donc été construits.

L'évolution de la PL des vaches traitées différait significativement de celle des vaches témoins ( $p < 0,0001$ ) mais l'effet global du traitement restait très modéré : +0,27 kg/vache/j en moyenne sur la période de suivi, avec un gain de PL maximal en semaine 6 post-traitement de +0,85 kg/vache/j. Plusieurs indicateurs sont apparus comme des facteurs de variation significatifs de la réponse en lait post-traitement. Tout d'abord, les vaches provenant de troupeau à TCE faible avaient une réponse en lait positive, alors que celles provenant de troupeau TCE élevé ( $\geq 8$  mois) ne montraient pas d'augmentation de la PL ( $p < 0,0001$ ). Les vaches des troupeaux où le % de coproscopies positives était  $> 22,6\%$  (valeur médiane) répondaient mieux au traitement que celles des troupeaux où ce pourcentage était moindre ( $p = 0,002$ ). Le RDO lait de tank n'était pas significativement associé à la réponse en lait, mais les vaches provenant de troupeaux à RDO lait de tank  $\geq 0,74$  (valeur médiane) avaient tendance à répondre mieux au traitement ( $p = 0,12$ ). Ensuite, à l'échelle individuelle, les vaches primipares, celles étant à moins de 100 jours de lactation au moment du traitement, et celles à RDO individuel sérique bas ( $\leq 0,38$ ) avaient une réponse en lait meilleure que les vaches multipares, celles à plus de 100 jours de lactation, et celles à RDO plus élevé, respectivement ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  et  $p = 0,005$  respectivement pour ces 3 interactions). Le résultat coproscopique individuel (positif versus négatif) n'était pas un facteur de variation de la réponse en lait. Le niveau de production et le taux de pepsinogène sérique étaient significativement associés à l'évolution de la PL après traitement mais ne permettaient pas de distinguer clairement une catégorie de vaches répondant mieux qu'une autre.

La description de la cinétique de la réponse en lait sur la base de l'évolution de la PL après traitement, semaine par semaine, est un résultat nouveau. Cette réponse en lait est variable d'un troupeau à un autre et d'une vache à une autre, ce qui indique que les traitements anthelminthiques appliqués à tous les troupeaux et à la totalité des vaches dans le troupeau ne sont pas appropriés. Ceci confirme la nécessité d'élaborer des stratégies de traitement sélectif basées sur des indicateurs significativement associés à la réponse en lait. Pour cela, le TCE, reflet du développement de l'immunité vis-à-vis des SGI, est apparu comme un indicateur de troupeau prometteur et original, soulignant l'importance de la prise en compte de l'historique de pâturage des vaches pour évaluer l'intérêt d'un traitement strongylicide. A l'échelle individuelle, la parité et le stade de lactation au moment du traitement pourraient être des critères permettant d'identifier les vaches à traiter car ce sont des indicateurs directement accessibles à l'éleveur. En élevage, l'idéal serait de pouvoir sélectionner les vaches à traiter le plus précisément possible. En cumulant plusieurs informations, une combinaison d'indicateurs pourrait être intéressante pour cela.

## **2. Résumé de l'annexe au chapitre 2**

Une première approche a donc consisté à combiner, à l'échelle troupeau, le TCE et le RDO lait de tank ([annexe au chapitre 2](#)). Par stratification, nous nous sommes intéressés à la sous-population de vaches appartenant à des troupeaux à RDO lait de tank  $\geq 0,74$  (643 vaches dans 14 troupeaux), et à la sous-population de vaches provenant de troupeaux à RDO lait de tank  $< 0,74$  (445 VL dans 11 troupeaux). Dans chacune de ces deux sous-populations, nous avons évalué comment le TCE influait sur la réponse en lait. Le TCE n'était pas associé à la réponse en lait chez les vaches provenant de troupeaux à RDO lait de tank  $< 0,74$  ( $p=0,7$ ), alors que la réponse en lait variait en fonction du TCE chez les vaches des troupeaux à RDO lait de tank  $\geq 0,74$  ( $p<0,0001$ ). Ainsi, les vaches provenant de troupeau à RDO lait de tank élevé et TCE faible avaient une réponse en lait meilleure que les vaches provenant de troupeaux uniquement caractérisés par un TCE faible, ou de troupeaux uniquement caractérisés par un RDO lait de tank  $\geq 0,74$ . Le TCE serait donc un facteur de variation de la réponse en lait d'autant plus discriminant que le RDO lait de tank est élevé.

Pour poursuivre l'évaluation de la valeur ajoutée des combinaisons d'indicateurs par rapport aux indicateurs pris en compte seuls, une seconde approche a été développée dans le [chapitre 3](#), et a été complétée d'une estimation de la valeur informative de ces combinaisons pour reconnaître les vaches répondantes au traitement strongylicide.

### **3. Article “Change in milk production after treatment against gastrointestinal nematodes according to grazing history, parasitological and production-based indicators in adult dairy cows”**

N. Ravinet<sup>1,2,3\*</sup>, N. Bareille<sup>2,3</sup>, A. Lehebel<sup>3,2</sup>, A. Ponnau<sup>2</sup>, C. Chartier<sup>2,3</sup>, A. Chauvin<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>IDELE, French Livestock Institute, UMT Cattle Herd Health Management, CS 40706, F-44307 Nantes, France

<sup>2</sup>LUNAM Université, Oniris, Nantes-Atlantic College of Veterinary Medicine and Food sciences and Engineering, UMR BioEpaR, CS 40706, F-44307 Nantes, France

<sup>3</sup>INRA, UMR1300 Biology, Epidemiology and Risk Analysis in animal health, CS 40706, F-44307 Nantes, France

*Veterinary Parasitology* 201 (2014) 95-109, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.12.031>

#### **3.1 Abstract**

To investigate future tools for targeted selective treatment against gastrointestinal nematodes (GIN) in adult dairy cows, we evaluated herd and individual cow factors associated with the post-treatment milk production (MP) response over time. A field trial involving 20 pasturing dairy herds in Western France was conducted in autumn 2010 and autumn 2011. In each herd, lactating cows were randomly allocated to a treatment group (fenbendazole) (623 cows), or a control group (631 cows). Daily cow MP was recorded from 2 weeks before until 10 to 14 weeks after treatment. Individual serum anti-*Ostertagia* antibody levels (expressed as ODR), pepsinogen levels, faecal egg count (FEC), and bulk tank milk ODR were measured at the time of treatment. Moreover, in each herd, information regarding heifers' grazing and treatment history was collected to assess the Time of Effective Contact (TEC, expressed in months) with GIN infective larvae before the first calving. TEC was expected to reflect the development of immunity against GIN, and TEC = 8 months was a cautious threshold over which the resistance to re-infection was expected to be established. Daily MP averaged by week were analyzed using linear mixed models with three nested random effects (cow within herd and herd within year). The overall treatment effect was significant but slight (maximum=+0.85 Kg/d on week 6 after treatment), and the evolution of treated cows' MP differed significantly according to several factors. At the herd level, cows from low-TEC herds responded better than cows from high-TEC ( $\geq 8$  months) herds; cows from herds in which the percentage of positive FEC was  $>22.6\%$  (median value) responded better than those from herds where it was lower. At the individual cow level, primiparous cows, cows with days in milk (DIM)  $< \text{ or } = 100$  at the time of treatment, and cows with low individual

ODR ( $<$  or  $=0.38$ ) responded better than multiparous cows, cows with DIM $>100$ , and cows with higher ODR respectively.

These results highlight the variability of the treatment response, suggesting that whole herd anthelmintic treatment are not always appropriate, and propose promising key criteria for targeted selective treatment for GIN in dairy cows. Particularly, the TEC is an original criterion which lends support for a simultaneous on-farm qualitative analysis of grazing management factors.

**Keywords:** dairy cow, gastrointestinal nematodes, anthelmintic treatment, milk production, targeted selective treatment, grazing history

### 3.2 Introduction

The prevalence of gastrointestinal nematodes (GIN) infection can be high in pasturing adult dairy cows. In abattoir surveys carried out in Belgium, in the Netherlands and in France, worms were found in 91%, 96% and 84% of the abomasa examined, respectively, *Ostertagia ostertagi* being the most frequently recovered species (Agneessens et al., 2000, Borgsteede et al., 2000, Chartier et al., 2013). Although this infection is considered to be subclinical in most adult cattle, it can induce a decrease in milk production (MP) and could be responsible for chronic and insidious economic losses in adult dairy cows (Gross et al., 1999, Sanchez et al., 2004a, Charlier et al., 2009). Whole-herd anthelmintic treatments have often been proposed as control measures, due to their relatively low cost, ease of use and lack of effective alternative options. However, this blanket application of chemical treatments shows serious potential drawbacks. (i) It could exercise a heavy selection pressure leading to possible emergence and diffusion of anthelmintic resistance, particularly when persistent activity pour-on products are used (Sutherland and Leathwick, 2011, Demeler et al., 2009). (ii) It can leave unwanted residues harmful for the environment (Lumaret et al., 2012). (iii) It can also negatively impact the image of vets and farmers, especially with the increasing societal demand for circumspect use of drugs. A reduction in the use of anthelmintics is therefore needed.

The distribution of parasites in adult dairy cows is overdispersed: a majority of cows has a low parasitic burden due to their resistant status to new infection, whereas some cows have a parasitic burden supposed to be high enough to negatively impact MP (Agneessens et al., 2000, Borgsteede et al., 2000). Thus, at the individual cow level, we can hypothesize that the impairment of MP is variable. Moreover, at herd level, a between-herd variability of this negative impact on MP has been also reported (O'Farrell et al., 1986, Ploeger et al., 1989, 1990, Mason et al., 2012). Consequently, we need indicators to discriminate herds and cows within herds that would benefit from a targeted selective treatment.

Several studies have focused on the relationships between parasitological indicators and MP response to anthelmintic treatment. The value of the anti *O. ostertagi* antibody level (in serum or milk) to predict MP response has been widely examined, with inconclusive results. At the individual cow level, several studies have suggested that a beneficial treatment response can be expected for cows with high milk *O. ostertagi* antibody levels (Sanchez et al., 2002, Sanchez et al., 2005, Vanderstichel et al., 2013). However, Charlier et al. (2010) highlighted that the value of this parasitological indicator remains equivocal to predict individual MP response. At the herd level, the mean herd serum *O. ostertagi* antibody titre and the bulk tank milk (BTM) *O. ostertagi* antibody level were found to be potentially good predictors of the MP response (Ploeger et al. 1989, Kloosterman et al., 1996, Sithole et al., 2005, Charlier et al., 2007); but these results, depending on studies, were either not confirmed (Ploeger et al., 1990), or lacked statistical significance (Kloosterman et al., 1996, Sithole et al., 2005), or were not fully consistent (Charlier et al., 2007). The values of faecal egg counts (Michel et al., 1982, O'Farell et al., 1986, Sithole et al., 2005) and serum pepsinogen concentrations (O'Farell et al., 1986, Ploeger et al., 1989, Ploeger et al., 1990) were only investigated at the herd level and were not related to the treatment response. Among herd level indicators, the duration of contact with GIN larvae before the first calving (grazing history), reflecting at least in part the resistance to reinfection (Vercruyse and Claerebout, 1997), has never been studied regarding its relation with treatment response. However, we can assume that it could contribute to explain the variability of the effect of anthelmintic treatment on MP.

Production-based indicators have also been investigated for their impact on MP response to anthelmintic treatment. Parity was reported to be related to the treatment response by Charlier et al. (2010) and Mc Pherson et al. (2001), with a better response for multiparous cows, whereas in other studies parity did not influence the MP response (Mason et al., 2012, Ploeger et al., 1990, Michel et al., 1982, O'Farell et al., 1986). Similarly, production level was found to be positively and significantly linked to the treatment response in one study (Ploeger et al. 1989), but did not interact with treatment in other studies (Ploeger et al. 1990, Mason et al., 2012). Finally, it was suggested that a positive MP response only occurred when the treatment was performed in the first half of lactation (Charlier et al., 2010), or that cattle responded maximally to treatment during mid lactation (Mason et al., 2012).

When studying relationships between indicators and MP response to anthelmintic treatment, different approaches have been used (Ploeger et al., 1989, 1990, Charlier et al., 2007, Vanderstichel et al., 2013). However, there is no study in which grazing history, individual cow production-based indicators as well as individual and herd-level parasitological indicators have been examined all together in the same sample.

The objectives of this study were, in adult pasturing dairy cows, (1) to assess the effect of an anthelmintic treatment on MP over time, (2) to identify factors associated with the treatment response at both the herd and individual cow level, by investigating, on the same sample, the relationships between treatment response and grazing history, production-based as well as parasitological indicators. The factors identified could then be candidate indicators for targeted selective treatment against GIN.

### **3.3 Materials and methods**

#### *3.3.1 Farms and animals*

The study sample was a convenience sample, constructed thanks to a network of contacts between the Nantes-Atlantic College of Veterinary Medicine and Food Sciences and Engineering (Oniris), veterinarians and farmer organizations. The major herd recruitment criteria were the breed (Holstein), an access to pasture during a large grazing season (at least 4 months on pasture with a use of grass in the diet), the absence of anthelmintic treatment on adult dairy cows, and a daily recording of milk production (automatic milking system, or milking parlor with milk meters). In each farm, the majority of the lactating cows were included in the study provided that they were planned to be milked for at least 4 weeks after treatment and in apparent good health at the time of treatment.

Ten dairy herds in the North-West of France were visited from November 2010 until January 2011. The following autumn, from October 2011 until December 2011, 5 of these herds plus 10 new herds were visited. This field trial was thus conducted twice, including 25 visits in 20 different herds in total.

The visits took place during the housing period. When limited access to pasture was still possible, we ensured that grass represented less than 5% of cows total dry matter intake.

#### *3.3.2 Anthelmintic treatment*

In each herd, lactating cows were randomly allocated to a treatment group and a control group. In order to have comparable groups for milk production, cows were previously matched on three criteria: they were stratified first by parity (first, second, third and more), then by days in milk (DIM) classes (less than 35 DIM, 35 to 100 DIM, 100 to 200 DIM, and more than 200 DIM), and then ranked and paired by ascending expected production level (last test-day milk yield). Then, cows of each pair were assigned to either the treatment group or the control group using a random number table.

Fenbendazole (Panacur® 10%) was chosen as the anthelmintic treatment because of its narrow spectrum against nematodes, its oral administration and zero-withdrawal time for milk in France. In each herd, cows belonging to the treatment group were all treated on the day of visit with a single dose: 60 mL, which is the dose for 800 kg body weight (7.5 mg/Kg). The treatment was applied by

one of the study operators or by the farmer. This administration was always under the control of another operator: if the dose was not well swallowed, the operator required that a new half-dose or a full dose be administered.

### *3.3.3 Samples and laboratory analysis*

On the day of treatment, individual blood and faecal samples were taken once from all treated cows and control cows, and a BTM sample was collected. Samples were kept on ice during transport. Then, blood samples and milk samples were centrifuged, fat was skimmed off for milk samples, and milk and sera were frozen and stored at -20°C until analysis.

For ELISA testing, milk samples were tested undiluted whereas sera were diluted at 1/160 (Charlier, personal communication). Individual anti-*Ostertagia* serum antibody levels, and bulk tank milk anti-*Ostertagia* antibody levels were determined, following the kit procedure, with an ELISA technique using the commercially available SVANOVIR® *O. ostertagi*-Ab ELISA kit (Svanova Biotech, Uppsala, Sweden), which is based on a crude adult worm capture antigen. Results were expressed as an optical density ratio (ODR) using the following formula:  $ODR = (OD_{\text{test sample}} - OD_{\text{negative control}}) / (OD_{\text{positive control}} - OD_{\text{negative control}})$ , where OD is the optical density.

Individual serum pepsinogen levels were determined following the simplified method described by Kerboeuf et al. (2002). Results were expressed in milli-Units of tyrosine (mUTyr).

Individual faecal egg counts (FEC) per 5g of feces were determined using the modified Wisconsin Sugar Centrifugal flotation method (Bliss and Kvasnicka, 1997).

### *3.3.4 Indicators characterizing cows and herds*

Each cow was characterized by 3 production-based indicators: parity, DIM at the time of treatment (DIMt), and production level. To assess the latter, for each multiparous cow included in this study, all test-day milk yields of the previous lactation collected as part of the milk-recording scheme were obtained, and the 305-days milk production was estimated by the Test Interval method (TIM) (ICAR, 2012) and adjusted for parity. For primiparous cows, the production level was estimated by the maximal test-day milk yield over the first 80 days of the current lactation.

Each cow was also characterized by 3 parasitological indicators: FEC, serum *O. ostertagi* ODR, and serum pepsinogen level.

Each herd was characterized by 2 parasitological indicators: *O. ostertagi* BTM ODR and percentage of positive FEC. Each herd was also characterized by the duration of contact with GIN infective larvae before the first calving. This last indicator was assessed by collecting, in each herd, information regarding heifers' grazing management with a standardized questionnaire including: the number of

grazing seasons before the first calving (1 or 2), dates of turn out and dates of housing (duration of grazing seasons), dates and type of anthelmintic treatment(s) (persistent or not), duration of drought periods, duration of high supplementation period (herbage too scarce to cover entirely heifers' nutritional requirements). The Time of Effective Contact (TEC, expressed in months) with GIN larvae before the first calving was then calculated, for each herd, as follows:  $TEC = \text{duration of grazing season} - [\text{duration of persistency of anthelmintic treatments} + \text{duration of drought and high supplementation periods}]$ . When heifers grazed two seasons before the first calving, one TEC was calculated for each grazing season and both were added to give the final value. As heifers were born all over the year, date of turn-out was not necessarily the same for all heifers within a herd. As a result the duration of the first grazing season could be variable within a herd. The duration of the second grazing, before entering the adult herd, could also vary from one heifer to another according to its date of first calving. Therefore, TEC at the first calving could be variable within a herd. Several TECs were calculated in each herd according to different scenarios related to the pattern of dates of birth and age at calving. In each herd a minimal TEC ( $TEC_{\min}$ ) and a maximal TEC ( $TEC_{\max}$ ) were drawn from these different scenarios

### *3.3.5 Daily milk production data*

Daily individual cow milk production data were recorded from 14 days before treatment until 60 days after treatment in 2010, and until 100 days after treatment in 2011. This daily milk production was highly variable in herds using an automatic milking system, due to an irregular frequentation of the automatic milking system. Therefore daily milk productions were averaged by week. In order to have only one reference point before treatment, we calculated the average daily MP over the period of 14 days before treatment.

### *3.3.6 Statistical analysis*

#### *•Coding and classification of variables*

Raw data were entered into an Access database (Microsoft Corp., Redmond, WA). They were then transferred into SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) to build the variables of interest and carry out statistical analyses.

The daily MPs averaged by week were considered as repeated measures through time (week after week). The treatment was coded differently depending on the week, and on whether the cow was treated or untreated, thanks to the creation of a categorical variable “week-trt” divided into 17 categories: “week-trt” took the values -1 (before treatment period), and 0, 1, 2, ... to 14 (after treatment period, week 0 being the week of treatment) for a treated cow, and only took the value 99 whatever the week for an untreated cow.

The 3 production-based indicators were categorized as follows: parity in 3 classes (1, 2, 3 or greater), DIM at the time of treatment (DIMt) in 3 classes (DIMt $\leq$ 100, 100<DIMt $\leq$ 200, DIMt>200 days), and production level in 3 classes (low, moderate and high) according to the terciles of each within-herd distribution of the previous 305-days milk production for multiparous cows, and of maximal test-day milk yield over the first 80 days of the current lactation for primiparous cows. Thus, each cow was considered as a high, moderate or low producing animal in its herd.

The 3 individual parasitological indicators were categorized as follows: FEC in 2 classes (positive FEC and negative FEC, i.e. < 0.2 epg), serum *O. ostertagi* ODR in 3 classes according to the terciles of the between-herd distribution (ODR $\leq$ 0.38, 0.38<ODR $\leq$ 0.62, ODR>0.62), and serum pepsinogen level (pep) in 3 classes according to the terciles of the between-herd distribution (pep $\leq$ 952 mUTyr, 952 mUTyr < pep $\leq$ 1402 mUTyr, pep>1402 mUTyr).

The 3 herd-level parasitological indicators were categorized as follows: the *O. ostertagi* BTM ODR and the percentage of positive FEC were both classified in 2 classes according to the medians of the distributions: BTM ODR<0.74, or  $\geq$ 0.74, and % positive FEC  $\leq$  22.6%, or > 22.6%, respectively. Two classes were defined for the TEC with GIN larvae at the first calving: high-TEC herds when TECmin  $\geq$  8 months, and low-TEC herds otherwise. TECmin  $\geq$  8 months was a cautious threshold over which the resistance to re-infection was expected to be established.

For each indicator, the proportion of treated cows and control cows in each category was compared using Chi-square tests (level of significance set at  $p\leq 0.05$ ).

•*Assessment of the overall treatment effect over time*

In a first step, the overall effect of treatment on daily MP averaged by week over time was studied using a first linear mixed model (model 0), with three nested random effects (cow within herd and herd within year). Daily MP averaged by week expressed in Kg per day was the outcome variable. It was normally distributed (14023 observations, mean = 29.53 Kg, sd = 8.87 Kg). This model 0 included the following independent variables: week-trt (variable of interest, reference = 99), parity (1, 2, 3 or greater), days in milk (DIM) (expressed as week in milk: 1 to 52, and 52 or greater), production level (low, moderate and high), month of milk production (October to March), and a two way interaction between parity and DIM.

This model 0 was of the following form:

$$(\text{Daily MP averaged by week})_{wijk} = \mu + \sum \beta_{wijk} X_{wijk} + \sum \beta_{ijk} X_{ijk} + u_k + v_{jk} + \omega_{ijk} + \varepsilon_{wijk}$$

with

$$u_k \sim N(0, \sigma_u^2), v_{jk} \sim N(0, \sigma_v^2), \omega_{ijk} \sim N(0, \sigma_\omega^2)$$

$$\varepsilon_{wijk} = [\varepsilon_{1ijk}, \varepsilon_{2ijk}, \dots, \varepsilon_{14ijk}] \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$$

where  $(\text{Daily MP averaged by week})_{wijk}$  = MP for cow  $i$  in farm  $j$ , on year  $k$ , on week  $w$ ,  $\mu$  = average MP after adjusting for covariates,  $\beta_{wijk}$  = coefficients for  $X_{wijk}$ ,  $X_{wijk}$  = variables varying between daily MP averaged by week (DIM, week-trt, month of milk production, and DIM\*parity),  $\beta_{ijk}$  = coefficients for  $X_{ijk}$ ,  $X_{ijk}$  = variables varying between cows (parity, production level),  $u_k$  = year random effect,  $v_{jk}$  = farm random effect nested into year,  $\omega_{ijk}$  = cow random effect nested into herd,  $\varepsilon_{wijk}$  = residual at week  $w$ . The random effects  $u_k$ ,  $v_{jk}$ ,  $\omega_{ijk}$  and the residual  $\varepsilon_{wijk}$  were assumed to be normally distributed with mean 0 and variance  $\sigma_u^2$ ,  $\sigma_v^2$ ,  $\sigma_\omega^2$  and  $\sigma_\varepsilon^2$  respectively.

Residuals and predicted values were plotted to evaluate their heteroscedasticity and their normality.

• *Individual or herd-level indicators and milk production response after anthelmintic treatment*

In a second step, the relationships between the treatment response and the nine categorical indicators characterizing the herds and the cows were evaluated. Following the stepwise approach described just below, different multilevel linear mixed models were constructed, including the same independent variables as the model 0, and in addition all the indicators of interest in interaction with week-trt.

Firstly, we assessed the variability of the treatment response according to easy-to-use herd or individual-level indicators: operational indicators that are either directly accessible to the farmer (parity, DIMt, production level), or with low additional cost for sample and laboratory analysis (*O. ostertagi* BTM ODR and TEC with GIN larvae), or related to the possibility of sampling a part of the herd (percentage of positive FEC). These easy-to-use individual and herd-level indicators were put all together in a same model in interaction with week-trt, after examination of all biologically plausible two-by-two associations (Chi-square tests, level of significance set at  $p \leq 0.05$ ).

Secondly, we aimed to assess the additive value of the three individual parasitological indicators which are used for the diagnosis of GIN infections in ruminants (FEC, serum pepsinogen level and serum *O. ostertagi* ODR). We could suspect here potential associations between (i) individual parasitological indicators and herd level parasitological indicators, (ii) individual parasitological indicators and individual production-based indicators, (iii) individual parasitological indicators (one related to another). Thus, two-by-two associations were examined using Chi-square tests or mean

comparison tests (level of significance set at  $p \leq 0.05$ ). According to the significant associations found, as many models as necessary were constructed.

The fixed effect structure of each model used was determined by backward elimination procedure, starting with interaction terms.

For each model constructed, residuals and predicted values were plotted to evaluate their heteroscedasticity and their normality.

• *Calculation on the estimates for the assessment of the milk production gain*

After this two-step modeling approach, we calculated the treated cows' MP gain. The statistical models estimated the mean weekly MP of treated and control cows, for the whole population (model 0), and within each category of the investigated indicators (models with two way interactions terms between week-trt and indicators). Each week, the treated cows' MP gain resulted from the following calculation: if  $D_{-1}$  is the difference of the estimated daily MP averaged by week between future treated cows and control cows before treatment in week<sub>-1</sub>, and  $D_i$  is this difference after treatment in week<sub>i</sub>, then  $G_i$  is the estimated treated cows' MP gain in week<sub>i</sub> with  $G_i = D_i - D_{-1}$ . Thus, the initial difference of MP between treated cows and control cows is taken into account each week to calculate the gain of MP ( $G_i$ ). Indeed, despite the randomization of treatment, the average MP of the treated and control groups before treatment could be different. Consequently, to assess thoroughly the treated cows' MP gain, we had to take into account this initial gap between treated cows and control cows.

The average treated cows' MP gain for the whole period of follow up was the arithmetic mean of the  $G_i$ s (calculated only for the overall treatment effect).

To test each week if  $G_i$ s were significantly different from zero, we used student tests with adjusted p-values for multiple testing. Similarly, to investigate, each week, the statistical significance of the differences between  $G_i$ s in each category of indicators put in interaction with week-trt, we used contrasts with adjusted p-values for multiple testing.

## **3.4 Results**

### *3.4.1 Description of the study sample*

1254 cows from 20 different herds were initially included in the study (511 cows in 2010 and 743 cows in 2011). There were 26 to 109 cows included per herd (average: 50 cows). Compared to the average number of lactating cows in each herd, the percentage of cows included in the study ranged from 63% to 98%. Fifteen herds were equipped with an automatic milking system, 5 with a milking parlor with milk meters. Nineteen herds had an access to pasture lasting from 6.5 months until 10

months. Only one herd had a shorter access to pasture of 2.2 months. Among the 9 herds with the largest % of grass in the diet in spring ( $\geq 60\%$ ), 7 herds were equipped with an automatic milking system. General information regarding grazing system of dairy cows of our sample is provided in **Table 2.1**. Moreover, details related to heifers' grazing practices are provided in **Table 2.2**. Anthelmintic treatments of first season grazing calves were applied as follows: in 10 herds, they were treated at housing, in 7 herds they were treated in spring or summer with an endectocide or a benzimidazole, in 2 herds they were not treated, and in 1 herd heifers did not graze before the first calving (and thus were not treated). Second season grazing heifers were treated at housing in 4 herds, in spring or in summer with an endectocide or a benzimidazole in 6 herds, or not treated in 10 herds.

623 cows were treated while 631 cows remained untreated. The time between housing and anthelmintic treatment was on average 17 days.

In two herds, a few cows could sometimes be treated by the farmer. Then, these cows could be included only if after the "farmer treatment" they had been exposed to re-infection for at least three months before our experimental treatment.

166 cows were excluded because of: absence of recorded daily milk production data (for 109 cows, daily MP data had not been correctly recorded on farm), illness or death during the study period (9 cows), administration of an anthelmintic treatment by the farmer (26 cows exposed to re-infection for less than three months before the experimental treatment), impossibility of estimating the production level (necessary data not recovered from the milk-recording scheme) (20 cows), mistake in the identification of the blood samples (2 cows).

1088 cows were finally included for the statistical analysis regarding (i) the assessment of the global treatment response and (ii) the variations of the treatment response according to individual production-based indicators, parasitological herd-level indicators and TEC: 541 treated cows and 547 control cows, 421 cows for 2010, 667 cows for 2011, and 109 present in 2010 and 2011. Few individual parasitological results were lacking and led to the exclusion of 11 cows for the statistical analysis regarding the variations of the treatment response according to the individual parasitological indicators, which was thus carried out on 1077 cows.

After treatment, during the follow up, the number of cows decreased each week because cows could be dried off or culled. Moreover, as cows included in 2010 were followed for 9 weeks after treatment (0 to 8) *versus* 15 weeks (0 to 14) in 2011, from week<sub>9</sub> only cows included in 2011 remained in the data set. As a result, the decrease was from 1088 cows on week<sub>0</sub> until 980 cows on week<sub>8</sub>, and from 623 cows on week<sub>9</sub> until 564 cows on week<sub>14</sub>.

The final dataset is described in **table 2.3**. For each indicator, there was no difference in the proportion of treated cows between categories (Chi-square test,  $p > 0.05$ ).

**Table 2-1:** Description of grazing management practices of the adult cows in the 20 herds included in the field trial

	Minimum	Q1	Median	Mean (std)	Q3	Maximum
Months on pasture	2.2	7.3	8.2	7.8 (1.4)	8.6	10
Average number of lactating cows per herd	37	47	55	57 (17)	67	120
Number of grazing plots per herd	1	3	5	5.5 (3)	7	14
Size of grazing plots (ha)	0.4	1	1.5	2.4 (1.95)	3	10
Stocking rate per plots (number of cows/ha) (number of grazing days at this stocking rate)	7.2 (10 grazing days)	22.5 (5 grazing days)	31.3 (3 grazing days)	36 (20.5) (4.7 grazing days)	50 (1 grazing day)	100 (0.5 grazing day)
% grass in the diet <sup>1</sup>	10%	50%	55%	56% (18.6%)	70%	80%
Hours per day on pasture <sup>1,2</sup>	3	9	17	15.8 (8.2)	24	24

<sup>1</sup>two data not available

<sup>2</sup>in herds where the barn is always open (access to the automatic milking system, or access to feed in the trough), cows freely move from the barn to the pasture. The information given here is thus the duration of free access to pasture per day.

**Table 2-2:** Description of grazing management practices of the heifers in the 20 herds included in the field trial

	Minimum	Q1	Median	Mean (std)	Q3	Maximum
Duration of the FGS <sup>1</sup> (months)	0	4.5	6	5.6 (2.4)	7.5	8.5
Duration of drought and high supplementation periods during the FGS (months)	0	0.75	2	1.9 (1.4)	2.75	5.5
Duration of the SGS <sup>2</sup> (months)	0	2	6.5	5.2 (3.2)	8	10
Duration of drought and high supplementation periods during the SGS (months)	0	0	1	1.3 (1.3)	2	5.5
TECmin <sup>3</sup> (months)	0	3.75	6.75	5.9 (3.4)	7.25	12
TECmax <sup>3</sup> (months)	0	6.5	10	9.2 (4)	12.25	15

<sup>1</sup>FGS = First grazing Season, the duration of the FGS can be variable from one herd to another and within a herd according to date of birth and age at the first turn-out.

<sup>2</sup>SGS = Second grazing Season, the duration of the SGS can be variable from one herd to another and within a herd according to the date of first calving

<sup>3</sup>TEC = Time of Effective Contact with GIN larvae before the first calving. A minimal TEC (TEC<sub>min</sub>) and a maximal TEC (TEC<sub>max</sub>) were calculated in each herd according to the pattern of date of birth and the age at first calving.

**Table 2-3:** Description of the dataset (1088 cows), distribution of the variables, classification and number of treated cows and control cows per classes of each indicator

Indicators	Variables	Minimum	Maximum	Mean ( <i>std</i> )	Median	Classes' thresholds and number of cows per classes			
						Treated cows	Control cows	Total	
<b>Individual production-based indicators</b>	Parity	1	8	2.1 (1.2)	2.0	1	204	206	410
						2	165	173	338
						3 and greater	172	168	340
	Days in milk at the time of treatment (DIMt) (days)	1	513	182 (136)	154	DIMt≤100	180	182	362
						100<DIMt≤200	166	154	320
						DIMt>200	195	211	406
	Production level (kg) (multiparous cows) <sup>1</sup>	5893	15507	10710 (1693)	10682	Low <sup>3</sup>	107	122	229
						Moderate <sup>3</sup>	121	106	227
						High <sup>3</sup>	109	113	222
	Production level (kg) (primiparous cows) <sup>2</sup>	15.9	48.5	31.6 (5.5)	31.6	Low <sup>3</sup>	79	68	147
Moderate <sup>3</sup>						70	65	135	
High <sup>3</sup>						55	73	128	
<b>Individual parasitological indicators</b>	Serum pepsinogen level (mUTyr)	185	4313	1291 (570)	1214	Pepsi≤952 <sup>4</sup>	161	166	327
						952<pepsi≤1402	179	175	354
						Pepsi>1402 <sup>4</sup>	193	203	396
	Serum <i>O. ostertagi</i> ODR	-0.16	1.35	0.51 (0.27)	0.51	ODR≤0.38 <sup>4</sup>	180	182	362
						0.38<ODR≤0.62	172	184	356
						ODR>0.62 <sup>4</sup>	181	178	359
FEC (eggs per 5g)	0	67	0.95 (4.2)	0	Positive FEC	122	133	255	
					Negative FEC	411	411	822	
<b>Herd-level parasitological indicators</b>	TEC <sup>5</sup> with GIN larvae before first calving (months)	0	15	7.9 (3.95)	8	High-TEC (TECmin≥8)	159	164	323 (7 herds)
						Low-TEC (otherwise)	382	383	765 (18 herds)
	<i>O. ostertagi</i> Bulk Tank Milk ODR	0.36	1.07	0.77 (0.19)	0.74	BTM ODR<0.74 <sup>6</sup>	222	223	445 (11 herds)
						BTM ODR≥0.74	319	324	643 (14 herds)
	% positive FEC in the herd	4.5	77.8	24.9 (16.8)	22.6%	%FEC+ ≤ 22.6 <sup>6</sup>	299	311	610 (13 herds)
						%FEC+ > 22.6	242	236	478 (12 herds)
<b>Milk production</b>	Daily MP averaged by week	3.70	61.36	29.53 (8.87)	28.74				

<sup>1</sup>305-days milk production of the previous lactation estimated by the Fleishman method and adjusted for parity

<sup>2</sup>maximal test-day milk yield over the first 80 days of the current lactation

<sup>3</sup>According to the terciles of the within-herd distribution (a cow is considered a high, moderate or low producing cow in its herd).

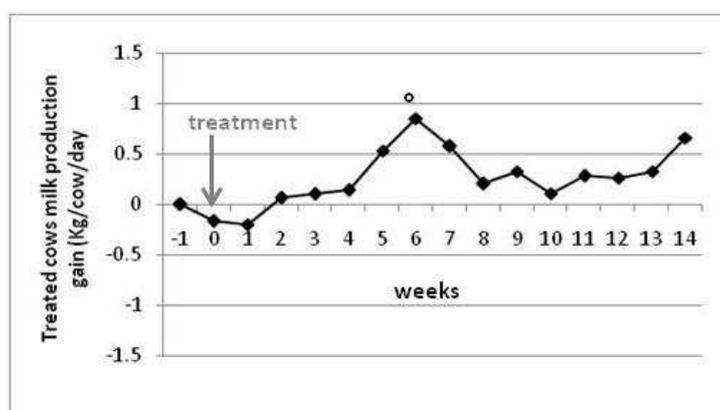
<sup>4</sup>terciles of the distribution (all cows)

<sup>5</sup>TEC = Time of Effective Contact with GIN infective larvae before the first calving

<sup>6</sup>median of the between-herd distribution

### 3.4.2 Overall milk production response after anthelmintic treatment over time

In model 0, all the usual factors associated with the variations of MP were significant, and the variable of interest week-trt was significant ( $p < 0.0001$ ). The overall evolution of the 541 treated cows' daily MP averaged by week was thus significantly different from the evolution of the 547 control cows' daily MP averaged by week. The evolution of the treated cows' MP gain ( $G_i$ s) over time is displayed on the **figure 2.1**. This overall treatment effect over time remained slight: the maximal MP gain is +0.85 Kg/cow/day in week<sub>6</sub> after treatment (**figure 2.1**), and the average MP gain is +0.27 Kg/cow/day for a 15-week period of follow-up.



**Figure 2-1:** Evolution of the treated cows' milk production gain ( $G_i$ s) over time in comparison with control cows (model 0,  $n=1088$  cows, 541 treated cows, 547 control cows) ( $week_0 =$  week of treatment, the first day of  $week_0$  is the day of treatment) ( $\bullet G_i$  significantly different from zero, adjusted  $p$ -value  $< 0.05$ )

### 3.4.3 Variations of milk production response after anthelmintic treatment

Three models were finally constructed to assess the variability of the treatment response, accounting for the associations found between indicators (**Table 2.4**)

**Table 2-4:** Description of the two-by-two associations between: **a)** the 6 categorized individual-level indicators, **b)** the 3 categorized herd-level indicators, **c)** the 3 individual-level parasitological indicators and the 3 herd-level parasitological indicators

<sup>a</sup>Chi-square tests (level of significance set at  $p \leq 0.05$ ). <sup>b</sup>Mean comparison tests (level of significance set at  $p \leq 0.05$ ). NS = not significant.

**Table 2-4a**

	parity	DIM at the time of treatment	Production level	FEC	Serum <i>Ostertagia</i> ODR	serum pepsinogen level
parity		NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>
DIM at the time of treatment			NS <sup>a</sup>	$p < 0.0001^a$ (1)	NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>
Production level				NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>
FEC					NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>
Serum <i>Ostertagia</i> ODR						$p = 0.008^a$ (2)

(1) Early lactation cows (DIM  $\leq 100$  days) have more often a positive FEC than cows with higher DIM (100 < DIM  $\leq 200$  days or DIM > 200 days)

(2) When the serum pepsinogen level is low, the serum *Ostertagia* ODR is most often low, and when the serum pepsinogen level is high, the serum *Ostertagia* ODR is most often high.

**Table 2- 4b**

	Bulk tank milk <i>Ostertagia</i> ODR	TEC	% positive FEC
Bulk tank milk <i>Ostertagia</i> ODR		NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>
TEC			NS <sup>a</sup>

**Table 2-4c**

	FEC	Herd-level parasitological indicators		
		Bulk tank milk <i>Ostertagia</i> ODR	TEC	% positive FEC
Individual-level parasitological indicators		$p = 0.002^a$ (1)	$p = 0.002^a$ (2)	$p < 0.0001^a$ (3)
	Serum <i>Ostertagia</i> ODR	$p < 0.0001^b$ (4)	$p < 0.0001^b$ (5)	NS <sup>b</sup>
	Serum pepsinogen level	$p < 0.0001^b$ (6)	$p = 0.002^b$ (7)	NS <sup>b</sup>

(1) Among cows from high-BTM ODR herds, 27% have a positive FEC, whereas among cows from low-BTM ODR herds, 19% have a positive FEC.

(2) Among cows from high-TEC herds, 30% have a positive FEC, whereas among cows from low-TEC herds, 21% have a positive FEC.

(3) Among cows from high-% positive FEC herds, 39% have a positive FEC, whereas among cows from low-% positive FEC herds, 12% have a positive FEC.

(4) Individual serum *Ostertagia* ODR is on average lower in low-BTM ODR herds than in high-BTM ODR herds (0.44 versus 0.56)

(5) Individual serum *Ostertagia* ODR is on average lower in low-TEC herds than in high-TEC herds (0.47 versus 0.61)

(6) Individual serum pepsinogen level is on average higher in low-BTM ODR herds than in high-BTM ODR herds (1374 versus 1233 mUTyr)

(7) Individual serum pepsinogen level is on average lower in low-TEC herds than in high-TEC herds (1266 versus 1348 mUTyr)

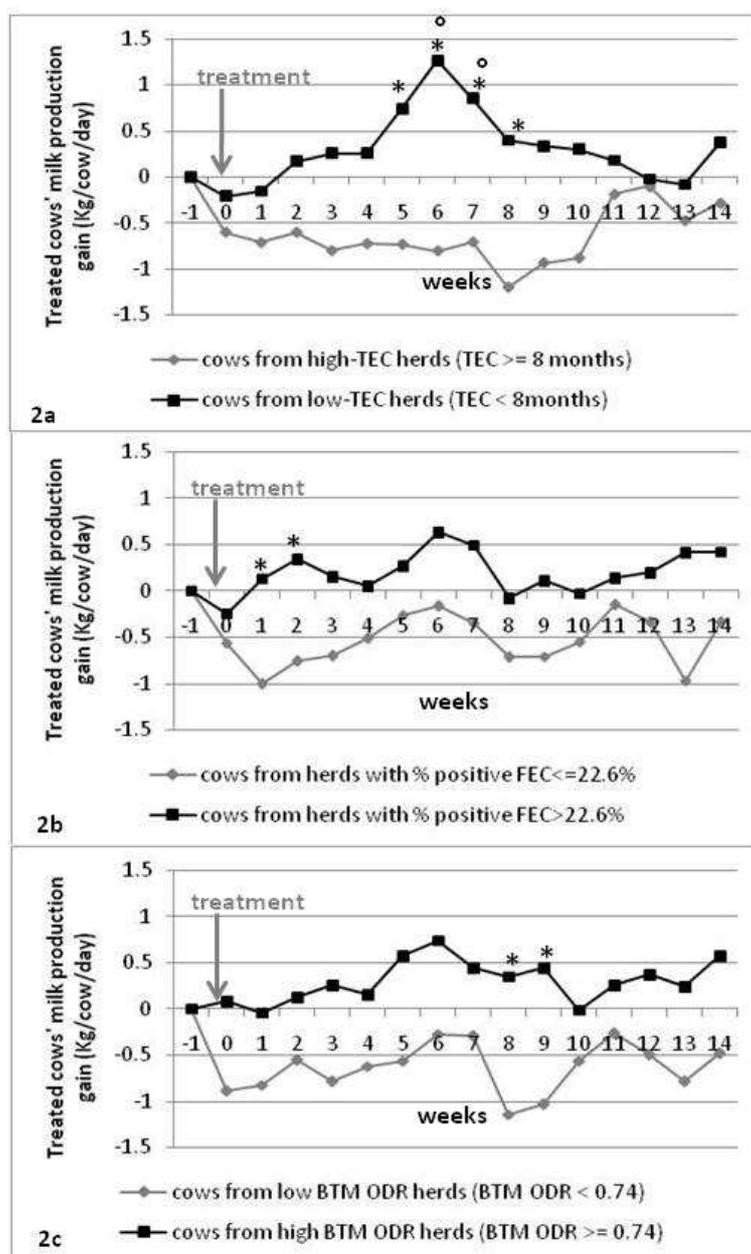
• *Variation of the treatment response according to easy-to-use indicators: grazing history (TEC), other herd-level indicators and individual cow level production-based indicators*

After examination of the two-by-two associations (**Table 2.4a, b**), model 1 included all together the TEC, the two other herd-level indicators (BTM ODR and % of positive FEC), and the three individual production-based indicators (parity, DIMt and production level) in interaction with week-trt. **Figures 2.2 and 2.3** display the evolution of the treated cows' MP gain (G<sub>s</sub>) over time according to the three herd level indicators, and to the three individual production-based indicators, respectively.

The interaction between TEC and week-trt was highly significant ( $p < 0.0001$ ), cows from low-TEC herds responding better to treatment than cows from high-TEC herds (**figure 2.2a**).

The interaction between % positive FEC and week-trt was also significant ( $p = 0.002$ ), cows from herds with % positive FEC > 22.6% showing a better treatment response than cows from herds with % positive FEC ≤ 22.6% (**figure 2.2b**).

The interaction between BTM ODR and week-trt was not significant ( $p = 0.12$ ), but cows from high-BTM ODR herds (BTM ODR ≥ 0.74) tended to respond better than cows from low-BTM ODR herds (BTM ODR < 0.74) (**figure 2.2c**).



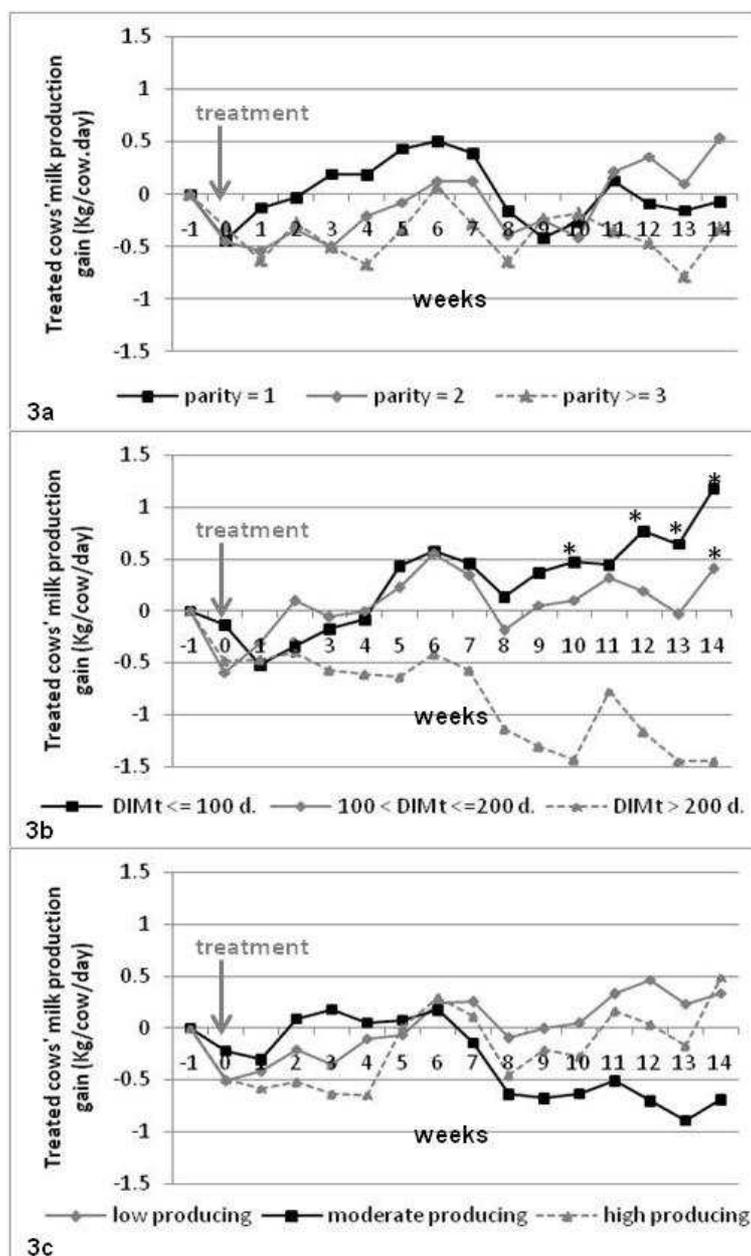
**Figure 2-2:** Evolution of the treated cows' MP gain ( $G_s$ ) over time in comparison with control cows according to the three herd level indicators (model 1,  $n=1088$  cows): **2a**) Time of Effective Contact (TEC) with GIN larvae before first calving, **2b**) % of positive FEC in the herd, **2c**) Bulk tank milk O. ostertagi ODR.

(\*  $G_s$  significantly different from zero, \* weeks during which  $G_s$  are significantly different, adjusted  $p$ -value < 0.05) (See table 1 for the number of treated and control cows in each category).

The evolution of treated cows' MP differed significantly according to parity (interaction between parity and week-trt:  $p < 0.0001$ ). The evolution of the treated cows' MP gain over time according to parity suggested that primiparous cows responded slightly better than multiparous cows until week<sub>8</sub> (figure 2.3a).

The interaction between DIMt and week-trt was significant ( $p < 0.0001$ ), cows with DIMt  $\leq 100$  days responding better to treatment than cows with higher DIMt (**figure 2.3b**).

Finally, although a significant interaction between production level and week-trt ( $p = 0.002$ ), indicating a different pattern of treatment response between high, moderate and low producing cows, we notice in **figure 2.3c** that there was no obvious trend towards a better treatment response pattern for one or two of these 3 categories.



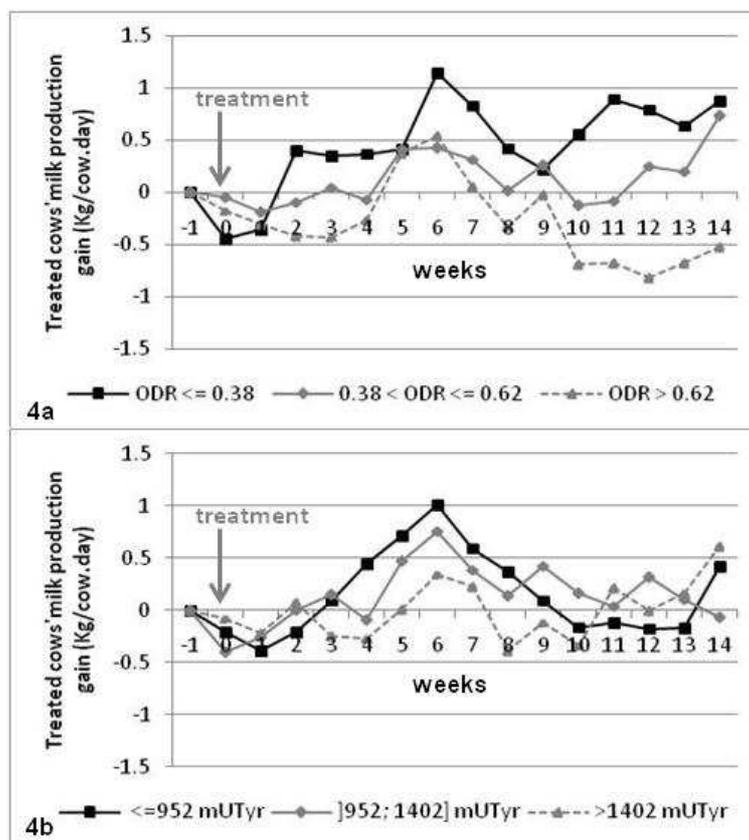
**Figure 2-3:** Evolution of the treated cows' MP gain ( $G_{iS}$ ) over time in comparison with control cows according to the three individual production-based indicators (model 1,  $n=1088$  cows): **3a**) Parity, **3b**) Days in milk at the time of treatment (DIMt), **3c**) Level of production.

(\* weeks during which  $G_{iS}$  of cows with  $DIMt \leq 100$  days or  $100 < DIMt \leq 200$  days are significantly different from  $G_{iS}$  of cows with  $DIMt > 200$  days, adjusted  $p$ -value  $< 0.05$ ). (See table 1 for the number of treated and control cows in each category).

•Variation of the treatment response according to individual cow level parasitological indicators

It was not possible to assess the additive value of the three individual cow level parasitological indicators in Model 1 as each one was associated with at least two of the three herd-level indicators (Table 2.4c). Particularly, TEC and individual serum ODR were significantly associated: individual serum *Ostertagia* ODR was on average lower in low-TEC herds than in high-TEC herds (0.47 versus 0.61,  $p < 0.0001$ ) (Table 2.4c), and 80% of low-ODR cows were cows from low-TEC herds (whereas only 58% of high-ODR cows came from low-TEC herds). Moreover, serum pepsinogen levels and individual *O. ostertagi* ODRs on the one hand, FEC and DIMt on the other hand, were associated (Table 2.4a). Therefore, they were not put in the same model and two other models had to be constructed: models 2 and 3. Model 2 initially included parity, production level, pepsinogen level and FEC in interaction with week-trt. Model 3 initially included parity, production level, individual ODR and FEC in interaction with week-trt. In models 2 and 3 the interaction between week-trt and FEC was not significant ( $p = 0.3$  and  $p = 0.4$  respectively), FEC was thus removed from these two models. FEC was not a factor associated with the treatment response at the individual cow level.

Figure 2.4 displays the evolution of the treated cows' MP gain ( $G_i$ s) over time according to the individual cow level parasitological indicators.



**Figure 2-4:** Evolution of the treated cows' MP gain over time in comparison with control cows according to the individual parasitological indicators (models 2 and 3, n=1077 cows): **4a)** Individual serum O. ostertagi ODR, **4b)** Individual serum pepsinogen level.

(See table 1 for the number of treated and control cows in each category).

The evolution of treated cows' MP differed significantly according to the three classes of individual ODR values (interaction term between individual ODR and week-trt in model 3:  $p=0.005$ ). The evolution of the treated cows' MP gain over time according to the 3 classes of individual ODRs suggested that low-ODR cows ( $ODR \leq 0.38$ ) responded better than cows with higher ODR ( $0.38 < ODR \leq 0.62$  and  $ODR > 0.62$ ) (figure 2.4a).

The interaction between pepsinogen level and week-trt was significant in model 2 ( $p < 0.0001$ ), indicating a different pattern of treatment response between cows with low ( $pep \leq 952$  mUTyr), moderate ( $952 < pep \leq 1402$  mUTyr) and high ( $pep > 1402$  mUTyr) serum pepsinogen levels. The evolution of the treated cows' MP gain over time according to the 3 classes of individual serum pepsinogen levels suggested a trend towards a better treatment response for low and moderate serum pepsinogen cows (figure 2.4b).

### **3.5 Discussion**

#### *3.5.1 Overall milk production response after anthelmintic treatment overtime*

This is the first study looking at the effect of anthelmintic treatment on milk production in the north-West of France, and reporting the pattern / kinetics of the global treatment response obtained from daily milk production data averaged by week.

The maximal MP gain was achieved at week<sub>6</sub> post-treatment. This 6-week post-treatment delay is consistent with the results of [Reist et al. \(2011\)](#), based on monthly response, where the increase in milk production after anthelmintic treatment was most visible between day 22 and 62 after treatment. As depression in voluntary feed intake is an important feature of GIN infection ([Fox, 1997](#)), this time-lag could be the time needed for tissue repair and increase in feed intake. Nevertheless, our study design did not enable to assess the duration of this overall treatment effect beyond 15 weeks after treatment.

The amplitude of the overall treatment effect was slight on the 15-week period of follow up (+0.27 Kg/cow/day on average with a maximal of +0.85 Kg/cow/day in week<sub>6</sub>). This result is in global agreement with the combined estimate of +0.35 Kg/day after controlling for publication bias and/or small study effect in the meta-analysis of [Sanchez et al. \(2004a\)](#). However, conflicting results have been published recently. According to [Mason et al. \(2012\)](#), anthelmintic treatment had no overall effect on daily energy corrected milk in 3 New Zealander herds (923 cows), whereas [Reist et al., 2011](#) found a higher treatment effect of +1.90 Kg and +2.63 Kg on the second and third test-days after treatment in 7 alpine farms in South Tyrol. Such conflicting results confirm the great variability of milk production response between trials reported previously by [Gross et al. \(1999\)](#).

This slight overall treatment effect on milk production in our study could also be related to (i) the drug used in our study design, (ii) the overdispersed distribution of parasites.

No anthelmintic resistance to fenbendazole has been reported in cattle in France. However, the efficacy of fenbendazole against L4 is often less than complete (ranging from 55% to 97.5% according to the administered dose ([Williams et al. 1981, 1984, 1991](#)), and this has to be kept in mind as the proportion of fourth stage inhibited larvae (L4) can be very high in adult dairy cattle, particularly in autumn ([Boorgsteede et al.2000, Agneessens et al. 2000](#)). On the other hand, the use of a more effective drug against L4 such as eprinomectin pour-on, the only macrocyclic lactone permitted during lactation in France, would not have been an appropriate option because the actual disposition of macrocyclic lactones administered as pour-on formulations has been shown to be largely influenced by both self-and allo-licking, leading to a possible partial anthelmintic efficacy in untreated animals ([Bousquet-Mélou et al., 2011](#)). Fenbendazole per os formulation was considered as the unique option

in our study design because it has a zero withdrawal time for milk, a narrow spectrum without effect on ectoparasites, and an absence of diffusion of the anthelmintic substance from treated animals to control animals.

The distribution of nematodes is overdispersed: only a small proportion of cows would have a parasitic burden supposed to be high enough to negatively affect the milk production. This proportion ranges from 2 to 20% according to [Borgsteede et al. \(2000\)](#), [Agneessens et al. \(2000\)](#), and [Chartier et al. \(2013\)](#). Consequently, cows with an improved MP after anthelmintic treatment are supposed to be uncommon, and their individual treatment response could therefore be “concealed” in this overall slight treatment response of 541 treated cows versus 547 control cows. The further step is thus to try to identify the herds and/or cows that are contributing the most to the overall treatment response.

### *3.5.2 Variations of the treatment response according to the grazing history*

Development of immunity against GIN depending both on the magnitude and duration of exposure ([Vercruyse and Claerebout, 1997](#)), the Time of Effective Contact (TEC) with GIN infective larvae before the first calving was expected to reflect, at herd-level, the level of resistance to re-infection at the first calving. To qualify the herds as low-TEC or high-TEC herds, we chose the threshold  $TEC_{min} \geq 8$  months on the basis of results obtained with experimental infection. [Claerebout et al. \(1998\)](#) reported that, after 5 to 6 months of effective contact with *Ostertagia* and *Cooperia* (trickle infections for 24 weeks), the establishment rate after a challenge infection was reduced by 65% compared to a control group which had not been in contact with GIN before this challenge infection (helminth naïve control before the challenge infection). Consequently with experimental infections, a time of effective “experimental” contact of 5 to 6 months could enable a high reduction of the *Ostertagia* burden. As experimental infections are an imperfect mimic of naturally infections, and as this reduction by 65% of the establishment rate could be the result of an only incomplete resistance, in our field study, we chose a cautious threshold of 8 months to expect an acquired complete resistance to re-infection. In low-TEC herds, the immune status of dairy cows is supposed to be heterogeneous due to the less than complete development of resistance to re-infection in the youngest (primiparous) cows. In high-TEC herds, this immune status should be more homogeneous because both young and older cows are supposed to be resistant. In our study cows from low-TEC herds responded better to treatment than cows from high-TEC herds, suggesting that the treatment response depends on the resistance status of the herd. The immune status of herds has, to our knowledge, never been taken into account in studies dealing with the effect of anthelmintic treatment on milk production. Yet its assessment through grazing history is feasible, as the information needed to calculate the TEC is easy to collect in farms. This indicator could therefore be one of the operational indicators helping practitioners and advisors to identify herds that could benefit from treatment.

### *3.5.3 Variations of the treatment response according to other easy-to-use indicators*

Cows from high-BTM ODR herds tended to respond better than cows from low-BTM ODR herds in our study, but this difference was not significant. This result has to be compared with two studies investigating the relationship between the *Ostertagia* BTM antibody levels and treatment response. Kloosterman et al. (1996) showed that the response to treatment was higher in high antibody level herds than in low antibody level herds, but this difference lacked statistical significance. Charlier et al. (2007) observed the greatest positive treatment effect on milk yield in herds belonging to the highest BTM ODR category (BTM ODR > 0.84); but intriguingly the next greatest effect was observed in herds belonging to the lowest BTM ODR category (BTM < 0.50). Thus, the informative value of the BTM ODR to predict a potential treatment response on its own remains equivocal and debatable.

The treatment response was better for cows from high-% of positive FEC herds (> 22.6%) than for cows from low-% of positive FEC herds. Sithole et al. (2005) failed to show a significant relationship between the treatment response and the % FEC in the herd; but this latter study was carried out in totally or semi-confined herds and only 8 cows per herd were sampled (4 first-parity and 4 second-and-above-parity milking cows). Nevertheless, as we found a significant association between FEC and DIM at the individual level, one can hypothesize that we measured more the influence of DIM on the treatment response than a direct relationship with the % of positive FEC. This is supported by the fact that, at herd level, the association between the % of positive FEC and the % of cows in early lactation was marginally significant ( $p = 0.07$ ).

In our study, the effect of parity on the treatment response was significant with primiparous cows responding slightly better to treatment during the 9 weeks following treatment. Nødtvedt et al. (2002) observed a similar trend, i.e. a greater effect of the treatment in first and second lactation animals. However, several other studies have reported either an absence of effect of parity (Michel et al., 1982, O'Farrell et al., 1986, Ploeger et al., 1990, Mason et al., 2012, Sithole et al., 2005), or a better treatment response for multiparous cows (McPherson et al. 2001, Charlier et al. 2010). Results regarding the relationship between parity and treatment response are thus variable and contradictory.

The effect of DIM at the time of treatment on the treatment response was also significant in our study. Cows with DIM  $\leq$  100 days at the time of treatment responded better than cows with higher DIM. Charlier et al. (2010) have shown similar results: in their study the treatment effect decreased with increasing DIM at the time of treatment, suggesting that a positive milk response only occurred when the treatment was performed in the first half of lactation. Mason et al. (2012) found that cattle responded maximally to treatment a little later, during mid lactation (approximately 150 days post-partum), the difference between treated and control cattle becoming smaller after this time. Indeed, cows in the first half of lactation have high nutritional requirements. The removal of GIN at the

beginning of lactation could enhance appetite and, as a result, nutritional requirements might be better covered, and milk production improved.

Despite a significant relationship between treatment response and production level, this individual indicator did not appear as a reliable and discriminating factor of variation of the treatment response, since we notice in **figure 3c** that there was no obvious trend towards a better treatment response pattern for low, moderate or high producing cows. In the literature, results regarding the relationship between the treatment response and the production level are conflicting: Ploeger et al. (1989) showed that high producing cows benefited more from treatment than low producing cows, and similar observations were done in dairy goats (Chartier and Hoste, 1994), whereas Mason et al. (2012) did not find any relationship between treatment response and milk yield potential and suggested that further work is needed before strategic treatment of high or low producing cattle can be recommended.

#### *3.5.4 Variations of the treatment response according to the three individual cow level parasitological indicators*

As these three indicators are costly and time-consuming (high additional cost for sampling and laboratory analysis), they could be integrated in a selective treatment strategy only if they were very good discriminators. In this study no treatment response pattern related to one of these three indicators was sufficiently better than others to justify this cost.

Individual FEC was not associated with the treatment response in our study. Egg shedding is generally very low in adult cows, and the FEC is usually regarded as a poor indicator of the presence or the level of infection in adult cows (Charlier et al., 2009). However, Perri et al. (2011) and Mejía et al. (2011) showed a negative relationship between FEC performed around parturition and milk production level, positive-FEC cows producing less than negative-FEC cows, and concluded that FEC could be a useful tool to identify cows that would benefit from treatment. But these two studies have been conducted in an epidemiological context different from ours, making results difficult to compare. Indeed, they followed a single all year round fully grazing dairy farm, located in the humid Pampa (Argentina), with a grazing system probably enabling a higher and longer exposure to GIN than ours.

Previously, the relationship between serum pepsinogen values and treatment response had been investigated only at the herd level: mean herd milk yield response was not related to the mean serum pepsinogen levels, and this serological parameter could not be relied upon to identify herds that would benefit from treatment (O'Farell et al., 1986, Ploeger et al., 1989, Ploeger et al., 1990). In our study, this relationship was investigated at the individual cow level. The individual pepsinogen level was significantly associated with the treatment response but appeared as a relatively poor discriminator. Moreover, a trend towards a better treatment response for low and moderate serum pepsinogen level

cows was intriguingly found as this result did not fit with what is known about the value of this indicator for monitoring GIN infections in first and second grazing season calves (Kerboeuf et al., 2002, Charlier et al., 2011). In adult cows, the informative value of serum pepsinogen concentrations is poorly understood. Indeed, results regarding the relation between serum pepsinogen level and parasitic burden are conflicting: Agneessens et al. (2000) and Jacquet et al. (2010) found a significant correlation whereas Vercruysse et al. (1986) and Chartier et al. (2013) did not. Moreover, high serum pepsinogen values can be observed in adult cows with low parasitic burden, and this has been attributed to a hypersensitivity resulting from infections in previous years (Charlier et al. 2009). It could also be attributed to other injuries of the abomasal mucosa because of the lack of specificity of this dosage.

Investigating the relationship between individual serum pepsinogen level and milk production response after anthelmintic treatment could have enabled to better understand this parameter in adult cows. However, this parameter has been scarcely evaluated in adult cows (Charlier et al. 2009), and additional work needs to be done.

Individual ODRs are often measured in milk samples, whereas in our study individual ODRs were measured in blood samples. Even if the serum antibody level is the most influential factor in determining the milk antibody titre, the correlation is moderate (Kloosterman et al., 1993), and other “milk factors” such as milk yield, stage of lactation, parity and mastitis also influence the milk antibody level (Kloosterman et al., 1993, Sanchez et al., 2002, 2004b, 2005, Charlier et al., 2006, 2010). In order to prevent from these influencing “milk factors”, we chose to measure serum individual ODRs.

Individual serum ODR was significantly associated with the treatment response: low-ODR cows ( $ODR \leq 0.38$ ) responded better than cows with higher ODR. We noticed that the individual ODR and the herd immune status (measured by the TEC) were significantly associated. 80% of these low-ODR cows (versus 58% of high-ODR cows) came from low-TEC herds. As a result, this finding regarding the low individual ODR is consistent with the better treatment response found for cows from low-TEC herds. Nevertheless, the fact that low-ODR cows responded better than cows with higher ODR remains a puzzling result compared with those found in the literature. Indeed, the studies of Sanchez et al. (2002, 2005) and Vanderstichel et al. (2013) suggested on the contrary that a beneficial treatment effect could be expected for cows with high ODR. However, in these three Canadian studies individual milk ODR were globally low (average ODR: 0.297, 0.28 and 0.307 respectively), and the exposure to GIN was limited as the studied herds had only some access to pasture (Sanchez et al., 2002, Vanderstichel et al., 2013), or limited to none access to pasture (Sanchez et al., 2005). Consequently, we can assume that in these Canadian herds the level of resistance to re-infection is

low, and that their results can hardly be extrapolated to our European grazing systems enabling a higher exposure and a higher development of immunity. In Belgian context, probably more like ours, [Charlier et al. \(2010\)](#) observed an increasing treatment response when the individual pre-treatment milk ODR increased, but these authors reported that they were not able to determine whether the individual ODR had an actual ability to predict the treatment response because of the relation with parity which was a confounding factor.

These conflicting results suggest that individual ODR values must be interpreted with caution: its predictive value regarding the treatment response, when demonstrated, should be related to the epidemiological context in which it has been demonstrated, and particularly related to the grazing management practices.

### **3.6 Conclusion**

The overall slight treatment response found in this study confirms that blanket whole-herd treatment for GIN is debatable. At herd level, the Time of Effective Contact (TEC) with GIN infective larvae before the first calving appeared as a new promising tool for targeted treatment, and lends support for the on-farm qualitative analysis of grazing management factors. To use more reliably bulk tank milk and individual ODRs, this analysis of grazing history should be taken into account, and perhaps the definition of thresholds should depend on the TEC values.

At the individual cow level, days in milk could be integrated in a selective treatment strategy, and the individual TEC should be investigated. Since conflicting results regarding parity have been reported, this indicator should be investigated more deeply, and particularly in relation to the TEC, before determining if it could be a reliable tool for selective treatment. Moreover, the imperfect character of available indicators to predict a potential individual milk production response after anthelmintic treatment lead us to suggest that it would be more efficient to identify cows that would benefit from treatment with a combination of several indicators.

### **Acknowledgements**

The authors thank all the farmers for their participation, their help and co-operation. They are very grateful for all assistance provided on the field and at the laboratory by Jean-Yves Audiart, Nadine Brisseau, Marie-Astrid Malard, Françoise Leray, Emmanuelle Blandin, Didier Billon, Lisa Henaff (ONIRIS). The authors would also like to thank all the veterinary practitioners who helped for the recruitment and on the field. The study was funded by the CASDAR project N°1127 (Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt) and was conducted within the UMT Cattle Herd Health Management.

## References

- Agneessens, J., Claerebout, E., Dorny, P., Borgsteede, F.H.M., Vercruysse J., 2000. Nematode parasitism in adult dairy cows in Belgium. *Vet. Parasitol.* 90, 83-92.
- Bliss, D.H., Kvasnicka, W.G., 1997. The Fecal Examination: a Missing Link in Food Animal Practice. *The Compendium* 4, 104-109.
- Borgsteede, F.H.M., Tibben, J., Cornelissen, J.B., Agneessens, J., Gaasenbeek, C.P., 2000. Nematode parasites of adult dairy cattle in the Netherlands. *Vet. Parasitol.* 89, 287-296.
- Bousquet-Mélou, A., Jacquet, P., Hoste, H., Clément, J., Bergeaud, J.P., Alvinerie, M., Toutain, P.L., 2011. Licking behaviour induces partial anthelmintic efficacy of ivermectin pour-on formulation in untreated cattle. *Int. J. Parasitol.* 41, 563-569.
- Charlier, J., Duchateau, L., Vangroenweghe, F., Claerebout, E., Buernich, C., Vercruysse, J., 2006. The effect of an experimentally induced acute mastitis on the test results of an *Ostertagia ostertagi* milk ELISA. *Vet. Parasitol.* 136, 161-165.
- Charlier, J., Duchateau, L., Claerebout, E., Vercruysse, J., 2007. Predicting milk-production responses after an autumn treatment of pastured dairy herds with eprinomectin. *Vet. Parasitol.* 143, 322-328.
- Charlier, J., Höglund, J., Samson-Himmelstjerna, G., Dorny, P., Vercruysse, J., 2009. Gastrointestinal nematode infections in adult dairy cattle: Impact on production, diagnosis and control. *Vet. Parasitol.* 164, 70-79.
- Charlier, J., Vercruysse, J., Smith, J., Vanderstichel, R., Stryhn, H., Claerebout, E., Dohoo, I., 2010. Evaluation of anti-*Ostertagia ostertagi* antibodies in individual milk samples as decision parameter for selective anthelmintic treatment in dairy cows. *Vet. Parasitol.* 93, 147-152.
- Charlier, J., Dorny, P., Levecke, B., Demeler, J., Samson-Himmelstjerna, G., Höglund, J., Vercruysse, J., 2011. Serum pepsinogen levels to monitor gastrointestinal nematode infections in cattle revisited. *Res. Vet. Sci.* 90, 451-456.
- Chartier, C., Hoste, H., 1994. Anthelmintic treatments against digestive-tract nematodes in grazing dairy goats with high or low levels of milk production. *Vet. Res.* 25, 450-457.
- Chartier, C., Le Corre, A., Ravinet, N., Chauvin, A., 2013. Nematode parasites from the abomasa of adult dairy cows in France: an abattoir survey. *Proceeding WAAVP 25-29 August 2013, Perth, Australia*, p.540.

Claerebout, E., Vercruyse, J., Dorny, P., Demeulenaere, D., Dereu, A., 1998. The effect of different infection levels on acquired resistance to gastrointestinal nematodes in artificially infected cattle. *Vet. Parasitol.* 75, 153-167.

Demeler, J., Van Zeveren, A.M.J., Kleinschmidt, N., Vercruyse, J., Höglund, J., Koopmann, R., Cabaret, J., Claerebout, E., Areskog, M., Samson-Himmelstjerna, G., 2009. Monitoring the efficacy of ivermectin and albendazole against gastrointestinal nematodes of cattle in Northern Europe. *Vet. Parasitol.* 160, 109-115.

Fox, M.T., 1997. Pathophysiology of infection with gastrointestinal nematodes in domestic ruminants: recent developments. *Vet. Parasitol.* 72, 285-308.

Gross, S.J., Ryan, W.G., Ploeger, H.W., 1999. Anthelmintic treatment of dairy cows and its effect on milk production. *Vet. Rec.* 144, 581-587.

International Committee for Animal Recording (ICAR), 2012. International agreement of recording practices. Guidelines approved by the General Assembly held in Cork, Ireland on June 2012, pp.25, 47. [http://www.icar.org/Documents/Rules%20and%20regulations/Guidelines/Guidelines\\_2012.pdf](http://www.icar.org/Documents/Rules%20and%20regulations/Guidelines/Guidelines_2012.pdf)

Jacquet, P., Grisez, C., Chauvin, A., Prévot, F., Liénard, E., Bergeaud, J.P., Dorchie, P., Alzieu, J.P., 2010. Absence d'hypobiose hivernale chez les nématodes parasites de la caillette des bovins dans le sud-ouest de la France. *Proceeding JNGTV 26-28 May 2010, Lille, France*, 927-936.

Kerboeuf, D., Koch, C., Le Dréan, E., Lacourt, A., 2002. Méthode simplifiée de mesure de la concentration en pepsinogène dans le sérum. *Revue Méd. Vét.* 153, 707-712.

Kloosterman, A., Verhoeff, J., Ploeger, H.W., Lam, T.J.G.M., 1993. Antibodies against nematodes in serum, milk and bulk milk samples as possible estimators of infection in dairy cows. *Vet. Parasitol.* 47, 267-278.

Kloosterman, A., Ploeger, H.W., Pieke, E.J., Lam, T.J.G.M., Verhoeff, J., 1996. The value of bulk milk ELISA *Ostertagia* antibody titres as indicators of milk production response to anthelmintic treatment in the dry period. *Vet. Parasitol.* 64, 197-205.

Lumaret, J.P., Errouissi, F., Floate, K., Römbke, J., Wardhaugh, K., 2012. A Review on the Toxicity and Non-Target Effects of Macrocyclic Lactones in Terrestrial and Aquatic Environments. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 13, 1004-1060.

Mason, W.A., Pomroy, W.E., Lawrence, K.E., Scott, I., 2012. The effect of a repeated, four-weekly eprinomectin treatment on milk production in pasture-based, seasonally-calving dairy cattle. *Vet. Parasitol.* 189, 250-259.

McPherson, W.B., Gogolewski, R.P., Slacek, B., Familton, A.S., Gross, S.J., Maciel, A.E., Ryan, W.G., 2001. Effect of a peri-parturient eprinomectin treatment of dairy cows on milk production. *N. Z. Vet. J.* 49, 106-110.

Mejía, M.E., Perri, A.F., Licoff, N., Miglierina, M.M., Cseh, S., Ornstein, A.M., Becu-Villalobos, D., Lacau-Mengido, I.M., 2011. Comparison of three methods for gastrointestinal nematode diagnosis determination in grazing dairy cattle in relation to milk production. *Vet. Parasitol.* 183, 174-177.

Michel, J.F., Richards, M., Altman, J.F.B., Mulholland, J.R., Gould, C.M., Armour, J., 1982. Effect of anthelmintic treatment on the milk yield of dairy cows in England, Scotland and Wales. *Vet. Rec.* 111, 546-550.

Nødtvedt, A., Dohoo, I., Sanchez, J., Conboy, G., DesCôteaux, L., Keefe, G., 2002. Increase in milk yield following eprinomectin treatment at calving in pastured dairy cattle. *Vet. Parasitol.* 105, 191-206.

O'Farrell, K.J., Downey, N.E., Sherington, J., 1986. The effect of anthelmintic treatment at calving on the subsequent milk production characteristics of dairy cows. *Ir. Vet. J.* 40, 116-123.

Perri, A.F., Mejía, M.E., Licoff, N., Lazaro, L., Miglierina, M., Ornstein, A., Becu-Villalobos, D., Lacau-Mengido, I.M., 2011. Gastrointestinal parasites presence during the peripartum decreases total milk production in grazing dairy Holstein cows. *Vet. Parasitol.* 178, 311-318.

Ploeger, H.W., Schoenmaker, G.J.W., Kloosterman, A., Borgsteede, F.H.M., 1989. Effect of anthelmintic treatment of dairy cattle on milk production related to some parameters estimating nematode infection. *Vet. Parasitol.* 34, 239-253.

Ploeger, H.W., Kloosterman, A., Bargeman, G., Wuijckhuise, L., Van Der Brink, R., 1990. Milk yield increase after anthelmintic treatment of dairy cattle related to some parameters estimating helminth infection. *Vet. Parasitol.* 35, 103-116.

Reist, M., Forbes, A.B., Bonfanti, M., Beretta, W., Pfister, K., 2011. Effect of eprinomectin treatment on milk yield and quality in dairy cows in South Tyrol, Italy. *Vet. Rec.* 168, 484.

Sanchez, J., Dohoo, I., Nødtvedt, A., Keefe, G., Markham, F., Leslie, K., DesCôteaux, L., Campbell, J., 2002. A longitudinal study of gastrointestinal parasites in Canadian dairy farms. The value of an indirect *Ostertagia ostertagi* ELISA as a monitoring tool. *Vet. Parasitol.* 107, 209-226.

Sanchez, J., Dohoo, I., Carrier, J., DesCôteaux, L., 2004a. A meta-analysis of the milk-production response after anthelmintic treatment in naturally infected adult dairy cows. *Prev. Vet. Med.* 63, 237-256.

Sanchez, J., Markham, F., Dohoo, I., Sheppard, J., Keefe, G., Leslie, K., 2004b. Milk antibodies against *Ostertagia ostertagi*: relationships with milk IgG and production parameters in lactating dairy cattle. *Vet. Parasitol.* 120, 319-330.

Sanchez, J., Dohoo, I., Leslie, K., Keefe, G., Markham, F., Sithole, F., 2005. The use of an indirect *Ostertagia ostertagi* ELISA to predict milk production response after anthelmintic treatment in confined and semi-confined dairy herds. *Vet. Parasitol.* 130, 115-124.

Sithole, F., Dohoo, I., Leslie, K., DesCôteaux, L., Godden, S., Campbell, J., Stryhn, H., Sanchez, J., 2005. Effect of eprinomectin treatment at calving on milk production in dairy herds with limited outdoor exposure. *J. Dairy Sci.* 88, 929-937.

Sutherland, I.A., Leathwick, D.M., 2011. Anthelmintic resistance in nematode parasites of cattle: a global issue? *Trends Parasitol.* 27, 176-180.

Vanderstichel, R., Dohoo, I., Sanchez, J., Sithole, F., Keefe, G., Stryhn, H., 2013. Predicting the effect of anthelmintic treatment on milk production of dairy cattle in Canada using an *Ostertagia ostertagi* ELISA from individual milk samples. *Prev. Vet. Med.* 111, 63-75.

Vercruyse, J., Dorny, P., Berghen, P., Geeraerts, J., 1986. Abomasal parasitism in dairy cows in Belgium. *Vet. Parasitol.* 22, 285-291.

Vercruyse, J., Claerebout, E., 1997. Immunity development against *Ostertagia ostertagi* and other gastrointestinal nematodes in cattle. *Vet. Parasitol.* 72, 309-326.

Williams, J.C., Knox, J.W., Baumann, B.A., Snider, T.G., Hoerner, T.J., 1981. Further studies on the efficacy of fenbendazole against inhibited larvae of *Ostertagia ostertagi*. *Vet. Rec.* 108, 228-230.

Williams, J.C., Knox, J.W., Marbury, K.S., Kimball, M.D., Scheide, S.W., Snider, T.G., David, M.U., 1984. Efficacy of fenbendazole against inhibited larvae of *Ostertagia ostertagi* in yearling cattle. *Am. J. Vet. Res.* 45, 1989-1993.

Williams, J.C., 1991. Efficacy of albendazole, levamisole and fenbendazole against gastrointestinal nematodes of cattle, with emphasis on inhibited early fourth stage *Ostertagia ostertagi* larvae. *Vet. Parasitol.* 40, 59-71.

## **Annexe au chapitre 2**

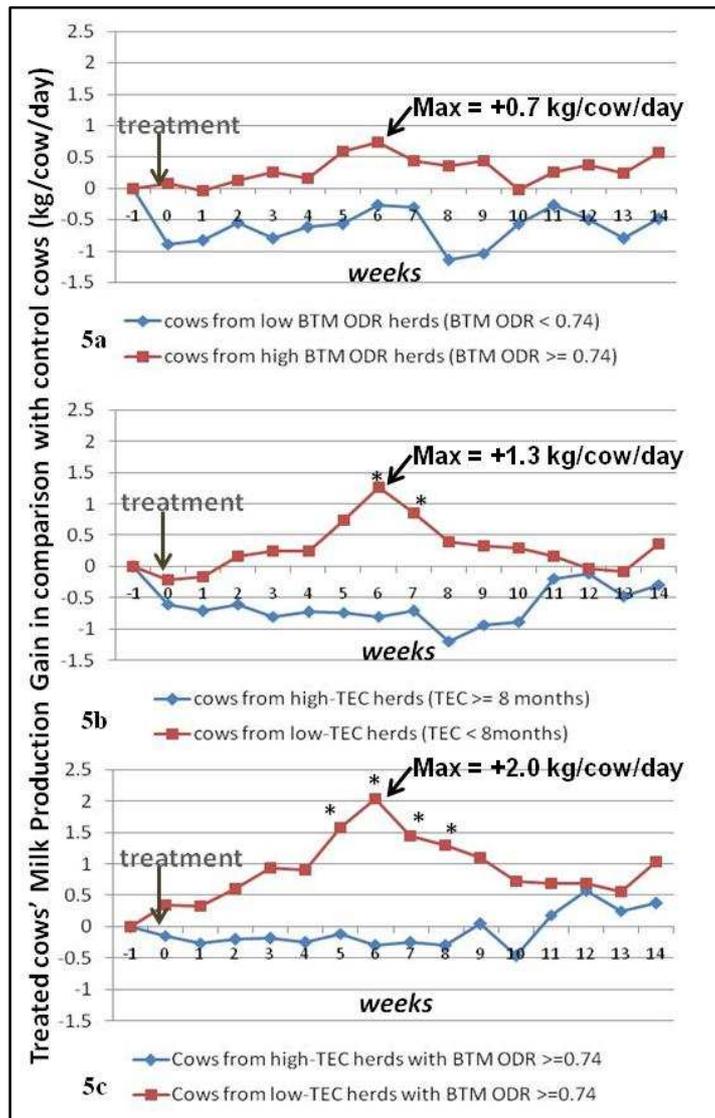
*Poster présenté au 7<sup>ème</sup> colloque international “Novel approaches to the control of helminth parasites of livestock” (25, 26 et 27 mars 2013; Toulouse)*

Pour identifier les vaches à traiter contre les strongles gastro-intestinaux (SGI), on pourrait se reposer, non pas seulement sur des indicateurs considérés indépendamment les uns des autres, mais aussi sur des combinaisons d'indicateurs, intégrant plusieurs informations simultanément.

Cette courte étude, complémentaire au chapitre 2, avait donc pour objectif d'évaluer, à l'échelle troupeau, la valeur ajoutée de la combinaison entre RDO lait de tank et TCE par rapport à ces deux indicateurs pris en compte seuls.

Pour cela, la même base de données et les mêmes méthodes statistiques que celles présentées dans le chapitre 2 ont été utilisées. Par stratification, nous nous sommes intéressés à la sous-population de vaches appartenant à des troupeaux à RDO lait de tank  $\geq 0,74$  (643 vaches dans 14 troupeaux), et à la sous-population de vaches provenant de troupeaux à RDO lait de tank  $< 0,74$  (445 VL dans 11 troupeaux). Dans chacune de ces deux sous-populations, nous avons évalué comment le TCE influait sur la réponse en lait. Le modèle 1 du chapitre 2, stratifié sur le RDO lait de tank, a été utilisé.

Dans la sous-population de vaches à RDO lait de tank  $\geq 0,74$ , le TCE était significativement associé à la réponse en lait ( $p < 0,0001$ ). Ainsi, les vaches des troupeaux à **TCE élevé et RDO lait de tank élevé** ne présentaient pas d'augmentation de la PL après traitement. A l'inverse, les vaches provenant de troupeaux à **TCE faible et RDO lait de tank élevé** avaient une réponse en lait en positive, et de plus grande amplitude que (i) les vaches provenant de troupeau uniquement caractérisé par un TCE faible (quelle que soit la valeur du RDO lait de tank), (ii) les vaches provenant de troupeau uniquement caractérisé par un RDO lait de tank élevé (quelle que soit la valeur du TCE) (**figures 2.5a, b, c**). En revanche, dans la sous-population de vaches provenant de troupeau à RDO lait de tank  $< 0,74$ , le TCE n'était pas associé à la réponse en lait ( $p = 0,7$ ).



**Figure 2-5:** Evolution de la production laitière des vaches traitées par rapport aux vaches témoins ( $G_i$ ) en fonction : **1a)** du RDO lait de tank anticorps anti-*Ostertagia* (quelle que soit la valeur du TCE), **1b)** du temps de contact effectif des génisses avec les larves infestantes de SGI avant le 1<sup>er</sup> vêlage (TCE) (quelle que soit la valeur du RDO lait de tank), **1c)** du TCE uniquement dans les troupeaux où le RDO lait de tank  $\geq 0,74$

(\*gain de production laitière ( $G_i$ ) significativement différent de 0)

Le TCE serait donc un facteur de variation significatif de la réponse en lait post-traitement, et de manière d'autant plus discriminante que le RDO lait de tank est élevé ( $\geq 0,74$ ).

Pour évaluer l'intérêt de combiner plusieurs indicateurs dans le but de sélectionner les vaches pouvant bénéficier du traitement, cette étude complémentaire au chapitre 2 constituait une première approche, et ne s'est intéressée qu'aux deux indicateurs de troupeaux les plus faciles à obtenir sur le terrain. Une seconde approche développée dans le chapitre 3, s'intéresse également aux indicateurs individuels et intègre en plus l'estimation des valeurs informative des combinaisons d'indicateurs pour reconnaître les vaches répondantes au traitement.

## **Chapitre 3. Traitement sélectif des vaches laitières contre les nématodes gastro-intestinaux : vers l'identification d'un profil de vache à traiter à la rentrée en stabulation**

## 1. Résumé du chapitre 3

Pour optimiser et rationaliser les traitements contre les strongles gastro-intestinaux (SGI) chez les vaches laitières adultes par des stratégies de traitements ciblés sélectifs, il est nécessaire de caractériser les troupeaux et les individus dont la production laitière (PL) est améliorée après traitement stronglycicide. Les premières analyses menées ont permis d'évaluer le gain de PL moyen après traitement, et d'identifier, parmi les indicateurs décrivant chaque troupeau et chaque vache, quels étaient ceux qui pouvaient être des facteurs de variation de la réponse en lait post-traitement à l'automne ([chapitre 2](#)). Ces analyses devaient cependant être poursuivies afin de pouvoir préciser l'aptitude de ces indicateurs, seuls ou combinés, à reconnaître les troupeaux et les vaches répondant au traitement. En effet, cibler les troupeaux et sélectionner les vaches à traiter sur le terrain de manière raisonnée requiert l'évaluation des risques d'erreurs possibles lorsque l'on s'appuie sur ces indicateurs. En proposant tout d'abord une méthode permettant de détecter les troupeaux et les individus ayant une augmentation de PL après traitement, cette étude visait à identifier les indicateurs et combinaisons d'indicateurs (profils) caractérisant ces troupeaux et ces individus répondant au traitement, puis à évaluer la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives de ces profils.

Ce travail a été menée sur la même base de données que celle du [chapitre 2](#) : 22 troupeaux (826 vaches) des 25 troupeaux suivis aux automnes 2010 et 2011 ont été conservés pour ces analyses. Pour chaque vache en lactation affectée aléatoirement au groupe traité ou au groupe témoin, nous disposons de la PL journalière moyennée par semaine depuis les 2 semaines précédant la date du traitement (semaines -2 et -1), et jusqu'à 15 semaines après (semaines 0, 1 à 14 ; la semaine 0 étant la semaine du traitement). Chaque vache incluse dans cette étude était caractérisée par : sa variation de PL entre avant et après le traitement (différentiel de PL entre les semaines 5,6,7 et les semaines -2,-1), 3 indicateurs zootechniques (parité, stade de lactation au moment du traitement, et niveau de production), 3 marqueurs du parasitisme (excrétion d'œufs dans les fèces, taux de pepsinogène sérique et taux d'anticorps sérique anti-*Ostertagia*). Chaque troupeau était caractérisé par : le taux d'anticorps anti-*Ostertagia* dans le lait de tank, le statut immunitaire des vaches évalué au travers du temps de contact effectif des génisses avec les larves infestantes de SGI avant le premier vêlage (TCE), et le pourcentage de coproscopies positives dans le troupeau. Un modèle du différentiel de PL, construit avec les vaches témoins en référence ( $n=412$ ) et appliqué aux vaches traitées ( $n=414$ ), a été utilisé pour prédire la variation de PL attendue de chaque vache traitée en l'absence de traitement. Un modèle par classe de parité (1, 2, 3 et plus) a ainsi été utilisé. Puis, une démarche reposant sur la vérification de 3 conditions a permis de sélectionner les vaches pour lesquelles l'écart entre le différentiel de PL attendu (sans traitement) et le différentiel de PL observé (sous traitement) peut être considéré comme une amélioration de PL après traitement. Ces vaches ont été considérées comme répondantes au

traitement stronglycicide. Les troupeaux dans lesquels au moins 50% des jeunes vaches étaient répondantes ont été qualifiés de troupeaux répondants au traitement. Les 3 types d'indicateurs ont été testés dans le but d'identifier ceux qui étaient associés au caractère répondant de la vache ou du troupeau.

Sur 412 vaches traitées, 115 (27.8%) ont ainsi été considérées comme répondantes au traitement. Toutes étaient des jeunes vaches (1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> lactation). Pour le choix des vaches à traiter, le critère « jeune vache » était donc très sensible mais peu spécifique (Sp=0.43). Cependant, comme la proportion de vaches répondantes augmentait avec le niveau de production avant traitement ( $p=0.001$ ), la combinaison de la parité et du niveau de production engendrait une amélioration de la spécificité (Sp=0.85). Aucun autre indicateur individuel n'était associé au caractère répondant des vaches. Sur les 22 troupeaux, 9 ont été qualifiés de répondants. Les troupeaux à RDO lait de tank  $\geq 0,74$  étaient plus souvent des troupeaux répondants que les troupeaux à RDO lait de tank  $< 0,74$  ( $p=0.031$ ), mais cet indicateur sensible (Se=0.89) restait d'une spécificité médiocre (Sp=0.62) pour le ciblage des troupeaux où les jeunes vaches peuvent être traitées. La combinaison des informations relatives au RDO lait de tank et au TCE permettait cependant une amélioration de cette spécificité (0.92). Pour sélectionner les vaches à traiter, les profils les plus spécifiques, aux valeurs prédictives positives les plus élevées, et engendrant les taux de traitement les plus faibles, étaient des profils combinant des informations relatives à l'individu et au troupeau. Ainsi, en sélectionnant les jeunes vaches, fortes productrices, dans les troupeaux à RDO lait de tank élevé et TCE faible, la spécificité était de 0.96, la valeur prédictive positive de 0.67, et le taux de traitement de 8%. La sensibilité des ces profils était en revanche faible.

Pour sélectionner les vache à traiter, le choix de profils sensibles ou au contraire spécifiques pourrait être fonction du risque considéré comme acceptable par l'éleveur et des pratiques de traitement déjà en place. Ce choix pourrait aussi se faire sur la base des taux de traitement engendrés et de la pression de sélection ainsi induite sur la population de parasites. Les profils optimaux seraient alors ceux permettant le meilleur compromis possible entre (1) une bonne aptitude à identifier les vaches répondantes, et (2) un taux de traitement compatible avec la préservation d'une population « refuge » de parasites et la diminution du risque d'apparition des résistances aux molécules stronglycides.

Les valeurs informatives calculées dans cette étude restent relatives aux conditions épidémiologiques dans lesquelles cet essai a été conduit, et aux seuils fixés dans la méthode proposée pour classer une vache dans la catégorie des répondantes ou des non répondantes. Ainsi, la robustesse de nos résultats pourrait être analysée en faisant varier les seuils à partir desquels une vache et un troupeau sont considérés comme répondants. Toutefois, ces profils et la quantification de leur aptitude à détecter des vaches répondantes au traitement constituent une base de réflexion très intéressante pour cibler les

troupeaux et sélectionner les animaux à traiter contre les strongles gastro-intestinaux à la rentrée en stabulation.

## 2. Introduction

La majorité des vaches laitières ayant accès au pâturage sont infestées par les strongles gastro-intestinaux (SGI) (Agneessens et al., 2000, Borgsteede et al., 2000, Chartier et al., 2013). Si cette infestation reste le plus souvent subclinique, un impact négatif sur la production laitière (PL) a cependant été observé dans de nombreuses études (Gross et al., 1999, Sanchez et al., 2004, Charlier et al., 2009). Néanmoins, l'effet d'un traitement strongylicide sur la PL peut varier considérablement entre études (Gross et al., 1999, Sanchez et al., 2004, Charlier et al., 2009), d'un troupeau à un autre (O'Farrel et al., 1986, Bisset et al., 1987, Ploeger et al., 1989, 1990, Kloosterman et al., 1996, Mason et al., 2012), et d'un individu à un autre (Vanderstichel et al., 2013, Ravinet et al., 2014 : chapitre 2). Dans une population d'animaux traités, il y aurait donc, selon leur statut parasitaire, les vaches dont la PL augmente après traitement strongylicide (vaches « répondantes » au traitement), et les vaches dont la PL n'est pas améliorée par le traitement (vaches « non répondantes » au traitement). La variabilité de la réponse en lait moyenne des troupeaux pourrait ainsi être liée au pourcentage de vaches « répondantes » dans le troupeau. Les traitements anthelminthiques systématiques de tous les troupeaux, et de toutes les vaches dans les troupeaux ne seraient donc la plupart du temps pas appropriés (Reinemeyer, 1995, Ravinet et al., 2014). Ainsi, pour utiliser de manière optimale et raisonnée les traitements anthelminthiques chez les bovins laitiers adultes, plusieurs auteurs ont souligné l'importance de disposer d'indicateurs fiables autorisant une identification des troupeaux et des individus à traiter, c'est-à-dire ceux chez lesquels une amélioration de la PL peut être attendue après traitement strongylicide (Ploeger et al., 1989, Vercruyse et Claerebout, 2001, Sanchez et al., 2004).

Pour tenter d'identifier ces troupeaux et ces animaux à traiter, plusieurs indicateurs à l'échelle troupeau et à l'échelle individuelle ont déjà été explorés. Notamment, à l'échelle troupeau, le niveau d'anticorps anti-*Ostertagia* a été largement étudié (Ploeger et al., 1989, 1990, Kloosterman et al., 1996, Sithole et al., 2005, Charlier et al., 2007). Notre première étude a par ailleurs mis en évidence que le Temps de Contact Effectif (TCE) avec les larves de SGI avant le premier vêlage, reflet probable du statut immunitaire des vaches du troupeau, était un facteur de variation de la réponse en lait post-traitement (Ravinet et al., 2014 : chapitre 2). A l'échelle individuelle, trois indicateurs parasitaires ont été étudiées : le niveau d'anticorps anti-*Ostertagia* (mesuré dans le sérum ou dans des prélèvements de lait individuels) (Sanchez et al., 2002b, 2005, Charlier et al., 2010, Vanderstichel et al., 2013, Ravinet et al., 2014 : chapitre 2), l'excrétion d'œufs dans les fèces et le taux de pepsinogène sérique (Ravinet et al., 2014 : chapitre 2). Des indicateurs zootechniques faciles à obtenir ont aussi été considérés : la

parité (Ploeger et al, 1990, McPherson et al, 2001, Charlier et al., 2010, Mason et al, 2012), le stade de lactation au moment du traitement(Charlier et al., 2010, Mason et al, 2012), et le niveau de production (Bisset et al., 1987, Ploeger et al, 1989, 1990, Mason et al, 2012). Dans toutes ces études, les indicateurs apparaissant comme des facteurs de variation significatifs de la réponse en lait post-traitement ont été perçus comme des facteurs prédictifs prometteurs de l'effet du traitement sur la PL, et donc comme des critères pouvant permettre de choisir les troupeaux et les animaux à traiter. Cependant, pour certains indicateurs explorés, les résultats restent parfois non significatifs sur le plan statistique (Kloosterman et al., 1996), non confirmés d'une étude à une autre (Ploeger et al, 1989, 1990), contradictoires ou équivoques (Charlier et al., 2007, 2010), ou rapportés que dans une seule étude (Ravinet et al., 2014 : chapitre 2). Plusieurs auteurs ont donc déjà suggéré qu'une combinaison de plusieurs indicateurs (un profil) pourrait être plus performante pour déterminer quelles sont les vaches à traiter (Ploeger et al., 1989, Chartier, 1995, Ravinet et al, 2014 : chapitre 2). Aucune étude de la valeur ajoutée de ces combinaisons n'a été menée.

Sur le plan méthodologique, en mettant en évidence des facteurs de variation de la réponse en lait post-traitement, on peut conclure que, en moyenne, les troupeaux et animaux caractérisés par un indicateur donné répondent mieux (ou moins bien) au traitement que les animaux ne correspondant pas à cet indicateur, mais cela ne veut pas dire que tous les animaux caractérisés par cet indicateur ont une PL améliorée après traitement. Ainsi, pour que ces indicateurs, ou combinaison d'indicateurs, puissent être utilisés de manière raisonnée sur le terrain en tant que critère de choix pour mettre en place des stratégies de traitement ciblé sélectif, l'idéal serait de connaître leur aptitude à reconnaître les troupeaux et les vaches pouvant bénéficier d'un traitement strongylicide. Leurs sensibilité, spécificité et valeurs prédictives devraient donc être évaluées. Le calcul de ces valeurs informatives nécessiterait l'existence d'une méthode « de référence » permettant de détecter, parmi les vaches traitées avec un traitement strongylicide, celles qui ont effectivement une augmentation de PL après traitement. Or, cette méthode n'existe pas.

En proposant tout d'abord une méthode permettant de détecter les individus (et troupeaux) ayant une augmentation de PL après traitement, cette étude visait à (1) identifier les indicateurs et combinaisons d'indicateurs (profils) caractérisant ces troupeaux et ces individus répondant au traitement, puis à (2) évaluer la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives de ces profils afin de pouvoir les utiliser de manière raisonnée sur le terrain, pour cibler les troupeaux et sélectionner les vaches à traiter, en ayant connaissance des risques d'erreur par défaut ou par excès.

### 3. Matériels et méthodes

Les données utilisées dans cette seconde étude ont été tirées des données collectées dans le cadre de l'essai mené sur le terrain aux automnes 2010 et 2011 (Ravinet et al., 2014 : chapitre 2). Dans les paragraphes suivants, sont décrits brièvement, pour rappel, les éléments du protocole nécessaires à la compréhension de cette seconde étude. Les détails concernant la sélection des troupeaux, les caractéristiques des animaux inclus, les prélèvements et analyses de laboratoires effectués, les modalités du traitement stronglycicide, et l'ensemble des indicateurs caractérisant les troupeaux et les vaches sont décrits dans le chapitre 2.

#### 3.1 Elevage et animaux

Cet essai a été conduit, à la rentrée en stabulation, tout d'abord dans 10 troupeaux bovins laitiers du Nord-Ouest de la France à l'automne 2010, puis, à l'automne 2011, 5 de ces troupeaux plus 10 nouveaux troupeaux ont été suivis de manière identique. Cette étude comportait donc 25 suivis dans 20 troupeaux différents.

#### 3.2 Traitement anthelminthique

Dans chaque troupeau, à la rentrée en stabulation, après appariement sur la base de la parité, du stade de lactation et du niveau de production, les vaches en lactation ont été aléatoirement affectées à un groupe traité (Fenbendazole, Panacur® 10%, 60 mL par voie orale, soit la dose pour une vache de 800 kg), ou un groupe témoin.

#### 3.3 Prélèvements et analyses de laboratoire

Le jour du traitement, chaque vache a fait l'objet d'un prélèvement de matières fécales d'une prise de sang, et un prélèvement de lait de tank a été effectué dans chaque élevage. Le niveau d'anticorps anti-*Ostertagia* a été mesuré dans le sérum de chaque vache et dans chaque lait de tank. Les résultats étaient exprimés en ratio de densité optique (RDO). Le taux de pepsinogène sérique a été déterminé, pour chaque vache, les résultats étant exprimés en mUTyr. Enfin, le nombre d'œufs excrétés dans les fèces de chaque vache a été déterminé, les résultats étant exprimés en nombre d'œufs de SGI dans 5g de fèces.

#### 3.4 Indicateurs caractérisant les troupeaux et les vaches

Le tableau 3.1 décrit, pour rappel, les indicateurs caractérisant les troupeaux et les vaches, ainsi que les seuils des catégories de ces indicateurs. Chaque troupeau était caractérisé par trois indicateurs parasitaires. Chaque vache était caractérisée par trois indicateurs parasitaires et trois indicateurs zootechniques (Ravinet et al., 2014 : chapitre 2).

Dans cette seconde étude, le niveau de production est exprimé différemment par rapport au niveau de production caractérisant chaque vache dans le chapitre 1 (seul indicateur différant de ceux étudiés dans le chapitre 1). Ici, il s'agit du niveau de production avant le traitement (semaines -2 et -1) corrigé du stade de lactation et de la parité ( $niveauPL_t$ ).

Nous nous sommes assuré que la proportion de vaches traitées et la proportion de vaches témoins n'étaient pas différentes dans chaque catégorie d'indicateurs caractérisant les vaches et les troupeaux (test de Chi-2,  $p > 0.05$ ).

### **3.5 Méthode proposée pour identifier les troupeaux et les individus répondants au traitement strongylicide**

La démarche proposée ici repose sur l'hypothèse que les vaches répondantes au traitement strongylicide sont les vaches contribuant au pic du gain de PL moyen préalablement observé pour la population de vaches traitées, pic apparaissant en 5<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> semaines suivant la semaine du traitement (**Figure 2.1 du chapitre 2**). Cette démarche, composée de 3 étapes décrites ci-dessous et schématisées sur la **figure 3.1**, repose sur l'examen du différentiel de production laitière individuelle entre avant et après le traitement.

**ETAPE 1:** Modélisation du différentiel de PL ( $\Delta PL_{\text{moy-sem}}$ ) à partir des données des vaches témoins (n=412)

Si  $SLt \leq \alpha$ , alors  $\Delta PL_{\text{moy-sem}}_{ij} = \mu + \beta SLt_{ij} + \text{niveauPL}_k + v_j + \varepsilon_{ij}$ ,  
 Si  $SLt > \alpha$ , alors  $\Delta PL_{\text{moy-sem}}_{ij} = \mu' + \beta' SLt_{ij} + \text{niveauPL}_k + v_j + \varepsilon_{ij}$

Modèles stratifiés sur la parité:  $p=1, 2, 3$  et plus

Estimation des paramètres

**ETAPE 2:** Application des modèles aux vaches traitées (n=414)  
 (dans chaque classe de parité  $p$ )

prédiction

$\Delta PL_{\text{moy-sem}}$  attendu si la vache n'avait pas été traitée

comparaison

$\Delta PL_{\text{moy-sem}}$  observé sous traitement

**ETAPE 3:** Extraction des vaches répondantes au traitement strongylicide

3 conditions

$e \geq 1\text{kg}$   
 Condition n°1

$p(e \geq 1\text{kg})_p \neq p(r \geq 1\text{kg})_p$

Parmi les vaches traitées de parité  $p$ , il n'y a pas plus de vaches dont le  $\Delta PL_{\text{moy-sem}}$  observé est supérieur d'au moins 1 kg au  $\Delta PL_{\text{moy-sem}}$  prédit que parmi les vaches témoins de parité  $p$

L'effet du traitement ne peut pas être démontré dans cette classe de parité  $p$

$p(e \geq 1\text{kg})_p > p(r \geq 1\text{kg})_p$  (p-value < 0.05)  
 Condition n°2

Défaut de prédiction

$p(e \leq -1\text{kg})_p \neq p(r \leq -1\text{kg})_p$ ?  
 (Caractère symétrique du défaut de prédiction)

OUI

$p(e \leq -1\text{kg})_p > p(r \leq -1\text{kg})_p$

On ne peut éliminer un éventuel défaut de prédiction

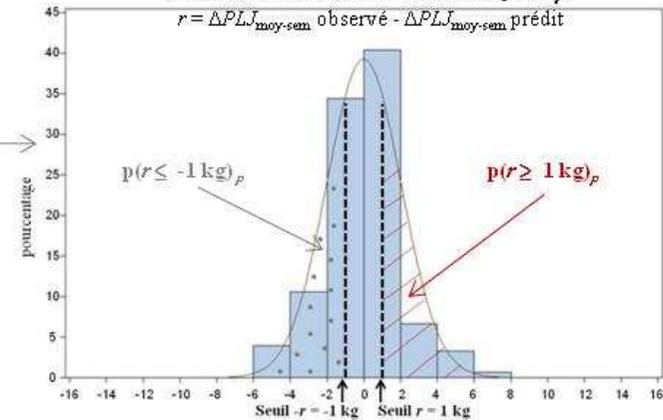
NON

Condition n°3

Un problème de défaut de prédiction peut être écarté

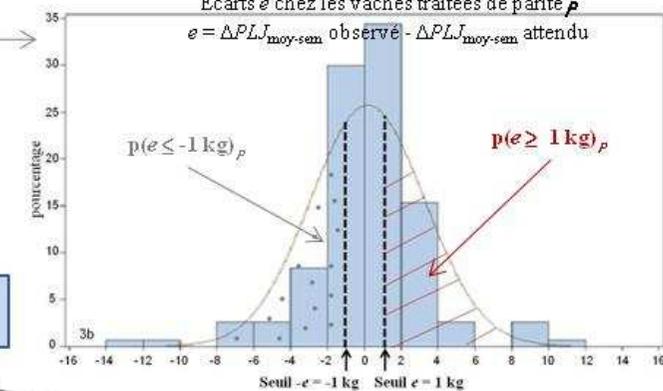
Résidus  $r$  chez les vaches témoins de parité  $p$

$r = \Delta PL_{\text{moy-sem}} \text{ observé} - \Delta PL_{\text{moy-sem}} \text{ prédit}$



Ecarts  $e$  chez les vaches traitées de parité  $p$

$e = \Delta PL_{\text{moy-sem}} \text{ observé} - \Delta PL_{\text{moy-sem}} \text{ attendu}$



Parmi les vaches traitées de parité  $p$  dont  $e \geq 1$  kg, il y effectivement des vaches dont la PL est améliorée après traitement

Les vaches traitées de parité  $p$  dont  $e \geq 1$  kg, sont des vaches répondantes au traitement strongylicide

**Figure 3-1:** Schéma de la démarche en 3 étapes et arbre décisionnel permettant de classer une vache traitée dans la catégorie des vaches répondantes au traitement strongylicide

### 3.5.1 Données de production laitière utilisées

Nous disposons, pour chaque vache, des données de production laitière journalière (PLJ, en kg/jour) moyennée par semaine, à partir de 2 semaines avant la date du traitement (semaines -2 et -1), et jusqu'à 14 semaines après (semaines 0, 1 à 14 ; la semaine 0 étant la semaine du traitement) (chapitre 2).

Nous avons calculé pour chaque vache la PLJ moyenne avant la date du traitement (moyenne des semaines -2 et -1) et au moment du pic (moyenne des semaines 5, 6 et 7). Puis, pour chaque vache, par soustraction, **le différentiel de production laitière entre avant et après la date du traitement ( $\Delta PLJ$ ) a été calculé.** Pour les vaches traitées avant le pic de lactation (phase montante de la courbe de lactation), ce  $\Delta PLJ$  était positif. Pour des vaches traitées après le pic de lactation (phase descendante de la courbe de lactation), il était négatif.

### 3.5.2 Troupeaux et animaux conservés pour l'analyse statistique

La base de données initiale contenait 1088 vaches (541 vaches traitées et 547 vaches témoins) et 25 troupeaux-année (20 troupeaux différents dont 5 ont été suivis en 2010 et en 2011) (Ravinet et al. 2014, chapitre 2). N'ont été conservées dans la nouvelle base de données que les vaches pour lesquelles on pouvait calculer le  $\Delta PLJ$ , soit les vaches ayant : (1) au moins une PLJ moyenne en semaine -2 ou -1 avant traitement, et (2) leurs 3 PLJ moyennes en semaines 5, 6 et 7 après traitement. De plus, dans un élevage (élevage 20), toutes les vaches avaient reçu un traitement douvicide 9 jours après notre traitement stronglycicide (donc avant les semaines 5, 6 et 7). Les données de cet élevage (51 vaches) ont été supprimées.

### 3.5.3 Etape 1 : modélisation du différentiel de PL ( $\Delta PLJ$ ) entre avant et après le traitement à partir des données de PL des vaches témoins

Le  $\Delta PLJ$  a été modélisé à partir des données des vaches témoins, dans chaque classe de parité (trois modèles stratifiés), comme une fonction du stade de lactation au moment du traitement ( $SL_t$ ) (en continu), du niveau de production au moment du traitement ( $niveauPL_t$ ) (en 3 catégories) et du troupeau. Chacun de ces 3 modèles est un modèle linéaire mixte par morceaux (2 morceaux) de la forme :

$$\text{Si } SL_t \leq a, \text{ alors } \Delta PLJ_{ij} = \mu + \beta SL_t_{ij} + niveauPL_t_k + v_j + \varepsilon_{ij},$$

$$\text{Si } SL_t > a, \text{ alors } \Delta PLJ_{ij} = \mu' + \beta' SL_t_{ij} + niveauPL_t_k + v_j + \varepsilon_{ij},$$

Où  $a$  = stade de lactation au moment du traitement correspondant au changement de pente (nœud) de la droite de modélisation du  $\Delta PLJ$ ,  $\Delta PLJ_{ij}$  = différentiel de production laitière entre les semaines (-2,-1) et les semaines (5,6,7) pour la vache  $i$  du troupeau  $j$ ,  $\mu$  et  $\mu'$  = moyennes des  $\Delta PLJ_{ij}$  après ajustement sur les covariables,  $\beta$  et  $\beta'$  = coefficients associés à  $SL_t_{ij}$  = stade de lactation au moment

du traitement (variable continue, en jours) de la vache  $i$  du troupeau  $j$ , niveau  $PL_t_k$  = niveau de production avant traitement (semaines -2 et -1) corrigé du stade de lactation et de la parité en trois catégories :  $k = 1$  (faible),  $k = 2$  (moyen),  $k = 3$  (fort),  $v_j$  = effet aléatoire troupeau,  $\varepsilon_{ij}$  = erreur résiduelle pour la vache  $i$  du troupeau  $j$ .

Pour chaque vache témoin, le résidu  $r = \Delta PLJ$  (observé) -  $\Delta PLJ$  (prédit par un des trois modèles) a été calculé. La distribution des résidus  $r$  a été évaluée dans chaque classe de parité. Chaque modèle a été validé sur la base de la distribution de ses résidus et des valeurs prédites (normalité, test de tendance centrale égale à zéro, et homoscedasticité).

#### *3.5.4 Etape 2 : Application du modèle aux vaches traitées*

Les modèles développés sur les vaches témoins ont ensuite été utilisés pour prédire, pour chaque vache traitée, le différentiel de production laitière attendu ( $\Delta PLJ$  attendu), c'est-à-dire si elle n'avait pas été traitée. Puis, pour chaque vache traitée, nous avons calculé l'écart  $e$  entre le  $\Delta PLJ$  réellement observé et  $\Delta PLJ$  attendu si la vache n'avait pas été traitée (cet écart  $e$  est l'équivalent des résidus  $r$  calculés pour les vaches témoins). La distribution des écarts  $e$  a été évaluée dans chaque classe de parité.

Puis, dans chaque classe de parité, les distributions des résidus  $r$  chez les vaches témoins et des écarts  $e$  chez les vaches traitées ont été comparées sur la base des quartiles.

#### *3.5.5 Etape 3 : extraction des vaches répondantes au traitement stronglycicide*

Dans notre démarche (**figure 3.1**), trois conditions devaient être réunies pour classer une vache traitée dans la catégorie des vaches répondantes au traitement stronglycicide (amélioration de la production laitière après traitement).

- La **condition n°1** devant être vérifiée était : **le  $\Delta PLJ$  observé (sous traitement) est supérieur d'au moins 1 kg au  $\Delta PLJ$  attendu si elle n'avait pas été traitée ( $e \geq 1\text{kg}$ )**. Ceci signifie, par exemple, que pour les vaches traitées après le pic de lactation, on sélectionne des vaches dont la pente de décroissance de PL est moindre que la pente attendue en l'absence de traitement.
- La **condition n°2** devant être vérifiée se rapporte à la classe de parité à laquelle la vache appartient : dans sa classe de parité, **la proportion de vaches traitées dont  $e \geq 1\text{kg}$  est significativement supérieure à la proportion de vaches témoins dont  $r \geq 1\text{kg}$** . En effet, parmi les vaches témoins, qui constituent notre population de référence, il y a aussi des vaches dont le  $\Delta PLJ$  observé est supérieur d'au moins 1 kg au  $\Delta PLJ$  prédit ( $r \geq 1\text{kg}$ ), et ceci pour d'autres raisons que le traitement (vu qu'il s'agit de vaches témoins). Ainsi, dans chaque classe de parité  $p$ , la proportion de vaches témoins dont  $r \geq 1\text{kg}$  ( $p(r \geq 1\text{kg})_p$ , avec  $p = 1, 2$  ou  $3$ ) a été comparée à la proportion de vaches traitées dont  $e \geq 1\text{kg}$

$(p(e \geq 1\text{kg})_p$ , avec  $p = 1, 2$  ou  $3$ ) (**figure 1**) par un test de Chi-2. Il fallait que  $p(e \geq 1\text{kg})_p$  soit significativement supérieure à  $p(r \geq 1\text{kg})_p$  ( $p < 0.05$ ) pour que des vaches de parité  $p$ , vérifiant déjà la condition n°1, soient considérées comme potentiellement répondantes au traitement strongylicide.

- La **condition n°3** devant être vérifiée se rapporte aussi à la classe de parité à laquelle la vache appartient : dans sa classe de parité, **la proportion de vaches traitées dont  $e \leq -1\text{kg}$  n'est pas différente de la proportion de vaches témoins dont  $r \leq -1\text{kg}$** . En effet, si  $p(e \geq 1\text{kg})_p$  est significativement supérieure à  $p(r \geq 1\text{kg})_p$  sur le plan statistique (condition n°2), cela peut être lié effectivement à un effet du traitement, mais cela peut aussi être lié à une prédiction imparfaite chez les vaches traitées car les modèles, développés chez les vaches témoins, sont forcés chez les vaches traitées. On peut faire l'hypothèse que, s'il s'agit d'un défaut de prédiction, ce défaut serait symétrique (distribution aléatoire des défauts de prédiction), autrement dit que l'excès de vaches traitées à droite du seuil  $e = 1\text{kg}$  (par rapport à la proportion attendue  $p(r \geq 1\text{kg})_p$ ) devrait également se retrouver à gauche du seuil  $-e = -1\text{kg}$ . Ainsi, dans chaque classe de parité, la proportion de vaches témoins dont le résidu  $r \leq -1\text{kg}$  ( $p(r \leq -1\text{kg})_p$ , avec  $p = 1, 2$  ou  $3$ ) a été comparée à la proportion de vaches traitées dont  $e \leq -1\text{kg}$  ( $p(e \leq -1\text{kg})_p$ , avec  $p = 1, 2$  ou  $3$ ) (**figure 1**) par un test de Chi-2. Il fallait que  $p(e \leq -1\text{kg})_p$  ne soit pas différente de  $p(r \leq -1\text{kg})_p$  ( $p > 0.05$ ) pour que des vaches de parité  $p$ , vérifiant déjà les conditions n°1 et 2, soient considérées comme répondantes au traitement strongylicide.

Finalement, les vaches traitées considérées comme répondantes au traitement devaient vérifier ces trois conditions. Les autres vaches traitées étaient considérées comme non répondantes.

Puis, dans chaque troupeau, le pourcentage de jeunes vaches traitées (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lactation) considérées comme répondantes a été calculé. Lorsque ce pourcentage était supérieur ou égal à 50%, le troupeau était qualifié de troupeau répondant. Sinon, il était qualifié de non répondant.

### **3.6 Identification des indicateurs caractérisant les vaches et les troupeaux répondants au traitement strongylicide**

A l'échelle individuelle, nous avons évalué si les 6 indicateurs individuels caractérisant les vaches étaient significativement associés à leur classification en « répondante » ou « non répondante » (tests de Chi-2, degré de significativité :  $p < 0.05$ ). Ces tests d'association ont également été faits chez les vaches témoins en distinguant les vaches dont  $r \geq 1\text{kg}$  et dont  $r \leq 1\text{kg}$ . Pour qu'un indicateur individuel soit retenu pour participer au profil des vaches répondantes, il devait (i) être associé, chez les vaches traitées, au fait d'être une vache répondante, (ii) ne pas être associé, chez les vaches témoins, au fait d'être une vache à  $r \geq 1\text{kg}$ .

A l'échelle troupeau, nous avons évalué si les 3 indicateurs caractérisant les troupeaux étaient significativement associés à leur classification en « troupeau répondant » ou « non répondant » (tests

exact de Fisher, degré de significativité :  $p < 0.05$ ). Sur le même principe que celui développé au niveau individuel, nous avons également effectué ces tests d'association en distinguant les troupeaux où le pourcentage de jeunes vaches témoins dont  $r \geq 1\text{kg}$  était inférieur ou supérieur à 50%. Pour qu'un indicateur de troupeau soit retenu pour participer au profil des troupeaux, il devait (i) être associé au fait d'être un troupeau répondant, (ii) ne pas être associé au fait d'être un troupeau où il y a plus de 50% de jeunes vaches témoins dont  $r \geq 1\text{kg}$ .

Différents profils individuels et de troupeau ont ensuite été construits sur la base des combinaisons possibles entre les indicateurs individuels et de troupeau ainsi retenus. Enfin, des profils « mixtes », combinant indicateurs individuels et indicateurs de troupeau, ont également été construits.

### **3.7 Calcul des valeurs informatives des indicateurs et combinaisons d'indicateurs pour l'identification des vaches et troupeaux répondants**

Pour chaque indicateur et combinaison d'indicateurs, les vaches (ou troupeaux) ont été codées « OUI » s'ils correspondaient au profil, « NON » s'ils ne correspondaient pas au profil. Un tableau de contingence répartissant les vaches (ou troupeaux) selon leur caractère répondant (oui/non) et leur profil (oui/non) a été construit pour chaque profil. La sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives (positive et négative) de chaque profil ont ensuite été calculées selon les définitions suivantes :

- Sensibilité : probabilité pour qu'un individu/troupeau répondant au traitement corresponde au profil (aptitude du profil à détecter tous les individus/troupeaux considérés comme répondants).
- Spécificité : probabilité pour qu'un individu/troupeau non répondant au traitement ne corresponde pas au profil (aptitude du profil à ne détecter que les individus/troupeaux considérés comme répondants).
- Valeur prédictive positive : probabilité pour qu'un individu/troupeau correspondant au profil soit effectivement un individu/troupeau répondant au traitement.
- Valeur prédictive négative : probabilité pour qu'un individu/troupeau ne correspondant pas au profil soit effectivement un individu/troupeau non répondant au traitement.

## **4. Résultats**

### **4.1 Description du jeu de données**

La **figure 3.2** récapitule les exclusions effectuées depuis la base de données initiale (1088 vaches dans 25 troupeaux) (Ravinet et al., 2014, chapitre 2). Après ces exclusions, l'échantillon final, décrit dans le **tableau 1**, était constitué de 826 vaches réparties dans 22 troupeaux (412 vaches témoins et 414

vaches traitées). Les proportions de vaches traitées et de vaches témoins n'étaient pas différentes dans chaque catégorie d'indicateurs (test de Chi-2,  $p > 0.05$ ) (Tableau 1).

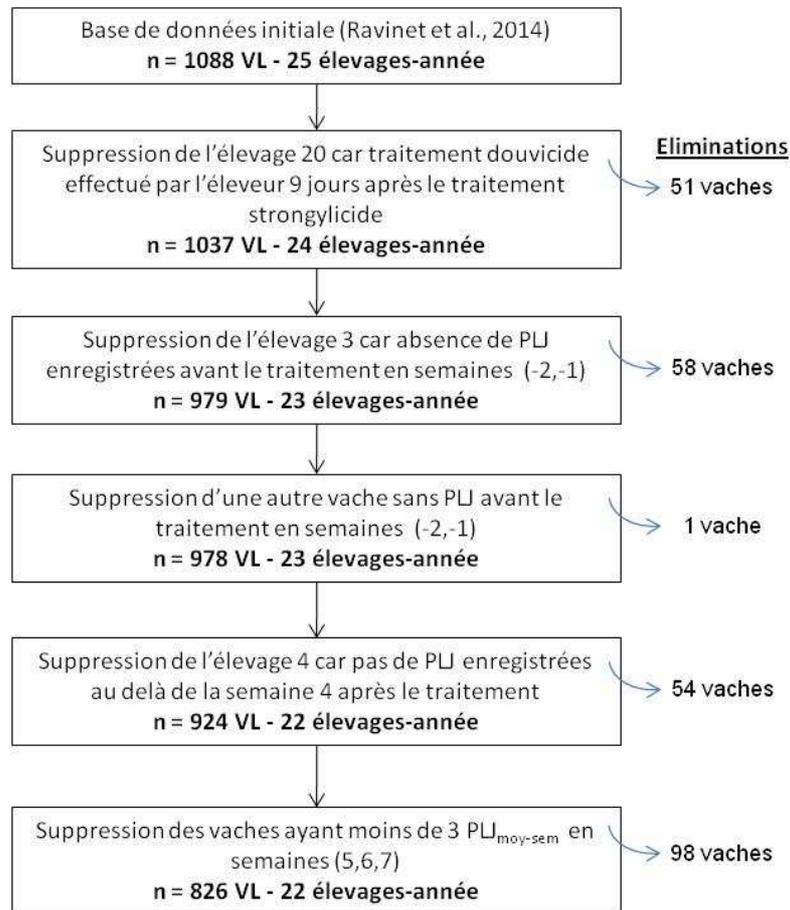


Figure 3-2: Bilan des exclusions des vaches de la base de données initiale

**Table 3-1:** Description de l'échantillon final (826 vaches dans 22 troupeaux, 414 vaches traitées / 412 vaches témoins), catégorisation des indicateurs et nombre de vaches traitées et de vaches témoins par catégorie de chaque indicateur caractérisant les vaches et les troupeaux.

La valeur  $p$  indiquée dans la dernière colonne se rapporte au test de Chi-2 évaluant si la proportion de vaches traitées et la proportion de vaches témoins diffèrent dans chaque catégorie de l'indicateur en question.

Indicateurs	Variables	Seuils des catégories et nombre de vaches par catégorie			$p$ -value du test de Chi-2	
			Vaches traitées	Vaches témoins		Total
	Parité	1	157	151	308	$p = 0.88$
		2	128	134	262	
		3 et plus	129	127	256	
<b>Indicateurs zootecniques individuels</b>	Stade de lactation au moment du traitement (SLt) (en jours)	SLt $\leq$ 100	139	142	281	$p = 0.92$
		100 < SLt $\leq$ 200	135	129	264	
		SLt > 200	140	141	281	
	Niveau de production avant le traitement (niveauPLt) <sup>1</sup> (Kg/jour)	Faible <sup>2</sup>	136	140	276	$p = 0.89$
		Moyen <sup>2</sup>	138	139	277	
		Fort <sup>2</sup>	140	133	273	
<b>Indicateurs parasitaires individuels</b>	Taux de pepsinogène sérique (mUTyr) <sup>3</sup>	Pepsi $\leq$ 952 <sup>4</sup>	137	136	273	$p = 0.98$
		952 < pepsin $\leq$ 1402	133	135	268	
		Pepsi > 1402 <sup>4</sup>	143	141	284	
	RDO sérique <i>O. ostertagi</i> <sup>5</sup>	ODR $\leq$ 0.38 <sup>4</sup>	153	143	296	$p = 0.75$
		0.38 < ODR $\leq$ 0.62	134	142	276	
		ODR > 0.62 <sup>4</sup>	126	127	253	
FEC (nombre d'oeufs dans 5g de fèces) <sup>6</sup>	FEC positif	97	106	203	$p = 0.42$	
	FEC négatif	317	304	621		
<b>Indicateurs parasitaires troupeaux</b>	TCE <sup>7</sup> (en mois)	TCE élevé (TECmin $\geq$ 8)	118	125	243 (6 troupeaux)	$p = 0.56$
		TCE faible (autrement)	296	287	583 (16 troupeaux)	
	RDO <i>O. ostertagi</i> lait de tank (RDO <sub>lait</sub> )	RDO <sub>lait</sub> < 0.74 <sup>8</sup>	162	156	318 (9 troupeaux)	$p = 0.71$
		RDO <sub>lait</sub> $\geq$ 0.74	252	256	508 (13 troupeaux)	
	% FEC positif dans le troupeau	%FEC+ $\leq$ 22.6 <sup>8</sup>	202	210	412 (10 troupeaux)	$p = 0.53$
%FEC+ > 22.6	212	202	414 (12 troupeaux)			

<sup>1,2</sup> Niveau de production avant le traitement (semaines -2 et -1) corrigé du stade de lactation et de la parité : la PL journalière moyenne sur les semaines -2 et -1 a été calculée pour chaque vache, puis, en fonction de sa parité et de son stade de lactation pendant ces semaines -2 et -1, une vache est classée faible, moyenne ou forte productrice selon les terciles de la distribution de cette PL moyenne en semaines -2 et -1.

<sup>3</sup> une donnée manquante

<sup>4</sup> terciles de la distribution (toutes les vaches de la base de données initiale contenant 1088 vaches)

<sup>5</sup> une donnée manquante

<sup>6</sup> deux données manquantes

<sup>7</sup> TCE = Temps de Contact Effectif avec les larves infestantes de SGI avant le 1<sup>er</sup> vêlage

<sup>8</sup> médiane de la distribution inter-troupeau (tous les troupeaux de la base de données initiale contenant 25 troupeaux)

## 4.2 Modélisation du différentiel de PL ( $\Delta PLJ$ ) chez les vaches témoins

Les modèles linéaires mixtes par morceaux du  $\Delta PLJ$  chez les vaches témoins primipares, de parité 2 et de parité 3 et plus, sont décrits dans les tableaux 3.2a, b et c, respectivement. Chacun de ces modèles a été validé. Les paramètres estimés dans ces modèles ont été appliqués aux vaches traitées de parité 1, 2, 3 et plus, respectivement.

**Table 3-2:** Paramètres estimés, erreurs types et p-values des modèles linéaires mixtes par morceau évaluant le  $\Delta PLJ$  (exprimé en kg de lait) chez les vaches témoins

**3-2a)** Modèle évaluant le  $\Delta PLJ$  chez les vaches témoins primipares ( $n = 151$ )

Effets fixes	$SLt \leq a_1$			$SLt > a_1$		
	Valeurs estimées des paramètres	Erreur type	p-value	Valeurs estimées des paramètres	Erreur type	p-value
$a_1$ (jours)	38	3.39		38	3.39	
Intercept (kg)	17.40			0.25		
Stade de lactation le jour du traitement (jours)	-0.46	0.064	< 0.0001	-0.0061	0.0019	0.004
Niveau de production avant traitement (kg/j)						
Faible	5.61	1.45	0.0009	0.86	0.54	0.12
Moyen	1.35	1.31	0.31	0.82	0.49	0.11
Fort	Réf	-	-	Réf	-	-
<b>Effet aléatoire</b>	<b>Variance</b>	<b>Erreur type</b>		<b>Variance</b>	<b>Erreur type</b>	
Troupeau	1.97	0.73		1.97	0.73	

**3-2b)** Modèle évaluant le  $\Delta PLJ$  chez les vaches témoins de parité 2 ( $n = 134$ )

Effets fixes	$SLt \leq a_2$			$SLt > a_2$		
	Valeurs estimées des paramètres	Erreur type	p-value	Valeurs estimées des paramètres	Erreur type	p-value
$a_2$ (jours)	35	4.70		35	4.70	
Intercept (kg)	16.79			-3.40		
Stade de lactation le jour du traitement (jours)	-0.57	0.15	0.001	0.00041	0.0028	0.88
Niveau de production avant traitement (kg/j)						
Faible	6.08	3.84	0.13	3.14	0.77	0.0006
Moyen	-0.37	2.38	0.88	0.87	0.75	0.25
Fort	Réf	-	-	Réf	-	-
<b>Effet aléatoire</b>	<b>Variance</b>	<b>Erreur type</b>		<b>Variance</b>	<b>Erreur type</b>	
Troupeau	2.09	1.32		2.09	1.32	

**3-2c) Modèle évaluant le  $\Delta PLJ$  chez les vaches témoins de parité 3 et plus ( $n = 127$ )**

Effets fixes	SLI $\leq a_3$			SLI $> a_3$		
	Valeurs estimées des paramètres	Erreur type	<i>p-value</i>	Valeurs estimées des paramètres	Erreur type	<i>p-value</i>
$a_3$ (jours)	33	3.67		33	3.67	
Intercept (kg)	22.03			-2.61		
Stade de lactation le jour du traitement (jours)	-0.75	0.12	< 0.0001	0.0018	0.0032	0.57
Niveau de production avant traitement (kg/j)						
Faible	3.49	3.48	0.33	1.31	0.82	0.13
Moyen	8.08	3.31	0.02	-0.52	0.79	0.52
Fort	Réf	-	-	Réf	-	-
<b>Effet aléatoire</b>	<b>Variance</b>	<b>Erreur type</b>		<b>Variance</b>	<b>Erreur type</b>	
Troupeau	1.82	0.45		1.82	0.45	

**4.3 Distribution des différences entre le  $\Delta PLJ$  observé et le  $\Delta PLJ$  prédit chez les vaches témoins (résidus  $r$ ) et chez les vaches traitées (écarts  $e$ )**

Le **tableau 3.3** ainsi que les **figures 3.3a, b, c** décrivent la distribution des résidus  $r$  chez les vaches témoins et des écarts  $e$  chez les vaches traitées, dans chaque classe de parité.

**Table 3-3:** Description, par parité, des différences ( $D$ ) entre le  $\Delta$ PLJ observé et le  $\Delta$ PLJ prédit chez les vaches témoins (résidus  $r$ ) et chez les vaches traitées (écarts  $e$ )

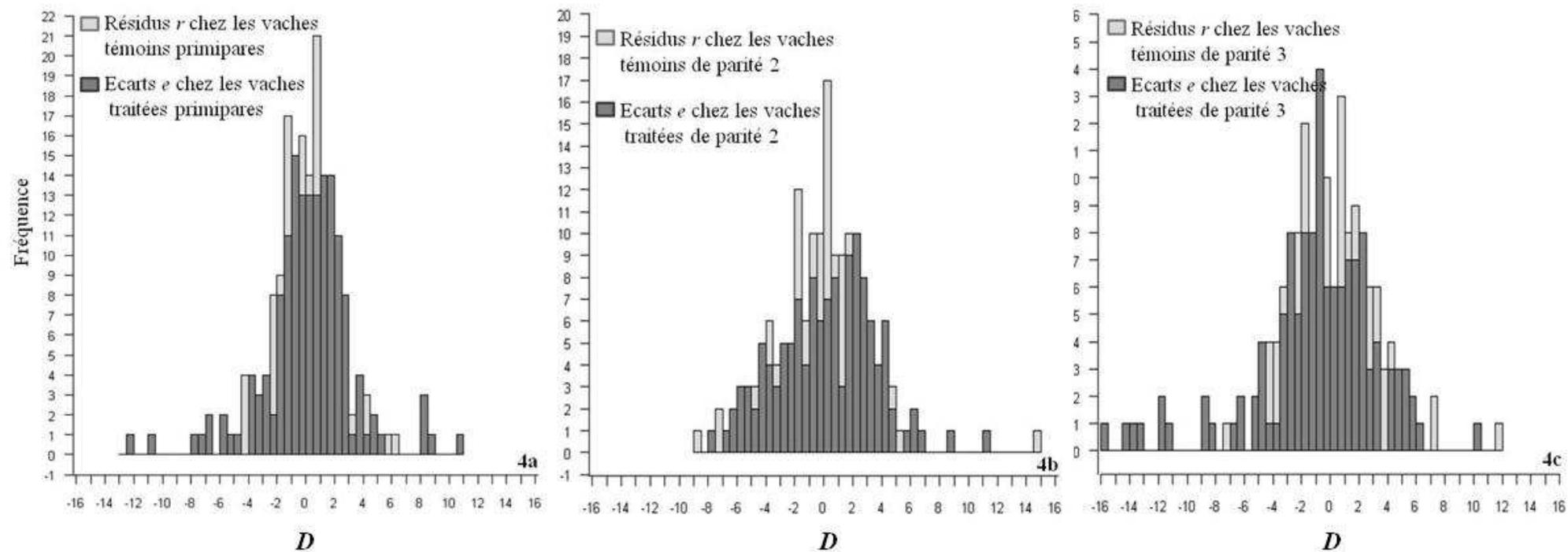
modèle	parité	traitement	Nombre de vaches	$D$	Moyenne (écart type)	min	Q1	médiane	Q3	max	$p(r \geq 1\text{kg})^1$	$p(r \leq -1\text{kg})^2$	$p(e \geq 1\text{kg})^3$	$p(e \leq -1\text{kg})^4$
1	1	Témoins	151	$r$	0.0048 (2.03)	-5.30	-1.36	0.016	1.18	6.20	27.81%	31.79%	-	-
		Traitées	157	$e$	0.19 (3.10)	-12.37	-1.14	0.35	1.81	11.0	-	-	38.85%	26.75%
2	2	Témoins	134	$r$	0 (3.0)	-8.85	-1.71	0.15	1.53	14.52	32.84%	32.84%	-	-
		Traitées	128	$e$	0.17 (3.39)	-7.52	-2.31	0.42	2.52	11.27	-	-	42.19%	35.16%
3	3 et plus	Témoins	127	$r$	0 (3.08)	-8.55	-1.95	-0.035	1.82	11.61	35.83%	34.65%	-	-
		Traitées	129	$e$	-0.95 (4.29)	-15.64	-2.60	-0.62	1.80	10.40	-	-	32.56%	42.64%

<sup>1</sup>proportion de vaches témoins dont  $r \geq 1$  kg

<sup>2</sup>proportion de vaches témoins dont  $r \leq -1$  kg

<sup>3</sup>proportion de vaches traitées dont  $e \geq 1$  kg

<sup>4</sup>proportion de vaches traitées dont  $e \leq -1$  kg



**Figure 3-3:** Distribution des différences ( $D$ ) entre le  $\Delta\text{PLJ}_{\text{moy-sem}}$  observé et le  $\Delta\text{PLJ}_{\text{moy-sem}}$  prédit chez les vaches vaches témoins ( $r$ ) et chez les vaches traitées ( $e$ ) : **3a)** chez les vaches primipares, **3b)** chez les vaches de parité 2, **3c)** chez les vaches de parité 3 et plus

Chez les vaches témoins primipares, la distribution des résidus  $r$  est normale, centrée en zéro : médiane = 0.016 kg et moyenne = 0.0048 kg. La distribution des écarts  $e$  chez les vaches traitées primipares est un peu décalée vers la droite par rapport à la distribution des résidus  $r$  (**tableau 3.3** et **figure 3.3a**) : en moyenne le  $\Delta PLJ$  observé s'écarte de +0.19 kg du  $\Delta PLJ$  attendu si la vache n'avait pas été traitée, et, le 1<sup>er</sup> quartile, la médiane, et le 3<sup>ème</sup> quartile de la distribution des écarts  $e$  (-1.14, 0.35, et 1.81 kg respectivement) sont tous les trois supérieurs à ceux relatifs à la distribution des résidus  $r$  (-1.36, 0.016 et 1.18 kg respectivement). Ceci suggère un effet positif du traitement sur la PL chez au moins une partie des vaches primipares traitées.

Chez les vaches témoins de parité 2, la moyenne des résidus  $r$  est égale à 0, et la médiane est de 0.15 kg. On note un léger décalage de la médiane par rapport à zéro en raison d'une valeur extrême ( $r_{\max} = 14.52$  kg pour une vache) qui tire la distribution vers la droite. Si l'on ne tient pas compte de cette valeur extrême, la médiane des résidus  $r$  est alors de 0.086 kg, et dans ce cas, la normalité des résidus est vérifiée. La distribution des écarts  $e$  chez les vaches traitées de parité 2 est un peu étalée vers la droite par rapport à la distribution des résidus  $r$  (**tableau 3.3** et **figure 3.3b**) : en moyenne le  $\Delta PLJ$  observé s'écarte de +0.17 kg du  $\Delta PLJ$  attendu si la vache n'avait pas été traitée, et, la médiane et le 3<sup>ème</sup> quartile de la distribution des écarts  $e$  (0.42 et 2.52 kg respectivement) sont tous les deux supérieurs à ceux relatifs à la distribution des résidus  $r$  (0.15 et 1.53 kg respectivement). Le 1<sup>er</sup> quartile des écarts  $e$  est en revanche inférieur au 1<sup>er</sup> quartile des résidus  $r$  (-2.31 versus -1.71 kg respectivement). Ceci suggère un effet positif du traitement sur la PL chez au moins une partie des vaches traitées de parité 2.

Chez les vaches témoins de parité 3 et plus, la distribution des résidus  $r$  est normale, centrée sur zéro : médiane = -0.035 kg et moyenne = 0 kg. La distribution des écarts  $e$  chez les vaches traitées de parité 3 et plus est étalée vers la gauche par rapport à la distribution des résidus  $r$  (**tableau 3.3** et **figure 3.3c**) : en moyenne le  $\Delta PLJ$  observé s'écarte de -0.95 kg du  $\Delta PLJ$  attendu si la vache n'avait pas été traitée, et, le 1<sup>er</sup> quartile et la médiane de la distribution des écarts  $e$  (-2.60 et -0.62 kg respectivement) sont tous les deux inférieurs à ceux relatifs à la distribution des résidus  $r$  (-1.95 et -0.035 kg respectivement). Le 3<sup>ème</sup> quartile des écarts  $e$  et celui des résidus  $r$  restent en revanche similaires (1.80 et 1.82 respectivement). Ceci suggère un effet négatif du traitement sur la PL chez au moins une partie des vaches traitées de parité 3 et plus.

#### 4.4 Identification des vaches et troupeaux répondants au traitement stronglycide

Les proportions de vaches témoins primipares dont le  $\Delta PLJ$  observé s'écarte d'au moins 1 kg en valeur absolue du  $\Delta PLJ$  prédit sont  $p(r \geq 1\text{kg})_1 = 27.81\%$  et  $p(r \leq -1\text{kg})_1 = 31.79\%$  (**tableau 3.3**). Ces proportions chez les vaches traitées primipares sont  $p(e \geq 1\text{kg})_1 = 38.85\%$  et  $p(e \leq -1\text{kg})_1 = 26.75\%$  (**tableau 3.3**). La proportion  $p(e \geq 1\text{kg})_1$  est significativement supérieure à la proportion  $p(r \geq 1\text{kg})_1$  ( $p =$

0.002), alors que la proportion  $p(e \leq -1\text{kg})_1$  n'est pas significativement différente de la proportion  $p(r \leq -1\text{kg})_1$  ( $p = 0.18$ ). Par conséquent, chez les vaches primipares traitées, les conditions n°2 et n°3 sont vérifiées, et les vaches primipares traitées dont  $e \geq 1\text{kg}$  (condition n°1) (38.85% des primipares) peuvent être classées dans la catégorie des vaches répondantes au traitement.

Les proportions de vaches témoins de parité 2 dont le  $\Delta PLJ$  observé s'écarte d'au moins 1 kg en valeur absolue du  $\Delta PLJ$  prédit sont  $p(r \geq 1\text{kg})_2 = p(r \leq -1\text{kg})_2 = 32.84\%$  (tableau 3.3). Ces proportions chez les vaches traitées de parité 2 sont  $p(e \geq 1\text{kg})_2 = 42.19\%$  et  $p(e \leq -1\text{kg})_2 = 35.16\%$  (tableau 3.3). La proportion  $p(e \geq 1\text{kg})_2$  est significativement supérieure à la proportion  $p(r \geq 1\text{kg})_2$  ( $p = 0.02$ ), alors que la proportion  $p(e \leq -1\text{kg})_1$  n'est pas significativement différente de la proportion  $p(r \leq -1\text{kg})_1$  ( $p = 0.58$ ). Par conséquent, chez les vaches de parité 2 traitées, les conditions n°2 et n°3 sont vérifiées, et les vaches de parité 2 traitées dont  $e \geq 1\text{kg}$  (condition n°1) (42.19% des vaches de parité 2) peuvent être classées dans la catégorie des vaches répondantes au traitement.

Les proportions de vaches témoins de parité 3 et plus dont le  $\Delta PLJ$  observé s'écarte d'au moins 1 kg en valeur absolue du  $\Delta PLJ$  prédit sont  $p(r \geq 1\text{kg})_3 = 35.83\%$  et  $p(r \leq -1\text{kg})_3 = 34.65\%$  (tableau 3.3). Ces proportions chez les vaches traitées de parité 3 et plus sont  $p(e \geq 1\text{kg})_3 = 32.56\%$  et  $p(e \leq -1\text{kg})_3 = 42.64\%$  (tableau 3.3). La proportion  $p(e \geq 1\text{kg})_3$  n'est pas significativement différente de la proportion  $p(r \geq 1\text{kg})_3$  ( $p = 0.49$ ), alors que la différence entre la proportion  $p(e \leq -1\text{kg})_3$  et la proportion  $p(r \leq -1\text{kg})_3$  est marginalement significative ( $p = 0.056$ ),  $p(e \leq -1\text{kg})_3$  étant supérieure à  $p(r \leq -1\text{kg})_3$ . Par conséquent, chez les vaches de parité 3 et plus traitées, les conditions n°2 et n°3 ne sont pas vérifiées, et aucune vache de parité 3 et plus traitées (y compris celles dont  $e \geq 1\text{kg}$ ) ne peut être classées dans la catégorie des vaches répondantes au traitement selon les conditions fixées.

Finalement, des vaches répondantes au traitement strongylicide n'ont pu être identifiées, selon notre démarche, que parmi les vaches primipares et vaches de parité 2. Il s'agit donc **de jeunes vaches dont  $e \geq 1\text{kg}$**  : 61 vaches primipares et 54 vaches de parité 2, sur 414 vaches traitées au total, soit 27.8% de vaches répondantes. Les 299 autres vaches traitées (96 primipares, 74 vaches de parité 2 et 129 vaches de parité 3 et plus) ont été considérées comme non répondantes.

Dans chaque troupeau, le pourcentage de vaches répondantes a donc été calculé comme le pourcentage de vaches traitées correspondant aux critères : parité = 1 ou 2 et  $e \geq 1\text{kg}$ . Ce pourcentage allait de 7.7% à 80% (moyenne = 42.5%, médiane = 40.8%). Sur les 22 troupeaux inclus dans cette étude, dans 9 troupeaux ce pourcentage était supérieur ou égal à 50% : ils ont été classés dans la catégorie des troupeaux répondants.

#### 4.5 Identification des indicateurs caractérisant les vaches et les troupeaux répondants au traitement stronglycicide

A l'échelle individuelle, les premiers résultats concernant l'identification des vaches répondantes (cf. ci-dessus) indiquent que seules les jeunes vaches (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lactations) sont répondantes au traitement stronglycicide. C'est donc pour ces jeunes vaches que la recherche d'autres indicateurs caractérisant les vaches répondantes a été menée (**tableau 3.4**).

Le niveau de production avant le traitement était significativement associé au caractère répondant ( $p=0.0012$ ) (**tableau 3.4**) : parmi les jeunes vaches faibles, moyennes et fortes productrices, les % de vaches répondantes sont 27%, 41% et 53% respectivement. Aucun des autres indicateurs individuels n'était significativement associé au caractère répondant des vaches traitées (**tableau 3.4**). Chez les jeunes vaches témoins, le niveau de production avant la date du traitement n'était pas associé au fait d'être une jeune vache à  $r \geq 1\text{kg}$  ( $p=0.44$ ).

A l'échelle troupeau, le RDO anticorps anti-*Ostertagia* mesuré dans le lait de tank était significativement associé au caractère répondant du troupeau ( $p = 0.03$ ) (**tableau 3.5**) : 8 des 13 troupeaux à RDO lait de tank  $\geq 0,74$  (62%) étaient des troupeaux répondants, alors que seulement un des 9 troupeaux à RDO lait de tank  $< 0,74$  (11%) était un troupeau répondant. Par ailleurs, même si l'association n'était pas significative ( $p=0.33$ ), 8 des 16 troupeaux (50%) à Temps de Contact Effectif (TCE) faible avec les larves de strongles digestifs étaient des troupeaux répondants, alors que seulement 1 des 6 troupeaux à TCE élevé ( $> 8$  mois) (17%) était un troupeau répondant. Le pourcentage de coproscopies positives dans le troupeau n'était pas associé à son caractère répondant. Par ailleurs, aucun des 3 indicateurs de troupeau n'était associé au fait d'être un troupeau où le pourcentage de jeunes vaches témoins dont  $r \geq 1$  kg est supérieur ou inférieur à 50%.

**Table 3-4:** Répartition des jeunes vaches traitées répondantes (n = 115 vaches) et des jeunes vaches traitées non répondantes (n = 170 vaches) au traitement strongylicide en fonction des catégories d'indicateurs individuels zootechniques et parasitaires caractérisant les vaches

Indicateurs	Variables	Répartition des jeunes vaches potentiellement répondantes et non répondantes			Test de Chi-2
			Non répondantes	Répondantes	
Indicateurs zootechniques individuels	Parité	1	96	61 (39%)	p = 0.57
		2	74	54 (42%)	
	Stade de lactation au moment du traitement (SLt) (en jours)	SLt ≤ 100	60	31 (34%)	p = 0.33
		100 < SLt ≤ 200	53	41 (44%)	
		SLt > 200	57	43 (43%)	
Niveau de production avant le traitement (Kg/jour)	Faible	70	26 (27%)	p = 0.001	
	Moyen	56	39 (41%)		
	Fort	44	50 (53%)		
Indicateurs parasitaires individuels	Taux de pepsinogène sérique (mUTyr)	Pepsi ≤ 952	61	29 (32%)	p = 0.092
		952 < pepsi ≤ 1402	54	36 (40%)	
		Pepsi > 1402	55	50 (48%)	
	RDO sérique <i>O. ostertagi</i> <sup>1</sup>	ODR ≤ 0.38	55	42 (43%)	p = 0.73
		0.38 < ODR ≤ 0.62	60	38 (39%)	
		ODR > 0.62	55	34 (38%)	
	FEC (nombre d'oeufs dans 5g de fèces)	FEC positif	38	26 (41%)	p = 0.96
FEC négatif		132	89 (40%)		

<sup>1</sup>une donnée manquante

**Table 3-5:** Répartition des troupeaux répondants (au moins 50% des jeunes vaches sont répondantes, n = 9) et non répondants (moins de 50% des jeunes vaches sont répondantes, n = 13) au traitement strongylicide en fonction des catégories d'indicateurs caractérisant les troupeaux.

Indicateurs	Variables	Répartition des troupeaux potentiellement répondants et non répondants			Test exact de Fisher
			Non répondant	Répondant	
Indicateurs de troupeau	TCE (en mois)	TCE élevé (TECmin≥8)	5	1 (17%)	p = 0.33
		TCE faible (autrement)	8	8 (50%)	
	RDO <i>O. ostertagi</i> lait de tank (RDO <sub>lait</sub> )	RDO <sub>lait</sub> < 0.74	8	1 (11%)	p = 0.03
		RDO <sub>lait</sub> ≥ 0.74	5	8 (62%)	
	% FEC positif dans le troupeau	%FEC+ ≤ 22.6	6	4 (40%)	p = 1
		%FEC+ > 22.6	7	5 (42%)	

#### 4.6 Construction des profils de vaches et de troupeaux répondants au traitement stronglycicide et calcul des valeurs informatives de ces profils

A l'échelle troupeau, le RDO lait de tank a été retenu pour construire le profil des troupeaux répondants. Le TCE a également été retenu même si l'association n'était pas statistiquement significative, de manière à évaluer son apport dans les profils construits. En effet, 8 des 9 troupeaux répondants étaient des troupeaux à TCE faible (distribution observée), et, le nombre de troupeaux étant faible ( $n = 22$ ), on pouvait suspecter un manque de puissance statistique. De plus, le TCE était déjà apparu comme un facteurs de variation significatif de la réponse en lait post-traitement (Ravinet et al., 2014). Deux profils ont donc été construits à l'échelle troupeau (tableau 3.6) :

- Le profil P1 : « être un troupeau à RDO lait de tank élevé ( $RDO_{lait} \geq 0.74$ ) »
- Le profil P2 : « être un troupeau à RDO lait de tank élevé ( $RDO_{lait} \geq 0.74$ ) et TCE faible ( $< 8$  mois) »

Les valeurs informatives de ces profils de troupeaux répondants figurent dans le tableau 3.6. Pour détecter les troupeaux répondants, la spécificité du profil P1 était médiocre. La combinaison des informations relatives au RDO lait de tank et au TCE (profil P2) permettait une nette amélioration de la spécificité dans le choix des troupeaux à traiter, sans une trop grande dégradation de la sensibilité. 13 troupeaux sur 22 correspondaient au profil P1, 8 sur 22 au profil P2. En s'appuyant sur P1, le taux de traitement (de troupeau) serait donc proche de 60%, alors que le taux de traitement associé à P2 était de 36%.

**Table 3-6:** Sensibilité, spécificité, et valeurs prédictives des deux profils de troupeau construits pour caractériser les troupeaux répondants

Profils	Indicateurs composant le profil du troupeau			Valeurs informatives du profil			
	RDO lait de tank élevé ( $RDO_{lait} \geq 0.74$ )	TCE faible ( $< 8$ mois)	$n$ troupeaux	Sensibilité (Se)	Spécificité (Sp)	Valeur prédictive positive (VPP)	Valeur prédictive négative (VPN)
P1	oui	-	13	0.89	0.62	0.62	0.89
P2	oui	oui	8	0.78	0.92	0.88	0.86

A l'échelle individuelle, vu que la catégorie de vaches répondantes n'était composée que de jeunes vaches, le premier indicateur participant obligatoirement aux profils des vaches répondantes était donc la parité : tous les profils individuels construits devaient contenir au moins le caractère « être une vache en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> lactation ». Le second indicateur individuel retenu était le niveau de production avant traitement. Deux profils ne comportant que des indicateurs individuels ont donc été construits (**tableau 3.7**) :

- Le profil P3 : « être une jeune vache (1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> lactation) »
- Le profil P4 : « être une jeune vache (1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> lactation) avec un niveau de production élevé avant traitement »

Puis, des profils mixtes, combinant indicateurs individuels et indicateurs de troupeau, ont été construits (**tableau 7**, profils P5 à P10) : ces profils combinent 2, 3 ou 4 indicateurs.

**Table 3-7:** Sensibilité, spécificité, et valeurs prédictives des profils individuels construits pour caractériser les vaches répondantes

Profils	Indicateurs composant le profil de l'individu à traiter				<i>n</i> vaches <sup>1</sup>	Valeurs informatives du profil			
	Indicateurs individuels		Indicateurs de troupeau			Sensibilité (Se)	Spécificité (Sp)	Valeur prédictive positive (VPP)	Valeur prédictive négative (VPN)
	Jeune vache (1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> lactation)	Forte productrice avant traitement	RDO lait de tank élevé (RDO <sub>lait</sub> ≥ 0.74)	TCE faible ( < 8 mois)					
<b>P3</b>	oui	-	-	-	570	1	0.43	0.40	1
<b>P4</b>	oui	oui	-	-	188	0.43	0.85	0.53	0.80
<b>P5</b>	oui	-	oui	-	361	0.71	0.67	0.45	0.86
<b>P6</b>	oui	-	-	oui	394	0.72	0.61	0.41	0.85
<b>P7</b>	oui	-	oui	oui	200	0.46	0.83	0.50	0.80
<b>P8</b>	oui	oui	oui	-	99	0.26	0.93	0.59	0.77
<b>P9</b>	oui	oui	-	oui	143	0.37	0.90	0.58	0.79
<b>P10</b>	oui	oui	oui	oui	65	0.21	0.96	0.67	0.76

<sup>1</sup>nombre de vaches correspondant à ce profil dans l'échantillon complet de 826 vaches = nombre de vaches qui seraient traitées sur la base de ce profil

Les valeurs informatives de ces profils individuels des vaches à traiter figurent dans le **tableau 3.7**. Pour maximiser la probabilité de détecter toutes les vaches répondantes, il faudrait privilégier les profils ayant la meilleure sensibilité, à savoir les profils P3, P5 et P6 (les valeurs informatives de P5 et P6 étant proches). Les valeurs prédictives positives de ces trois profils sont cependant très faibles, et le risque de traiter une vache à tort (sans amélioration de la PL) est élevé. Par exemple, en s'appuyant sur P3, on ne pourrait attendre une amélioration de la PL après traitement que pour 4 vaches sur 10 vaches traitées. Sur la base de ces profils P3, P5 et P6, dans notre échantillon de 826 vaches, 570, 361 et 394 vaches seraient traitées respectivement, soit des taux de traitement de 70%, 44% et 48%, respectivement.

Pour maximiser la probabilité de ne détecter que des vaches répondantes, il faudrait privilégier les profils ayant la meilleure spécificité, à savoir, dans l'ordre croissant de leur spécificité, les profils P4 et P7, puis les profils P8, P9 et P10. Avec ces profils, le risque de ne pas traiter une vache qui pourrait bénéficier du traitement stronglycicide est cependant très élevé. Sur la base de ces profils, un nombre plus faible de vaches seraient traitées : 188, 200, 99, et 143 vaches sur 826 avec les profils P4, P7, P8 et P9 respectivement. Ceci correspond à des taux de traitement compris entre 12 et 24%. Un taux de traitement de seulement 8% (65 vaches sur 826) pourrait être atteint avec le profil P10 le plus spécifique. Le profil mixte P7, combinant 3 indicateurs, était similaire, en termes de valeurs informatives et de taux de traitement, au profil P4 ne combinant que 2 indicateurs individuels (sans information relative au troupeau). Pour les autres profils, globalement quand le nombre d'indicateurs augmente, la spécificité et la valeur prédictive positive augmentent, et le taux de traitement diminue.

On remarque notamment que tous les profils intégrant le RDO lait de tank gagnent en spécificité et voient leur valeur prédictive positive s'améliorer, lorsque le TCE y est ajouté : P1 *versus* P2, P5 *versus* P7, et P8 *versus* P10.

Enfin, le taux de traitement individuel par troupeau dépend de la proportion de jeunes vaches (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lactation) dans le troupeau lorsque le seul indicateur individuel pris en compte est la parité : dans notre échantillon, par troupeau, 52 à 85% des vaches seraient traitées. Il dépend de la proportion de jeunes vaches fortes productrices avant traitement lorsque la parité et le niveau de production sont combinés : dans notre échantillon, par troupeau, 2 à 55% des vaches seraient ainsi traitées.

## **5. Discussion**

Il s'agit de la première étude évaluant l'aptitude de combinaisons de plusieurs indicateurs à reconnaître les vaches pour lesquelles une amélioration de la production laitière après traitement stronglycicide peut être attendue. La connaissance de cette aptitude est essentielle pour un choix raisonné des troupeaux et des animaux à traiter sélectivement contre les strongles gastro-intestinaux.

L'ensemble des profils construits sont des profils opérationnels, composés d'un ou plusieurs indicateurs, pour la plupart faciles à évaluer et à obtenir en élevage.

Le calcul des valeurs informatives de ces profils nécessitait tout d'abord la détection des vaches ayant une augmentation de production laitière après traitement. Cependant, il n'existe pas de méthode « de référence » permettant la détection individuelle des vaches ayant effectivement une réponse en lait post-traitement. Nous avons donc tout d'abord élaboré une démarche basée sur l'analyse des écarts entre les différentiels de production laitière observés et prédits, et les déséquilibres de répartition des vaches témoins et des vaches traitées en fonction de ces écarts. Cette approche a permis d'extraire, de la population des 414 vaches traitées, 27,8% de vaches répondantes au traitement stronglycide. Toutefois, ces vaches devraient en fait être qualifiées de potentiellement répondantes. En effet, trois points critiques de la méthode ont pu conduire à une surestimation du nombre de vaches répondantes et justifieraient donc ce terme de prudence. Tout d'abord, rien ne permet d'assurer, à l'échelle individuelle, que l'augmentation de production laitière soit due uniquement au traitement. Ensuite, pour une vache considérée comme répondante, la supériorité du différentiel de PL observé par rapport au différentiel de PL attendu (condition n°1) peut aussi être liée à l'imprécision de toute prédiction. Enfin, cette proportion de vaches sélectionnées comme répondantes dépend du seuil minimal choisi pour la considérer comme telle. Nous avons vu dans notre première étude (Ravinet et al., 2014), que le gain de PL des vaches traitées (par rapport aux vaches non traitées) était en moyenne de 0,65 kg/vache/jour en semaines 5, 6 et 7. Ce gain moyen étant calculé en intégrant les vaches répondantes au traitement et les vaches non répondantes, nous avons choisi un seuil légèrement supérieur à cette moyenne de 0,65 kg, à savoir 1 kg, pour sélectionner les vaches répondantes contribuant à ce pic. Cette exigence reste cependant modeste et a donc pu conduire à des erreurs de classement dans le sens d'une surestimation du nombre de vaches répondantes. Pour analyser la robustesse de nos résultats, il serait intéressant de faire varier ce seuil. Les sensibilités, spécificités et valeurs prédictives restent en effet relatives à cette méthode de détection des vaches répondantes, notamment à ce seuil minimal choisi, et les biais de classement possibles impactent ensuite ces valeurs informatives. Les valeurs chiffrées doivent donc être appréhendées avec prudence, mais notre étude, en dégagant des profils très sensibles ou très spécifiques des animaux à traiter, fournit une base de réflexion intéressante pour la mise en place de stratégie de traitement ciblé sélectif.

La proportion de vaches potentiellement répondantes trouvée ici, proche de 28%, est supérieure aux proportions de vaches laitières définies comme fortement parasitées dans différentes études européennes évaluant les charges parasitaires abomasales (Vercruyse et al., 1986, Agneessens et al., 2000, Borgsteede et al., 2000, Chartier et al., 2013). Dans ces études, 2% à 20% des vaches sont considérées comme porteuses d'une charge parasitaire élevée, supérieure à 10 000 vers, seuil parfois rapporté comme indicatif d'une baisse de production laitière (Agneessens et al., 2000). La proportion

de vaches réellement répondantes, plus faible que la proportion de vaches potentiellement répondantes mise en évidence, pourrait s'approcher de ces pourcentages rapportés de vaches fortement parasitées. Toutefois, la réponse en lait post-traitement n'est probablement pas uniquement liée à la charge parasitaire, c'est-à-dire aux capacités de résistance des vaches. Elle pourrait aussi être liée, comme souvent souligné chez les petits ruminants, aux capacités de résilience de l'animal, c'est-à-dire à son aptitude à moins pâtir de la présence des parasites (Chartier et al., 2000, Hoste et al., 2002). Ainsi, ce seuil de 10 000 vers indicatif d'une baisse de production laitière serait donc discutable, et la proportion de vaches répondantes ne correspondrait pas nécessairement à la proportion de vaches ainsi définies comme les plus parasitées.

Dans cette étude, les vaches identifiées comme répondantes n'étaient que des jeunes vaches en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> lactation, d'où la capacité du profil P3, uniquement basé sur le caractère « jeune vache », à identifier toutes les vaches répondantes. L'installation de l'immunité vis-à-vis des SGI dépend de la durée d'exposition (Vercruyse et Claerebout, 1997), puis son entretien dépend du maintien du contact avec les parasites (immunité de type concomitante). Le temps de contact avec les parasites serait donc essentiel pour la qualité de la résistance d'un individu à la ré-infestation. Chez les jeunes vaches, on peut donc émettre l'hypothèse d'une moindre résistance pour certains individus, à l'origine de la détection des vaches répondantes au traitement chez les vaches en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lactation. Ce résultat est par ailleurs en accord avec un effet moyen du traitement qui tendait à être supérieur chez les vaches de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lactation comparé aux vaches plus âgées dans l'étude de Nødtvedt et al. (2002), et chez les primipares comparé aux multipares dans les études de Forbes et al. (2004) et de Ravinet et al. (2014). Cependant, d'autres auteurs ont rapporté, au contraire, un effet du traitement supérieur chez les vaches multipares (Sanchez et al., 2004, McPherson et al., 2001, Charlier et al., 2010, Charlier et al., 2013), ou encore une absence d'influence de la parité sur la réponse en lait (Michel et al., 1982, O'Farrell et al., 1986, Ploeger et al., 1990, Mason et al., 2012, Sithole et al., 2005). Ainsi, il conviendrait de rester prudent face l'excellente sensibilité du profil P3 qui a pu être surestimée dans cette étude.

Le profil P4, combinant les caractères « jeune vache » et « forte productrice » était beaucoup plus spécifique que le profil P3 ( $Sp_3=0,43$  versus  $Sp_4=0,85$ ), limitant ainsi le risque de considérer à tort qu'une vache est répondante et donc à traiter. Ce résultat est en accord avec la relation positive entre niveau de production et réponse en lait post-traitement rapportée dans les études de Bisset et al. (1987) et Ploeger et al. (1989). Toutefois, d'autres travaux n'ont pu confirmer cette influence du niveau de production sur l'effet du traitement (Ploeger et al., 1990, Mason et al., 2012). Dans toutes ces études, le niveau de production était estimé sur la base des performances de la lactation précédente ce qui laisse entendre que seules les multipares étaient incluses dans l'analyse. Notre résultat constitue donc une information originale car relative à un niveau de production « instantané » évalué les semaines précédant le traitement, et incluant les vaches primipares. L'équilibre nutritionnel étant probablement

plus précaire chez ces vaches produisant plus de lait, on peut supposer que l'infestation par les SGI et ses conséquences sur l'ingestion et la digestibilité (Fox et al, 1985, 1997) affectent plus les vaches fortes productrices. Des vaches répondantes ont cependant aussi été détectées dans les catégories de vaches faibles et moyennes productrices avant traitement, d'où cette sensibilité dégradée du profil P4.

Pour identifier les troupeaux où au moins 50% des jeunes vaches seraient répondantes, la spécificité du profil P1, uniquement basé sur le RDO anticorps anti-*O. ostertagi* mesuré dans le lait de tank, était médiocre ( $Sp_1 = 0,62$ ), avec donc un risque non négligeable (38%) de considérer à tort un troupeau comme répondant. Ce défaut de spécificité pourrait expliquer les résultats non significatifs obtenus dans les études explorant la relation entre RDO lait de tank et réponse en lait (Kloosterman et al., 1996, Sithole et al., 2005, Ravinet et al., 2014), ou les résultats paradoxaux observés par Charlier et al. (2007) (effet bénéfique du traitement observé dans la classe de RDO lait de tank la plus haute ( $>0.84$ ), et dans la classe la plus basse ( $<0.50$ )). En fin de saison de pâturage, le niveau d'anticorps anti-*O. ostertagi* est reconnu comme un reflet de l'exposition du troupeau aux larves infestantes de strongles digestifs au cours de la saison (Charlier et al., 2005, Guitián et al., 2000, Sanchez and Dohoo 2002a, Forbes et al. 2008, Eysker et al., 2002). Cependant, ce RDO lait de tank est obtenu par une technique ELISA qui quantifie les niveaux d'immunoglobuline G réagissant avec des protéines brutes, non purifiées, issues d'extraits de vers adultes d'*O. ostertagi*. Or, un inconvénient majeur est que les épitopes antigéniques sont partagés par de nombreux vers : des réactions croisées sont possibles avec d'autres nématodes, et avec *Fasciola hepatica* (Eysker and Ploeger, 2000, Charlier et al. 2005). Une association positive significative entre RDO *Ostertagia* et présence de *Fasciola hepatica* a d'ailleurs été rapportée dans une étude Européenne de grande ampleur (Forbes et al., 2008). Le défaut de spécificité du profil P1 pourrait donc provenir de ces éventuelles réactions croisées.

La spécificité et les valeurs prédictives du profil P2, combinant RDO lait de tank et TCE, étaient largement améliorées par rapport à celle du profil P1. La prise en compte du statut immunitaire du troupeau (par son historique de contact avec les parasites avant le premier vêlage) autoriserait donc une interprétation plus fine et plus fiable du RDO lait de tank à l'échelle d'un troupeau pour évaluer l'intérêt d'un traitement stronglycide. Ceci avait d'ailleurs été suggéré dans notre première étude (Ravinet et al., 2014). Ces deux indicateurs troupeaux seraient donc complémentaires, l'un estimant le niveau d'exposition récent avec les SGI (RDO lait de tank), l'autre évaluant la capacité du troupeau à « tolérer » cette exposition au travers de l'historique de contact avec les SGI (TCE reflétant le statut immunitaire du troupeau (Ravinet et al., 2014)).

Les profils P5 à P10 étaient des profils mixtes combinant des informations caractérisant l'individu et le troupeau dans lequel il évolue, et visent à définir des stratégies de traitement ciblant les troupeaux et sélectionnant les individus dans ces troupeaux. Dans ces profils mixtes, on constate que lorsque le nombre d'indicateurs combinés constituant le profil augmente (profils à 2, 3 et 4 indicateurs), la

spécificité et la valeur prédictive positive augmentent : le profil se précise et on sélectionne donc plus spécifiquement les animaux potentiellement répondants. Le profil mixte P7, combinant la parité et les 2 indicateurs troupeaux, est le reflet d'un défaut possible de résistance chez les jeunes vaches (puisque provenant de troupeaux à TCE faible), soumises à une pression d'infestation probablement élevée (le RDO du lait de tank de leur troupeau étant supérieur à la médiane de notre échantillon). Une stratégie de traitement sélectif basée sur ce profil serait donc fondée sur le plan biologique. En termes de valeurs informatives, ce profil était similaire au profil P4, ne combinant que les deux indicateurs individuels. Les informations composant le profil P7 peuvent paraître moins faciles à obtenir que celles du profil P4 : elles exigent une analyse de laboratoire (RDO lait de tank) et une analyse des modalités de pâturage et de traitement anthelminthique des génisses (TCE). Toutefois, cette collecte d'informations relative au TCE est très importante pour l'analyse du risque lié aux strongles digestifs pour les génisses. Travailler sur la base du profil P7 autoriserait donc une approche valorisable aussi bien pour la gestion des traitements du troupeau adulte que pour celle du pré-troupeau.

Pour prévenir l'apparition des résistances aux anthelminthiques, le traitement sélectif permet une diminution de la pression de sélection en autorisant la conservation de populations « refuge » de parasites non soumis à l'action anthelminthique (Barnes et al., 1995, van Wyk, 2001, Kenyon et al., 2009, Kenyon and Jackson, 2012). Pour choisir les animaux à traiter, le choix du profil à utiliser pourrait être fonction du taux de traitement (% d'animaux à traiter) qu'il engendre, et donc de la pression de sélection qu'il induit sur les populations parasitaires. En s'appuyant sur les profils les plus sensibles, le pourcentage d'animaux traités, sur l'ensemble de la population constituant notre échantillon, va de 44 à 70%. Ce même pourcentage est seulement compris entre 8% à 24% lorsque l'on s'appuie sur les profils les plus spécifiques pour sélectionner les vaches à traiter. A l'intérieur des troupeaux de notre échantillon, le taux de traitement est variable et est lié à la proportion de jeunes vaches dans le troupeau, ou à la proportion de jeunes vaches fortes productrices si l'on combine la parité et le niveau de production. Aucune étude chez les bovins n'a évalué le taux de traitement intra-troupeau optimal permettant la prévention d'apparition de résistances aux anthelminthiques (McArthur et Reinemeyer, 2014). Chez le mouton en revanche, Barnes et al. (1995) ont montré, par modélisation, que quand seulement 80% des animaux sont traités, l'apparition de la résistance à un anthelminthique donné est retardée de 5 ans. Si ce résultat est extrapolable en troupeau bovin, alors les profils identifiés dans ce travail contribueraient probablement à la réduction du risque d'apparition de résistance aux anthelminthiques car les taux de traitement intra-troupeau qu'ils induisent restent inférieurs à 80%. De plus, les profils proposés dans cette étude guident le choix des animaux à traiter à la rentrée en stabulation, période à laquelle le traitement sélectif se justifie d'autant plus que la population de parasites « refuge », non soumise à l'action anthelminthique, ne peut être constituées que des individus parasitant les animaux non traités à cette période. En effet, la population de larves infestantes sur les parcelles, non soumise à l'action stronglycide et maintenant les allèles de susceptibilité dans la

population de vers, va progressivement diminuer pendant l'hiver pour atteindre des niveaux de contamination résiduelle très bas à la mise à l'herbe suivante (Fox et al., 2007).

Enfin, pour sélectionner les vache à traiter, le choix de profils sensibles ou au contraire spécifiques pourra être fonction des pratiques de traitement déjà en place dans le troupeau, des objectifs et méthodes de travail de l'éleveur, et notamment du risque qu'il considère comme acceptable. Les profils les plus sensibles seraient des profils permettant une réduction de l'utilisation des stronglycides dans les élevages où la totalité du troupeau est traitée, et où l'éleveur, souhaitant optimiser la production de lait, a le souci de ne pas « manquer » une vache qui pourrait bénéficier du traitement, et juge acceptable de traiter plusieurs vache inutilement. Les profils les plus spécifiques permettraient une rationalisation de l'utilisation des stronglycides dans les élevages où les éleveurs effectuent déjà des traitements au cas par cas, mais souvent sur des critères dont la fiabilité n'a pas été démontrée. Par exemple, il est fréquent que les éleveurs prennent la décision de traiter en fonction de l'état corporel de la vache, mais Bisset et al. (1987) n'ont pas pu démontrer que ce critère était un facteur de variation de la réponse en lait, et Reinemeyer (1995) déconseille donc cette pratique. De manière générale, ces profils les plus spécifiques seraient utilisables dans les élevages où l'éleveur souhaiterait s'assurer un gain de PL pour les vaches qu'il décide de traiter, et juge acceptable ne pas traiter plusieurs vaches sachant qu'elles pourraient avoir une production laitière améliorée après traitement. On remarque dans ce cas l'intérêt de combiner le TCE au RDO lait de tank : lorsque le TCE est ajouté aux profils contenant déjà le RDO lait de tank, la spécificité s'améliore.

## **6. Conclusion**

Dans le contexte épidémiologique dans lequel cet essai a été mené (troupeaux avec large accès à la pâture et utilisation de l'herbe dans la ration), une rationalisation et une optimisation des traitements stronglycides appliqués aux vaches laitières pourrait être mise en œuvre. En effet, même si les résultats de cette étude restent relatifs à la démarche de détection des vaches répondantes proposée, les profils et la quantification de leur aptitude à détecter les vaches et troupeaux répondants au traitement constituent une base de réflexion très intéressante pour cibler les troupeaux et sélectionner les animaux à traiter contre les strongles gastro-intestinaux, à la rentrée en stabulation. En fonction des objectifs de l'éleveur, les profils optimaux seraient ceux offrant le meilleur compromis entre (1) une bonne aptitude à identifier les vaches ayant une augmentation de production laitière après traitement, et (2) un taux de traitement faible, garantissant une pression de sélection minimale sur la population parasitaire. Ce compromis pourrait se retrouver dans le traitement des jeunes vaches, provenant de troupeaux à RDO anticorps anti-*Ostertagia* élevé dans le lait de tank, et où le Temps de Contact Effectif (TCE) avec les larves infestantes de SGI avant le premier vêlage est faible (< 8 mois).

## Références bibliographiques

- Agneessens, J., Claerebout, E., Dorny, P., Borgsteede, F.H.M., Vercruysse J., 2000. Nematode parasitism in adult dairy cows in Belgium. *Vet. Parasitol.* 90, 83-92.
- Barnes, E.H., Dobson, R.J., Barger, I.A., 1995. Worm control and anthelmintic resistance: adventure with a model. *Parasitol. Today* 11, 56-63.
- Bisset, S.A., Marshall, E.D., Morrison, L., 1987. Economics of a dry-cow anthelmintic drenching programme for dairy cows in New Zealand. Part 1. Overall response in 47 herds. *Vet. Parasitol.* 26, 107-118.
- Borgsteede, F.H.M., Tibben, J., Cornelissen, J.B., Agneessens, J., Gaasenbeek, C.P., 2000. Nematode parasites of adult dairy cattle in the Netherlands. *Vet. Parasitol.* 89, 287-296.
- Charlier, J., Claerebout, E., De Mûelenaere, E., Vercruysse, J., 2005. Associations between dairy herd management factors and bulk tank milk antibody levels against *Ostertagia ostertagi*. *Vet. Parasitol.* 133, 91-100.
- Charlier, J., Duchateau, L., Claerebout, E., Vercruysse, J., 2007. Predicting milk-production responses after an autumn treatment of pastured dairy herds with eprinomectin. *Vet. Parasitol.* 143, 322-328.
- Charlier, J., Höglund, J., Samson-Himmelstjerna, G., Dorny, P., Vercruysse, J., 2009. Gastrointestinal nematode infections in adult dairy cattle: Impact on production, diagnosis and control. *Vet. Parasitol.* 164, 70-79.
- Charlier, J., Vercruysse, J., Smith, J., Vanderstichel, R., Stryhn, H., Claerebout, E., Dohoo, I., 2010. Evaluation of anti-*Ostertagia ostertagi* antibodies in individual milk samples as decision parameter for selective anthelmintic treatment in dairy cows. *Vet. Parasitol.* 93, 147-152.
- Charlier, J., Verschave, S., Verschave, J., Forbes, A., Duchateau, L., 2013. Can easy-to-measure indicators predict production responses to anthelmintic treatment in dairy cows ? In: Proceeding WAAVP, Perth, Australia, 25–29 August 2013, p. 96.
- Chartier, C., 1995. Production laitière et strongyloses digestives chez les ruminants. *Revue Méd. Vét.* 146, 23-28.
- Chartier, C., Etter, E., Hoste, H., Pors, I., Mallereau, M.P., Broqua, C., Mallet, S., Koch, C., Massé, A., 2000. Effects of the initial level of milk production and of the dietary protein intake on the course of natural nematode infection in dairy goats. *Vet. Parasitol.* 92, 1-13.

Chartier, C., Le Corre, A., Ravinet, N., Chauvin, A., 2013. Nematode parasites from the abomasa of adult dairy cows in France: an abattoir survey. Proceeding WAAVP 25-29 August 2013, Perth, Australia, p.540.

Eysker, M., Ploeger H.W., 2000. Value of present diagnostic methods for gastrointestinal nematode infections in ruminants. *Parasitology* 120, 109-119.

Eysker, M., van Aarle, D., Kooyman, F.N.J., Nijzink, A.M., Orsel, K., Ploeger, H.W., 2002. Exposure of dairy cows to nematode infections at the end of the grazing season in the Netherlands. *Vet. Parasitol.* 110, 93-100.

Forbes, A.B., Huckle, C.A., Gibb, M.J., 2004. Impact of eprinomectin on grazing behaviour and performance in dairy cattle with sub-clinical gastrointestinal nematode infections under continuous stocking management. *Vet. Parasitol.* 125, 353-364.

Forbes, A.B., Vercruysse, J., Charlier, J., 2008. A survey of the exposure to *Ostertagia ostertagi* in dairy cow herds in Europe through the measurement of antibodies in milk samples from the bulk tank. *Vet. Parasitol.* 157, 100-107.

Fox, M.T., Jacobs, D.E., Campling R.C., Pocknee, B.R., Clampitt, R., Hart, I.C., 1985. Effect of thiabendazole treatment on feed intake, digestibility and selected blood values in lactating dairy cows. *Vet. Rec.* 116, 257-260.

Fox, M.T., 1997. Pathophysiology of infection with gastrointestinal nematodes in domestic ruminants: recent developments. *Vet. Parasitol.* 72, 285-308.

Fox, M.T., Hutchinson, M., Riddle, A., Forbes, A.B., 2007. Epidemiology of subclinical dairy cow nematode infections on five farms in England in 2002 and a comparison with results from 1978 to 1979. *Vet. Parasitol.* 146, 294-301.

Gross, S.J., Ryan, W.G., Ploeger, H.W., 1999. Anthelmintic treatment of dairy cows and its effect on milk production. *Vet. Rec.* 144, 581-587.

Guitián, F.J., Dohoo, I.R., Markham, R.J.F., Conboy, G., Keefe, G.P., 2000. Relationships between bulk-tank antibodies to *Ostertagia ostertagi* and herd-management practices and measures of milk production in Nova Scotia dairy herds. *Prev. Vet. Med.* 47, 79-89.

Hoste, H., Chartier, C., Le Frileux, Y., 2002. Control of gastrointestinal parasitism with nematodes in dairy goats by treating the host category at risk. *Vet. Res.* 33, 531-545.

Kenyon, F., Greer, A.W., Coles, G.C., Cringoli, G., Papadopoulos, E., Cabaret, J., Berrag, B., Varady, M., van Wyk, J.A., Thomas, E., Vercruysse, J., Jackson, F., 2009. The role of targeted

selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Vet. Parasitol.* 164, 3-11.

Kenyon, F., Jackson, F., 2012. Targeted flock/herd and individual ruminant treatment approaches. *Vet. Parasitol.* 186, 10-17.

Kloosterman, A., Ploeger, H.W., Pieke, E.J., Lam, T.J.G.M., Verhoeff, J., 1996. The value of bulk milk ELISA *Ostertagia* antibody titres as indicators of milk production response to anthelmintic treatment in the dry period. *Vet. Parasitol.* 64, 197-205.

Mason, W.A., Pomroy, W.E., Lawrence, K.E., Scott, I., 2012. The effect of a repeated, four-weekly eprinomectin treatment on milk production in pasture-based, seasonally-calving dairy cattle. *Vet. Parasitol.* 189, 250-259.

McArthur, M.J., Reinemeyer, C.R., 2014. Herding the U.S. cattle industry toward a paradigm shift in parasite control. *Vet. Parasitol.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.12.021>

McPherson, W.B., Gogolewski, R.P., Slacek, B., Familton, A.S., Gross, S.J., Maciel, A.E., Ryan, W.G., 2001. Effect of a peri-parturient eprinomectin treatment of dairy cows on milk production. *N. Z. Vet. J.* 49, 106-110.

Michel, J.F., Richards, M., Altman, J.F.B., Mulholland, J.R., Gould, C.M., Armour, J., 1982. Effect of anthelmintic treatment on the milk yield of dairy cows in England, Scotland and Wales. *Vet. Rec.* 111, 546-550.

Nødtvedt, A., Dohoo, I., Sanchez, J., Conboy, G., DesCôteaux, L., Keefe, G., 2002. Increase in milk yield following eprinomectin treatment at calving in pastured dairy cattle. *Vet. Parasitol.* 105, 191-206.

O'Farrell, K.J., Downey, N.E., Sherington, J., 1986. The effect of anthelmintic treatment at calving on the subsequent milk production characteristics of dairy cows. *Ir. Vet. J.* 40, 116-123.

Ploeger, H.W., Schoenmaker, G.J.W., Kloosterman, A., Borgsteede, F.H.M., 1989. Effect of anthelmintic treatment of dairy cattle on milk production related to some parameters estimating nematode infection. *Vet. Parasitol.* 34, 239-253.

Ploeger, H.W., Kloosterman, A., Bargeman, G., Wuijckhuise, L., Van Der Brink, R., 1990. Milk yield increase after anthelmintic treatment of dairy cattle related to some parameters estimating helminth infection. *Vet. Parasitol.* 35, 103-116.

Ravinet, N., Bareille, N., Lehebel, A., Ponnau A., Chartier, C., Chauvin, A., 2014. Change in milk production after treatment against gastrointestinal nematodes according to grazing history,

parasitological and production-based indicators in adult dairy cows. *Vet. Parasitol.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.12.031> (in press).

Reinemeyer C.R., 1995. Should you deworm your clients' dairy cattle. *Vet. Med.* 90, 496-502.

Sanchez, J., Dohoo, I., 2002a. A bulk tank milk survey of *Ostertagia ostertagi* antibodies in dairy herds in Prince Edwards Island and their relationship with herd management factors and milk yield. *Can. Vet. J.* 43, 454-459.

Sanchez, J., Dohoo, I., Nødtvedt, A., Keefe, G., Markham, F., Leslie, K., DesCôteaux, L., Campbell, J., 2002b. A longitudinal study of gastrointestinal parasites in Canadian dairy farms. The value of an indirect *Ostertagia ostertagi* ELISA as a monitoring tool. *Vet. Parasitol.* 107, 209-226.

Sanchez, J., Dohoo, I., Carrier, J., DesCôteaux, L., 2004. A meta-analysis of the milk-production response after anthelmintic treatment in naturally infected adult dairy cows. *Prev. Vet. Med.* 63, 237-256.

Sanchez, J., Dohoo, I., Leslie, K., Keefe, G., Markham, F., Sithole, F., 2005. The use of an indirect *Ostertagia ostertagi* ELISA to predict milk production response after anthelmintic treatment in confined and semi-confined dairy herds. *Vet. Parasitol.* 130, 115-124.

Sithole, F., Dohoo, I., Leslie, K., DesCôteaux, L., Godden, S., Campbell, J., Stryhn, H., Sanchez, J., 2005. Effect of eprinomectin treatment at calving on milk production in dairy herds with limited outdoor exposure. *J. Dairy Sci.* 88, 929-937.

van Wyk, J.A., 2001. Refugia – overlooked as perhaps the most important factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 68, 55-67.

Vanderstichel, R., Dohoo, I., Sanchez, J., Sithole, F., Keefe, G., Stryhn, H., 2013. Predicting the effect of anthelmintic treatment on milk production of dairy cattle in Canada using an *Ostertagia ostertagi* ELISA from individual milk samples. *Prev. Vet. Med.* 111, 63-75.

Vercruyssen, J., Dorny, P., Berghen, P., Geeraerts, J., 1986. Abomasal parasitism in dairy cows in Belgium. *Vet. Parasitol.* 22, 285-291.

Vercruyssen, J., Claerebout, E., 1997. Immunity development against *Ostertagia ostertagi* and other gastrointestinal nematodes in cattle. *Vet. Parasitol.* 72, 309-326.



**Chapitre 4. Effet sur la production laitière  
d'un traitement strongyicide administré au  
printemps – Identification des indicateurs  
individuels et de troupeau associés à la  
réponse en lait post-traitement**

## **1. Résumé du chapitre 4**

Pour élaborer des stratégies permettant de rationaliser et d'optimiser les traitements contre les strongles gastro-intestinaux (SGI) chez les bovins laitiers adultes, il est nécessaire de déterminer qui traiter en identifiant les troupeaux et les vaches dont la production laitière est améliorée après traitement strongylicide. Sur la base de l'étude de la réponse en lait après un traitement administré à l'automne, les [chapitres 2 et 3](#) ont permis (1) d'identifier des indicateurs associés à l'évolution de la production laitières après traitement, et (2) de construire des profils de vaches « répondantes au traitement » pour sélectionner les vaches à traiter à la rentrée en stabulation. Cependant, dans ces stratégies de traitement ciblé sélectif, il est également nécessaire de déterminer quand traiter en identifiant la saison optimale de traitement. Si l'effet d'un traitement strongylicide sur la production laitière pendant la période de stabulation a été largement exploré, en revanche, la réponse en lait post-traitement en cours de saison de pâturage est moins bien documentée. Elle mérite d'être explorée davantage car une variabilité de l'effet du traitement sur la PL en fonction de la saison peut être attendue.

Ce 4<sup>ème</sup> [chapitre](#) visait donc à (i) évaluer l'effet sur la production laitière d'un traitement strongylicide de printemps, administré un à deux mois après la mise à l'herbe, dans une population de bovins laitiers adultes vermifugés ou non pendant la période de stabulation précédente, et à (ii) évaluer les possibilités de traitement sélectif à cette saison en examinant et décrivant les variations de cet effet en fonction de marqueurs du parasitisme gastro-intestinal mesurés au printemps, et du statut physiologique de l'animal.

Treize troupeaux bovins laitiers de l'ouest de la France ont été visités deux fois au printemps 2012. A la visite n°1, au moment de la mise à l'herbe, l'historique de traitement hivernal de chaque vache a été récupéré. Les vaches traitées pendant la période de stabulation précédente, et se ré-infestant à la mise à l'herbe, ont ainsi été distinguées des vaches non traitées pendant cette période hivernale et donc se sur-infestant à la mise à l'herbe. A la visite n°2, 1,5 à 2 mois après la mise à l'herbe, les vaches ont été traitées aléatoirement avec du fenbendazole (Panacur®10%, 7,5 mg/kg, per os). Les PL journalières de chaque vache ont été enregistrées depuis 14 jours avant le traitement et jusqu'à 100 jours après. Les taux individuels sériques de pepsinogène (en mUTyr) et d'anticorps anti-*Ostertagia* (exprimé en RDO) ont été déterminés aux deux visites. Le jour du traitement, le RDO *Ostertagia* lait de tank et l'excrétion d'œufs dans les fèces de chaque vache ont également été déterminés. De plus, dans chaque troupeau, le temps de contact effectif des génisses avec les larves infestantes de SGI avant le premier vêlage (TCE, en mois) a été évalué sur la base du descriptif des modalités de pâturage des génisses.

578 vaches (283 vaches témoins et 295 vaches traitées) ont été incluses dans l'analyse statistique. Les vaches déparasitées et non déparasitées pendant l'automne-hiver précédent ont été comparées sur la base des marqueurs du parasitisme gastro-intestinal mesurés avant le traitement de printemps aux visites n°1 et 2 (tests de comparaison de moyenne pour les variables quantitatives, et tests de Chi-2 pour les variables catégorisées). Des modèles linéaires mixtes à effets aléatoires emboîtés (effet vache dans effet troupeau) ont permis d'évaluer l'effet, sur la PL journalière moyennée par semaine, du traitement administré 1,5 à 2 mois après la mise à l'herbe, ainsi que les variations de cet effet en fonction des marqueurs du parasitisme et du statut physiologique des vaches.

Lorsque la visite n°1 a eu lieu quelques jours après la mise à l'herbe, à cette date, les vaches non traitées pendant l'automne-hiver (et sur-infestées) avaient des taux de pepsinogène significativement plus élevés que les vaches traitées pendant l'automne-hiver (et ré-infestées) ( $p=0,02$ ). Cette différence persistait et devenait plus marquée à la visite n°2 ( $p<0,0001$ ).

L'effet global du traitement au fenbendazole sur la PL était significativement négatif ( $p<0,0001$ ) et persistant : après traitement, la PL chutait de -0,92 kg/j en moyenne sur toute la période suivie, et jusqu'à -1,8 kg/j en semaine 9 post-traitement. Cette chute de production laitière post-traitement était significativement plus marquée chez les vaches sur-infestées à la mise à l'herbe que chez les vache ré-infestées à la mise à l'herbe ( $p<0,0001$ ). Cette chute était aussi particulièrement marquée chez les vaches à taux de pepsinogène élevé au moment du traitement ( $>1409$  mUtyr) ( $p<0,0001$ ) (variable associée à la surinfestation), fortes productrices ( $p<0,0001$ ), et provenant de troupeau à TCE  $\geq 8$  mois ou à RDO lait de tank  $\geq 0,717$  (valeur médiane de notre échantillon) ( $p=0,001$  et  $p<0,0001$ , respectivement).

Avant l'administration du fenbendazole, les lésions de la muqueuse abomasale étaient donc plus sévères chez les vaches sur-infestées. Puis, la chute de PL post-traitement était d'autant plus marquée que (i) l'état inflammatoire prétraitement de la muqueuse était prononcé (sur-infestation et taux de pepsinogène élevé), (ii) que l'immunité acquise permettant la résistance à l'implantation de nouvelles L3 était probablement forte (TCE élevé), (iii) et que l'exposition aux larves L3 depuis la mise à l'herbe a été importante (RDO lait de tank plus élevé).

L'hypothèse proposée et discutée pour expliquer cet effet négatif marqué et persistant du traitement sur la PL en cours de saison de pâturage est la succession de phénomènes initiant, exacerbant et entretenant une inflammation marquée de la muqueuse abomasale : (1) remise en contact avec les larves L3 infestantes, (2) persistance, dans la muqueuse abomasale, des larves L4 tuées par le traitement, (3) ré-infestation post-traitement.

Ce résultat surprenant plaide pour la conduite d'études complémentaires visant à mieux comprendre cet effet négatif du traitement strongylicide dans un contexte de remise en contact d'animaux immuns

avec les larves infestantes, contexte dans lequel l'administration d'un traitement non rémanent est à déconseiller.

## **2. Introduction**

Les stratégies de traitement ciblé sélectif des bovins laitiers adultes contre les strongles gastro-intestinaux (SGI) permettent de rationaliser et d'optimiser l'usage des anthelminthiques, et retarderaient l'apparition des résistances aux molécules strongylicides. Leur élaboration demande de déterminer qui traiter en identifiant les troupeaux et les vaches dont la production laitière est améliorée après traitement ([chapitre 2](#), [chapitre 3](#)). Il serait de plus nécessaire de déterminer quand traiter en identifiant la saison offrant le meilleur compromis entre (i) un gain de production laitière post-traitement, et (ii) la conservation d'une population parasitaire « refuge », non soumise à l'action anthelminthique, la plus grande possible, pour maintenir les allèles de susceptibilité aux anthelminthiques dans la population de vers ([van Wyk, 2001](#)).

Un traitement strongylicide administré sélectivement pendant la période de stabulation autorise la conservation d'une population « refuge » uniquement constituée par les parasites des bovins non traités ([Hoste et al., 2002](#), [Kenyon et al., 2009](#)). En revanche, en cas de traitement administré en cours de saison de pâturage, la population « refuge » peut être plus importante car alors constituée par les parasites des bovins non traités et par les stades libres se trouvant sur les pâtures, issus du recyclage parasitaire de printemps ([van Wyk, 2001](#), [Hoste et al., 2002](#), [Kenyon et al., 2009](#), [Kenyon et Jackson, 2012](#)). Pour préserver les allèles de susceptibilité aux molécules strongylicide, le traitement sélectif en cours de saison de pâturage, s'il permet une amélioration de la PL, pourrait donc être optimal.

Une variabilité de l'effet du traitement strongylicide sur la production laitière en fonction de la saison d'administration du traitement peut être attendue. En effet, la dynamique des populations parasitaires chez l'hôte et sur les pâtures, ainsi que les stimulations immunitaires de l'hôte sont variables selon la saison. En automne-hiver, pendant la période de stabulation, après une exposition prolongée aux larves infestantes pendant toute la saison de pâturage, les charges parasitaires (essentiellement *Ostertagia*) sont les plus élevées ([Boorgsteede et vd Burg, 1982](#), [Vercruysse et al., 1986](#), [Agneessens et al., 2000](#)), avec la majorité de la population de vers inhibés au stade L4 enkystés dans la muqueuse abomasale ([Bairden et Armour, 1981](#), [Vercruysse et al., 1986](#), [Agneessens et al., 2000](#), [Borgsteede et al., 2000](#)). Les bovins ne sont plus en contact avec les stades infestants et les taux d'anticorps anti-*Ostertagia* peuvent décroître et atteindre leur valeurs minimales ([Sanchez et al., 2002](#), [Agneessens et al., 2000](#), [Charlier et al., 2007b](#)). Pendant cette période, la population de nématodes gastro-intestinaux apparaît donc « stable ». Au printemps en revanche, la situation est plus « évolutive ». Une partie des larves L4 inhibées reprennent leur développement et émergent de la muqueuse abomasale chez les animaux

non traités pendant la période de stabulation (Kilani et al., 2003). Ces animaux se sur-infestent à la mise à l'herbe lors de la remise en contact avec les larves infestantes sur les pâtures. Les animaux ayant été déparasités pendant l'hiver ont des charges parasitaires très réduites et se ré-infestent à la mise à l'herbe. A cette saison, les taux d'anticorps anti-*Ostertagia* remontent (Sanchez et al., 2002, Agneessens et al., 2000, Charlier et al., 2007b).

L'effet d'un traitement strongylicide sur la production laitière en automne-hiver, pendant la période de stabulation, a été largement exploré : il est variable entre études mais est souvent rapporté comme positif, même s'il reste parfois non significatif ou modéré (Charlier et al., 2007a, 2010, Ravinet et al., 2014, McBeath et al., 1979, Bisset et al., 1987, Ploeger et al., 1989, 1990, Reist et al., 2002, Fréchette et Lamothe, 1981, O'Farrell et al., 1986). En revanche, l'effet d'un traitement strongylicide sur la production laitière en cours de saison de pâturage est moins bien documenté. Une seule étude rapporte un effet positif sur la production laitière d'un traitement unique administré 1,5 mois après la mise à l'herbe (Forbes et al., 2004), mais elle a été conduite sur un nombre très restreint d'animaux ( $n=40$ ) et dans un seul élevage. Dans les études où le traitement est administré de manière répétée sur plusieurs mois consécutifs, alors que les animaux sont en lactation au pâturage (McQueen et al., 1977, Gibb et al., 2005, Mason et al., 2012), l'association entre la date du traitement et la réponse en lait a été parfois étudiée. McQueen et al. (1977) ont ainsi rapporté que les traitements effectués au printemps ne semblaient pas avoir d'effet sur la production laitière alors que la réponse en lait était positive pour les traitements d'été et d'automne. Cependant, cette étude a été menée dans un seul troupeau. De plus, Mason et al. (2012) soulignent que dans ces protocoles de traitements répétés l'effet de la date du traitement peut être confondu avec celui stade de lactation au moment du traitement. Or, il a déjà été démontré que le stade de lactation au moment du traitement pouvait être un facteur de variation de la réponse en lait post-traitement (Charlier et al., 2010, Ravinet et al., 2014). Dans d'autres études, les effets du traitement à l'automne et au printemps pourraient être comparés car le traitement est administré pendant toute l'année (ou plusieurs mois consécutifs), à un stade physiologique donné, à savoir le vêlage (Michel et al., 1982, McPherson et al., 2001, Nødtvedt et al., 2002, Sanchez et al., 2002, 2005, Sithole et al., 2005, Vanderstichel et al., 2013), ou le tarissement (Kloosterman et al., 1996). Cependant, soit cet effet saison n'a pas été recherché (McPherson et al., 2001, Sanchez et al., 2002, Sithole et al., 2005, Sanchez et al., 2005, Vanderstichel et al., 2013), soit il a été recherché mais sa mise en évidence n'a pas été possible par manque probable de puissance statistique (Nødtvedt et al., 2002) ou de précision dans la distinction des saisons comparées (Michel et al., 1982, Kloosterman et al., 1996). La réponse en lait post-traitement en cours de saison de pâturage mériterait donc d'être explorée davantage.

Cette étude visait donc à (i) évaluer l'effet sur la production laitière d'un traitement strongylicide de printemps, administré un à deux mois après la mise à l'herbe, dans une population de bovins laitiers

adultes vermifugés ou non pendant la période de stabulation précédente, et à (ii) évaluer les possibilités de traitement sélectif à cette saison en examinant et décrivant les variations de cet effet en fonction de marqueurs du parasitisme gastro-intestinal mesurés au printemps, et du statut physiologique de l'animal.

### **3. Matériels et méthodes**

#### **3.1 Elevages et animaux**

Treize troupeaux bovins laitiers du Nord-ouest de la France ont été visités 2 fois au printemps 2012. La première visite a eu lieu autour de la date de mise à l'herbe, et la seconde 1,5 à 2 mois après la mise à l'herbe. Onze de ces troupeaux étaient déjà inclus dans l'étude évaluant l'effet d'un traitement anthelminthique sur la production laitière à l'automne 2011 (Ravinet et al., 2014 : chapitre 2). Les critères de recrutement majeurs étaient : la race (Holstein), un accès au pâturage au printemps (avec au moins 1/3 d'herbe pâturée dans la ration), une absence de traitement strongylicide des vaches adultes en cours de saison de pâturage, et un système d'enregistrement de la production laitière journalière (robot de traite ou compteur à lait). Dans chacun de ces troupeaux, la majorité des vaches en lactation ont été incluses dans l'étude dès lors que l'éleveur prévoyait de les traire pendant au moins 5 semaines après la seconde visite, et qu'elles étaient en bonne santé apparente.

#### **3.2 Traitement anthelminthique**

Lors de la première visite, pour chaque vache, l'historique de traitement strongylicide administré pendant l'automne-hiver précédent a été enregistré. Les vaches pouvaient en effet avoir été traitées pendant la période de stabulation précédente soit par l'éleveur, soit dans le cadre de l'essai mené à l'automne 2011 (Ravinet et al., 2014: chapitre 2). Ont ainsi été distinguées les vaches se ré-infestant à la mise à l'herbe (traitement d'automne-hiver = oui) et les vaches se sur-infestant à la mise à l'herbe (traitement d'automne-hiver = non).

Lors de la seconde visite, dans chaque troupeau, les vaches ont été triées selon 3 critères : tout d'abord le traitement d'automne-hiver (oui *versus* non), puis la parité (1, 2, 3 et plus), puis le stade de lactation (moins de 35 jours, 35 à 100 jours, 100 à 200 jours et plus de 200 jours en lait). Ensuite, dans chaque catégorie ainsi construite les vaches ont été rangées puis appariées par ordre croissant de niveau de production (évalué sur la base de la quantité de lait produite au dernier contrôle laitier précédant la date de la seconde visite). Enfin, les vaches de chaque paire ont été aléatoirement affectées au groupe traité ou au groupe témoin.

Dans chaque troupeau, le jour de la seconde visite, les vaches appartenant au groupe traité ont reçu 60 mL par voie orale de Fenbendazole (Panacur® 10%), soit la dose pour une vache pesant 800 kg (7,5

mg/kg). Comme dans l'étude menée à l'automne précédent (Ravinet et al., 2014 : chapitre 2), ce traitement a été administré par l'éleveur, toujours sous le contrôle d'un des opérateurs : si la dose n'était pas bien déglutie, l'opérateur exigeait qu'une demie dose ou une dose complète soit à nouveau administrée. Le fenbendazole a été choisi sur la base de son spectre étroit contre les nématodes, son temps d'attente pour le lait nul, et son administration orale.

### **3.3 Prélèvements et analyses de laboratoire**

Des prélèvements sanguins ont été effectués sur chaque vache lors de la première et de la seconde visite. Le jour du traitement, à la seconde visite, des fèces ont été prélevés en plus sur chaque vache, et, dans chaque troupeau, un échantillon de lait de tank a été collecté et un prélèvement d'herbe a été effectué sur la parcelle pâturée par les vaches selon la technique de Grüner et Raynaud (1980).

Selon les mêmes modalités que dans l'étude de Ravinet et al. (2014) (chapitre 2), les taux d'anticorps anti-*Ostertagia* ont été déterminés avec le kit ELISA SVANOVIR® (Svanova Biotech, Uppsala, Suède) sur les prélèvements sanguins des deux visites et sur l'échantillon de lait de tank de la seconde visite. Les résultats étaient exprimés en ratio de densité optique (RDO). Les taux individuels de pepsinogène sérique ont également été déterminés sur les prélèvements sanguins des deux visites selon la méthode simplifiée de Kerboeuf et al. (2002), les résultats étant exprimés en milli-unité tyrosine (mUTyr). Les œufs de strongles digestifs excrétés par 5g de fèces ont été comptés selon la technique coproscopique Wisconsin modifiée (Bliss et Kvasnicka, 1997).

Un comptage larvaire et une diagnose des larves pour identification au niveau du genre ont été effectués sur les prélèvements d'herbe selon la technique de laboratoire de Grüner et Raynaud (1980). Les résultats sont exprimés en nombre de larves L3 infestantes par kg de matière sèche (L3/kg MS).

### **3.4 Données de production laitière**

Les données de production laitière journalière (PLj) de chaque vache ont été enregistrées depuis 14 jours avant la date du traitement, et jusqu'à 100 jours après cette date.

Ces données de production journalière ont été traitées de la même manière que dans l'étude de Ravinet et al. (2014) (chapitre 2). La PLj moyenne des 14 jours précédant le traitement a été calculée (un point de référence pré-traitement). Puis, pour chaque semaine suivant le traitement, la PLj moyenne de la semaine a été calculée.

### **3.5 Indicateurs caractérisant les vaches et les troupeaux**

Chaque vache était caractérisée par ses données de PLj moyennées par semaine et par trois indicateurs zootechniques : parité, stade de lactation au moment du traitement (SdLt), et niveau de production

avant traitement. Pour estimer ce dernier, des données de PLj supplémentaires allant jusqu'à 49 jours (7 semaines) avant traitement ont été récupérées. Le niveau de production avant traitement a ensuite été évalué en calculant la PLj moyenne sur cette période avant traitement (moyenne calculée sur au minimum 3 Plj et au maximum 49 Plj).

Chaque vache était également caractérisée par 8 indicateurs parasitaires : son historique de traitement d'automne-hiver, ses taux sériques de pepsinogène et d'anticorps anti-*Ostertagia* à la visite n°1 et au moment du traitement (visite n°2), ses variations de taux de pepsinogène et d'anticorps anti-*Ostertagia* entre la visite n°1 et la visite n°2, et son résultat coproscopique au moment du traitement.

Chaque troupeau était caractérisé par 3 indicateurs parasitaires mesurés à la seconde visite : le taux d'anticorps anti-*Ostertagia* mesuré dans le lait de tank, le niveau de contamination des parcelles par les larves infestantes de SGI, et le pourcentage de coproscopies positives dans le troupeau au moment du traitement. Chaque troupeau était aussi caractérisé par le temps de contact effectif des génisses avec les larves infestantes avant le premier vèlage (TCE, en mois), évalué selon la méthode de [Ravinet et al. \(2014\) \(chapitre 2\)](#) (un  $TCE_{min}$  et un  $TCE_{max}$  par troupeau) sur la base des informations concernant les modalités de pâturage et de traitement anthelminthique des génisses avant l'entrée dans le troupeau adulte.

### **3.6 Analyses statistiques**

#### *3.6.1 Codages et classification des variables*

Les données brutes ont été entrées dans une base de données Access (Microsoft Corp., Redmond, WA). Elles ont ensuite été transférées dans le logiciel SAS pour construire les variables d'intérêt et mener les analyses statistiques.

Le traitement a été codé de la même façon que dans l'étude de [Ravinet et al. \(2014\) \(chapitre 2\)](#), c'est à dire en fonction de la semaine et l'appartenance de la vache au groupe traité ou au groupe témoin en créant la variable « sem-trt » divisée en 17 catégories. Pour les vaches traitées, cette variable « sem-trt » prenait les valeurs -1 (point de référence pré-traitement), et 0, 1, 2... à 14 (période post-traitement, le premier jour de la semaine 0 étant le jour du traitement). Pour les vaches témoins, la variable « sem-trt » prenait uniquement la valeur 99, quelque soit la semaine.

Les trois indicateurs zootechniques ont été catégorisés. Trois classes ont été construites pour la parité (1, 2, 3 et plus), et pour le stade de lactation au moment du traitement ( $SdLt \leq 100j$  ;  $100 < SdLt \leq 200j$  ; et  $SdLt > 200j$ ). Le niveau de production avant traitement a été corrigé de la parité et du stade de lactation puis classé en 3 catégories (faible, moyen, fort) en évaluant, selon la parité et le stade de lactation, les terciles de la distribution inter-troupeau de la PL moyenne sur les 49 jours précédant le traitement.

Les indicateurs parasitaires individuels ont aussi été catégorisés. Deux classes ont été construites pour le résultat coproscopique (positif *versus* négatif), pour l'historique de traitement d'automne-hiver (oui *versus* non), et pour les variations de taux individuels de pepsinogène sérique et d'anticorps anti-*Ostertagia* entre la visite n°1 et la visite n°2 ( $\Delta\text{pepsi}$  ou  $\Delta\text{RDO} < 0$  ou  $\geq 0$ ). Trois classes ont été construites, selon les terciles de la distribution globale, pour les taux de pepsinogène et d'anticorps anti-*Ostertagia* mesurés à la visite n°1 et à la visite n°2.

Enfin, les indicateurs troupeaux ont été catégorisés de la façon suivante : deux classes ont été construites pour le RDO *Ostertagia* mesuré dans le lait tank et le pourcentage de coproscopies positives dans le troupeau, selon les médianes des distributions inter-troupeau de ces deux variables (**Tableau 1c**). Deux classes ont été définies pour le TCE : TCE élevé quand  $\text{TCE}_{\min} \geq 8$  mois, et TCE bas autrement. Ce seuil de 8 mois était un seuil prudent au delà duquel on peut supposer qu'une résistance à l'infestation a pu s'installer (Ravinet et al., 2014 : chapitre 2). Enfin, deux classes ont également été définies pour les comptages larvaires dans l'herbe (absence *versus* présence de larves L3 mises en évidence dans le prélèvement).

Pour s'assurer d'une répartition équilibrée des vaches traitées et des vaches témoins dans chaque catégorie d'indicateur, les proportions de vaches traitées et de vaches témoins ont été comparées avec des tests de Chi-2 (degré de significativité :  $p < 0,05$ ).

### *3.6.2 Comparaison des indicateurs parasitaires des vaches traitées et non traitées pendant l'automne-hiver*

Les vaches traitées et non traitées pendant la période de stabulation précédente ont d'abord été comparées sur la base de leurs taux sériques individuels de pepsinogène et d'anticorps anti-*Ostertagia* mesurés lors de la visite n°1 (tests de comparaison de moyenne paramétriques ou non paramétriques en fonction de la normalité de la distribution des variables quantitatives, degré de significativité :  $p < 0,05$ ).

Ces mêmes comparaisons ont été effectuées pour les 3 indicateurs parasitaires individuels mesurés 1,5 à 2 mois après la mise à l'herbe lors de la visite n°2, et pour les variations de taux de pepsinogène et d'anticorps entre les 2 visites (tests de Chi-2 pour les variables catégorisées, et tests de comparaison de moyenne paramétriques ou non paramétriques en fonction de la normalité de la distribution des variables quantitatives, degré de significativité :  $p < 0,05$ ). Ainsi, les associations entre l'infestation à la mise à l'herbe (ré-infestation pour les vaches traitées pendant l'hiver *versus* sur-infestation pour les vaches non traitées pendant l'hiver) et ces indicateurs parasitaires ont pu être explorées.

### *3.6.3 Evaluation de l'effet global sur la production laitière du traitement stronglycicide administré au printemps*

L'effet global du traitement, au cours du temps, sur la PLj moyennée par semaine a été évalué comme dans l'étude de [Ravinet et al. 2014 \(chapitre 2\)](#), en utilisant un modèle linéaire mixte (modèle 0) avec deux effets aléatoires emboîtés (l'effet vache emboîté dans l'effet troupeau). La variable à expliquer était la PLj moyennée par semaine, exprimée en kg/jour, normalement distribuée (8393 observations, moyenne =28,6 kg/j, écart type =8,2 kg/j). Les variables explicatives intégrées dans ce modèle 0 étaient : la variable « sem-trt » (variable d'intérêt, référence = 99), la parité (1, 2, 3 et plus), le stade de lactation (SL) (exprimé en semaines de lactation : 1 à 52 semaines, et 52 et plus), le niveau de production avant traitement corrigé du stade de lactation et de la parité (faible, moyen, fort), le mois de production (avril à septembre), et une interaction entre la parité et le stade de lactation.

Ce modèle 0 avait la structure suivante :

$$(\text{PLj moyennée par semaine})_{w ij} = \mu + \sum \beta_{w ij} X_{w ij} + \sum \beta_{ij} X_{ij} + v_j + \omega_{ij} + \varepsilon_{w ij}$$

$$\text{Avec : } v_j \sim N(0, \sigma_v^2), \quad \omega_{ij} \sim N(0, \sigma_\omega^2)$$

$$\varepsilon_{w ij} = [\varepsilon_{1ij}, \varepsilon_{2ij}, \dots, \varepsilon_{14ij}] \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$$

où  $(\text{PLj moyennée par semaine})_{w ij} = \text{PLj}$  de la vache  $i$  du troupeau  $j$ , la semaine  $w$ ,  $\mu$  = moyenne des PLj après ajustement sur les covariables,  $\beta_{w ij}$  = coefficients pour  $X_{w ij}$ ,  $X_{w ij}$  = variables variant entre les PLj moyennées par semaine (SL, sem-trt, mois de production, et SL\*parité),  $\beta_{ij}$  = coefficients pour  $X_{ij}$ ,  $X_{ij}$  = variables variant entre vaches (parité, niveau de production avant traitement),  $v_j$  = effet aléatoire troupeau,  $\omega_{ij}$  = effet aléatoire vache emboîté dans l'effet troupeau,  $\varepsilon_{w ij}$  = résidu la semaine  $w$ . Les effets aléatoires  $v_j$ ,  $\omega_{ij}$  et les résidus  $\varepsilon_{w ij}$  étaient supposés normalement distribués de moyenne 0 et de variance  $\sigma_v^2$ ,  $\sigma_\omega^2$  and  $\sigma_\varepsilon^2$  respectivement.

L'hétéroscédasticité et la normalité des résidus et des valeurs prédites ont été évaluées graphiquement.

### *3.6.4 Variations de l'effet du traitement de printemps en fonction des indicateurs caractérisant les vaches et les troupeaux au moment du traitement*

Les variations de l'effet du traitement en fonction des indicateurs catégorisés caractérisant les vaches et les troupeaux lors de la visite n°2 ont été évaluées en construisant un modèle par indicateur à tester. Chacun de ces modèles intégrait les mêmes variables explicatives que le modèle 0 auxquelles étaient ajoutés l'indicateur à tester en effet simple et en interaction avec la variable sem-trt.

L'hétéroscédasticité et la normalité des résidus et des valeurs prédites de chacun de ces modèles ont été évaluées graphiquement.

### *3.6.5 Calculs effectués sur les estimés pour l'évaluation du gain de production laitière chez les vaches traitées au printemps*

Les modèles statistiques utilisés estimaient chaque semaine la PLj moyenne des vaches traitées et des vaches témoins. Comme décrit dans [Ravinet al. \(2014\) \(chapitre 2\)](#), chaque semaine, le gain de production laitière (en kg/j) des vaches traitées par rapport aux vaches témoins a été calculé de la façon suivante : si  $D_{-1}$  est la différence, en semaine -1, entre la PL estimée des futures vaches traitées et la PL estimée des vaches témoins, et si  $D_i$  est la différence, en semaine i post-traitement, entre la PL estimée des vaches traitées et celle des vaches témoins, alors  $G_i$  est le gain estimé de PL des vaches traitées avec  $G_i = D_i - D_{-1}$ . Ce calcul a été effectué avec les estimés issus du modèle 0 pour évaluer chaque semaine le gain global de PL des vaches traitées, et il a été effectué avec les estimés des interactions entre « sem-trt » et les indicateurs pour évaluer les gains de PL des vaches traitées par rapport aux vaches témoins dans chaque catégorie d'indicateur à tester.

Enfin, le gain moyen de PL des vaches traitées sur l'ensemble de la période de suivi de la PL a été estimé en calculant la moyenne arithmétique des  $G_i$ s.

Pour évaluer chaque semaine si les  $G_i$ s étaient significativement différents de zéro, des tests de Student ont été utilisés, avec un degré de significativité ajusté pour les comparaisons multiples.

## **4. Résultats**

### **4.1 Description de l'échantillon d'étude**

625 vaches dans 13 troupeaux différents ont été initialement incluses dans l'étude. Onze élevages étaient équipés d'un robot de traite et deux d'une salle de traite avec compteur à lait (élevages n°1 et 9). Les modalités de pâturage de printemps des 13 troupeaux sont décrites dans le **tableau 4.1**. Les vaches ont été mises à l'herbe entre le 28/02/2012 et le 28/03/2012. La proportion d'herbe pâturée dans la ration de printemps augmentait progressivement à partir de la mise à l'herbe et allait globalement de 20 à 75%. Celle des troupeaux à robot de traite n'était pas inférieure à celle des troupeaux à traite classique (**tableau 4.1**). Les visites n°1 ont eu lieu entre le 07/03/2012 et le 28/03/2012. Dans 5 troupeaux, cette première visite a eu lieu le jour de la mise à l'herbe, ou 2 à 13 jours avant. Dans 7 troupeaux elle a eu lieu 6 à 14 jours après. Le délai entre la mise à l'herbe et cette première visite n'a été plus long (25 jours) que dans un seul troupeau (**tableau 4.1**). Le traitement strongylicide a été administré entre le 16/04/2012 et le 29/05/2012 soit 41 à 68 jours après la mise à l'herbe. Dans deux élevages, le temps réellement passé au pâturage entre la date de mise à l'herbe et la date de traitement est plus court (34 et 37 jours) car les vaches ont été rentrées en bâtiment quelques semaines en raison de conditions météorologiques défavorables.

**Table 4-1:** Dates des visites et modalités de pâturage au printemps des 13 troupeaux inclus dans l'étude

N° élevage	Date de mise à l'herbe	Date de la visite n°1	Délai entre la mise à l'herbe et la visite n°1 (jours)	Date du traitement (visite n°2)	Délai entre la mise à l'herbe et le traitement (jours)	% d'herbe pâturée dans la ration de printemps	Nombre d'heures/jour au pâturage*	Nombres de parcelles pâturées par les vaches au printemps (surfaces)	Temps passé par parcelle (jours)	Nombre moyen de vaches en lactation
1	28/03	28/03	0	16/05	49	33 à 66%	6	4 (1,5 à 4 ha)	8	65
2	23/03	19/03	-4	24/05	62	50 à 66%	19*	3 (4,5 ha)	5 à 6	60
3	02/03	16/03	14	03/05	62	50 à 70%	4 à 6	7 (3 à 4 ha)	5	70
4	26/03	13/03	-13	29/05	64 <sup>1</sup>	20 à 50%	13*	2 (4 ha)	2	40
5	15/03	13/03	-2	22/05	68	30 à 40%	24*	5 (1,2 ha)	5	50
6	01/03	07/03	6	24/04	54	30 à 60%	10*	3 (8 à 10 ha)	15	70
7	13/03	23/03	10	09/05	57	30 à 75%	24*	9 (0,5 à 2 ha)	2 à 7	47
8	02/03	08/03	6	26/04	55	30%	9*	5 (2 ha)	3	47
9	12/03	22/03	10	14/05	63	30%	4	3 (2,5 à 4 ha)	1	120
10	22/03	12/03	-10	02/05	41 <sup>2</sup>	30 à 50%	12*	5 (0,7 à 1,6 ha)	3 à 4	40
11	14/03	21/03	7	07/05	54	30 à 50%	17*	6 (1 à 3 ha)	6 à 10	50
12	01/03	14/03	13	18/04	48	15 à 65%	ND <sup>3</sup>	14 (1 ha)	2 à 4	70
13	28/02	24/03	25	16/04	48	25 à 70%	9 à 24*	5 (2 à 3 ha)	7 à 15	50

\*Dans les élevages où le bâtiment est toujours ouvert (accès à l'aube ou au robot de traite), les vaches circulent librement entre la pâture et le bâtiment ; dans ce cas, l'information fournie ici est la durée / jour d'accès libre à la pâture

<sup>1</sup>Dans cet élevage, les vaches ont été rentrées en bâtiment entre le 18/04 et le 15/05, le temps réellement passé au pâturage entre la mise à l'herbe et le traitement est donc en fait de 37 jours

<sup>2</sup>Dans cet élevage, les vaches ont été rentrées en bâtiment entre le 25/04 et le 02/05, le temps réellement passé au pâturage entre la mise à l'herbe et le traitement est donc en fait de 34 jours

<sup>3</sup>Donnée non disponible

47 vaches ont été exclues pour les raisons suivantes : nombre insuffisant de données de PL pour calculer le niveau de production avant traitement (10 vaches), stade de lactation au moment du traitement supérieur à 516 jours (11 vaches), défaut d'enregistrement des données de PL (1 vache), durée du suivi post-traitement inférieur à 4 semaines ou problème sanitaire (25 vaches).

Finalement, 578 vaches ont été incluses dans les analyses statistiques : 283 vaches témoins et 295 vaches traitées, 31 à 72 vaches par élevage. Le jeu de données final est décrit dans les **tableaux 4.2a, b et c**. Sur ces 578 vaches, 556 ont été prélevées lors des deux visites, et 22 n'ont été prélevées que lors de la visite n°2. Les taux individuels sériques de pepsinogène et d'anticorps anti-*Ostertagia* mesuré lors de la visite n°1, ainsi que les variations de ces taux entre les deux visites ne sont donc pas disponibles pour ces 22 vaches (**tableau 4.2b**). Elles ont donc été exclues des analyses se rapportant à ces indicateurs.

Plusieurs vaches ont été tariées ou vendues en cours de la période de suivi de la production laitière. Le nombre de vaches diminuait donc progressivement d'une semaine à la suivante, de manière équivalente chez les vaches traitées et chez les vaches témoins. En semaine 14, 428 vaches étaient encore présentes (226 vaches traitées et 202 vaches témoins).

Pour chaque indicateur caractérisant les vaches et les troupeaux, il n'y avait pas de différence entre les proportions de vaches traitées et de vaches témoins dans le jeu de données final (test de Chi-2,  $p > 0,05$ ) (**tableaux 4.2a, b, c**).

**Table 4-2:** Description du jeu de données (578 vaches dans 13 troupeaux, 283 vaches témoins, 295 vaches traitées) : distribution et classification des indicateurs caractérisant les vaches et les troupeaux, et nombre de vaches témoins et de vaches traitées par catégorie de chaque indicateur.

**4-2a) Indicateurs zootechniques individuels**

Variables	Minimum	Q1	Médiane	Q3	Maximum	Moyenne (écart type)	Seuils des catégories et nombre de vaches par catégorie			test de chi-2	
							Vaches témoins	Vaches traitées	Total		
Parité	1	1	2	3	8	2,1 (1,2)	1	111	110	221	<i>p</i> = 0,89
							2	94	102	196	
							3 et plus	78	83	161	
Stade de lactation au moment du traitement (jours) (SLt)	4	89	193	260	516	187 (114)	SLt≤100	79	83	162	<i>p</i> = 0,91
							100<SLt≤200	68	75	143	
							SLt>200	136	137	273	
Niveau de production avant traitement (kg/j) <sup>1</sup>	13,5	26,8	32,3	38,6	62,4	32,8 (8,1)	Faible <sup>2</sup>	87	92	179	<i>p</i> = 0,98
							Moyen <sup>2</sup>	94	96	190	
							Fort <sup>2</sup>	102	107	209	
Production laitière journalière moyennée sur la semaine	5,2	22,8	27,9	33,9	61,6	28,6 (8,2)					

<sup>1,2</sup>PL journalière moyenne sur au plus les 49 jours (7 semaines) précédant le traitement corrigé de la parité et du stade de lactation (l'intervalle sur lequel ce niveau de production avant traitement a été calculé va de 4 à 49 jours), puis une vache est classée en faible, moyenne, ou forte productrice selon les terciles de la distribution globale.

#### 4-2b) Indicateurs parasitaires individuels

Variables	Minimum	Q1	Médiane	Q3	Maximum	Moyenne (écart type)	Seuils des catégories et nombre de vaches par catégorie			test de chi-2		
							Vaches témoins	Vaches traitées	Total			
Taux de pepsinogène sérique (mUTyr) Visite n°1 <sup>3</sup>	243	1270	1622	2042	4391	1677 (592)	Pepsi≤1401 <sup>4</sup> 1401<pepsi≤1815 Pepsi>1815 <sup>4</sup>	88 95 89	100 82 102	188 177 191	<i>p</i> = 0,31	
Taux de pepsinogène sérique (mUTyr) Visite n°2 <sup>5</sup>	350	1258	1762	2265	5509	1878 (847)	Pepsi≤1419 <sup>4</sup> 1419<pepsi≤2025 Pepsi>2025 <sup>4</sup>	93 99 91	90 98 106	183 197 197		<i>p</i> = 0,61
Variation des taux de pepsinogène entre les 2 visites <sup>3</sup> (Δpepsi)	-1337	-316	111	530	2822	202 (689)	Δpepsi < 0 Δpepsi ≥ 0	114 158	133 151	247 309		
Taux d'anticorps anti- <i>O. ostertagi</i> (RDO <sub>1</sub> ) Visite n°1 <sup>3</sup>	-0,10	0,37	0,56	0,73	1,26	0,54 (0,27)	RDO <sub>1</sub> ≤0,452 <sup>4</sup> 0,452<RDO <sub>1</sub> ≤0,670 RDO <sub>1</sub> >0,670 <sup>4</sup>	87 89 96	108 87 89	195 176 185	<i>p</i> = 0,32	
Taux d'anticorps anti- <i>O. ostertagi</i> (RDO <sub>2</sub> ) Visite n°2 <sup>5</sup>	-0,081	0,22	0,48	0,64	1,10	0,43 (0,28)	RDO <sub>2</sub> ≤0,309 <sup>4</sup> 0,309<RDO <sub>2</sub> ≤0,578 RDO <sub>2</sub> >0,578 <sup>4</sup>	89 89 105	93 105 96	182 194 201		<i>p</i> = 0,45
Variation des taux d'anticorps entre les 2 visites <sup>3</sup> (ΔRDO)	-1,33	-0,25	-0,071	0,067	0,76	-0,11 (0,32)	ΔRDO < 0 ΔRDO ≥ 0	173 99	178 106	351 205		
Nombre d'œufs excrétés / 5g de fèces <sup>6</sup>	0	0	0	1	66	1,5 (4,8)	Positive FEC Negative FEC	99 179	98 197	197 376	<i>p</i> = 0,55	
Infestation à la mise selon traitement hivernal	-	-	-	-	-	-	Oui: ré-infestation Non: sur-infestation	106 177	122 173	228 350		<i>p</i> = 0,34

<sup>3</sup>22 données manquantes

<sup>4</sup>terciles de la distribution globale

<sup>5</sup>1 donnée manquante

<sup>6</sup>5 données manquantes

#### 4-2c) Indicateurs troupeaux

Variables	Minimum	Q1	Médiane	Q3	Maximum	Moyenne (écart type)	Seuils des catégories et nombre de vaches par catégorie			test de chi-2	
							Vaches témoins	Vaches traitées	Total		
TCE <sup>7</sup> avec les larves infestantes avant le 1 <sup>er</sup> vêlage (mois)	3	6,5	8,5	10,4	15	8,5 (3)	TCE élevé (TCE <sub>min</sub> ≥8)	118	127	245 (5 troupeaux)	<i>p</i> = 0,74
							TCE bas (autrement)	165	168	333 (8 troupeaux)	
RDO lait de tank à la visite n°2	0,546	0,652	0,717	0,863	0,994	0,766 (0,151)	RDO <sub>lait</sub> < 0,717 <sup>8</sup>	152	150	302 (7 troupeaux)	<i>p</i> = 0,72
							RDO <sub>lait</sub> ≥ 0,717	133	143	276 (6 troupeaux)	
Comptage larvaire dans l'herbe <sup>9</sup> (nb L3/kg HS)	0	0	0	23	279	49 (100)	Présence de larves L3 dans le prélèvement	78	80	158 (4 troupeaux)	<i>p</i> = 0,90
							Absence de larves L3 dans le prélèvement	205	215	420 (9 troupeaux)	
% de coproscopies positives dans le troupeau	2,2	21,7	34,2	37,2	67,8	34,9 (19,4)	%FEC+ ≤ 34,2% <sup>8</sup>	162	167	329 (7 troupeaux)	<i>p</i> = 0,88
							%FEC+ > 34,2%	121	128	249 (6 troupeaux)	

<sup>7</sup>Temps de Contact Effectif des génisses avec les larves infestantes de strongyles digestifs avant l'entrée dans le troupeau adulte au premier vêlage

<sup>8</sup>Médiane de la distribution inter-troupeau

<sup>9</sup>Comptages effectués sur des prélèvements d'herbe sur les parcelles pâturées par les vaches en lactation à la visite n°2

## 4.2 Marqueurs du parasitisme gastro-intestinal chez les vaches traitées et non traitées pendant l'automne-hiver

### 4.2.1 Au moment de la visite n°1

A la date de la visite n°1, les taux de pepsinogène sériques tendaient à être légèrement supérieurs en moyenne chez les vaches non traitées pendant l'automne-hiver par rapport aux vaches traitées pendant l'automne-hiver (1708 *versus* 1632 mUtyr,  $p=0,07$ ). Dans les 5 troupeaux prélevés avant la mise à l'herbe, cette différence n'était pas significative (1575 *versus* 1600 mUtyr,  $p=0,7$ ). En revanche, dans les 8 troupeaux prélevés après la mise à l'herbe (6 à 25 jours post-mise à l'herbe), c'est à dire dans les troupeaux dans lesquels les vaches s'étaient déjà ré- ou sur-infestés avant la visite n°1, cette différence était significative : les vaches qui n'avaient pas été traitées pendant l'automne-hiver avaient un taux de pepsinogène en moyenne supérieur à celui des vaches qui l'avaient été (1770 *versus* 1645 mUtyr,  $p=0,02$ ).

Les taux d'anticorps anti-*Ostertagia* n'étaient en moyenne pas différents chez les vaches traitées et non traitées pendant l'automne-hiver précédent (RDO individuels moyens = 0,54 et 0,53 respectivement,  $p=0,32$ ), et cela quelque soit la date de la visite n°1 par rapport à la date de mise à l'herbe.

### 4.2.2 Au moment de la visite n°2

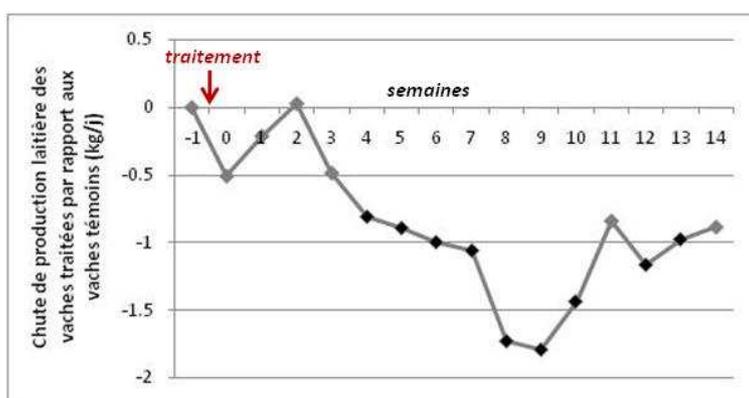
Le **tableau 4.3** décrit les indicateurs parasitaires individuels mesurés 1,5 à 2 mois après la mise à l'herbe en fonction de l'historique de traitement d'automne-hiver. Les taux d'anticorps anti-*Ostertagia* et de pepsinogène étaient en moyenne significativement plus élevés chez les vaches non traitées pendant l'automne-hiver que chez les vaches traitées pendant cette période ( $p<0,0001$ ). Entre les deux visites, les taux de pepsinogène et d'anticorps anti-*Ostertagia* augmentaient plus souvent chez les vaches non traitées pendant l'automne-hiver ( $p<0,0001$  et  $p=0,01$  respectivement). Enfin, ces mêmes vaches avaient plus souvent un résultat coproscopique positif (39% *versus* 28%,  $p=0,007$ ).

**Table 4-3:** Comparaison des indicateurs parasitaires individuels mesurés 1,5 à 2 mois après la mise à l'herbe (visite n°2) selon l'historique de traitement d'automne-hiver et l'infestation à la mise à l'herbe

Traitement d'automne-hiver	NON	OUI	Test de comparaison de moyenne	Test de chi-2
Infestation à la mise à l'herbe	Sur-infestation	Ré-infestation		
Taux d'anticorps anti- <i>Ostertagia</i> (RDO)	<i>n</i> =350 vaches moyenne=0,48 (écart type=0,26) Q1=0,30 ; Q2=0,51 ; Q3=0,66	<i>n</i> =227 vaches moyenne=0,36 (écart type=0,29) Q1=0,12 ; Q2=0,40 ; Q3=0,59	<i>p</i> <0,0001	-
Taux de pepsinogène sérique (mUtyr)	<i>n</i> =350 vaches moyenne=1997 mUtyr (écart type=858) Q1=1390 ; Q2=1855 ; Q3=2493 mUtyr	<i>n</i> =227 vaches moyenne=1694 mUtyr (écart type=797) Q1=1107 ; Q2=1587 ; Q3=2025 mUtyr	<i>p</i> <0,0001	-
Variation du taux d'anticorps entre les deux visites ( $\Delta$ RDO)	<i>n</i> =332 vaches $\Delta$ RDO < 0 : 196 vaches (59%) $\Delta$ RDO $\geq$ 0 : 136 vaches (41%)	<i>n</i> =224 vaches $\Delta$ RDO < 0 : 155 vaches (69%) $\Delta$ RDO $\geq$ 0 : 69 vaches (31%)	-	<i>p</i> =0,01
Variation du taux de pepsinogène entre les deux visites ( $\Delta$ pepsi)	<i>n</i> =332 vaches $\Delta$ pepsi < 0 : 125 vaches (38%) $\Delta$ pepsi $\geq$ 0 : 207 vaches (62%)	<i>n</i> =224 vaches $\Delta$ pepsi < 0 : 122 vaches (54%) $\Delta$ pepsi $\geq$ 0 : 102 vaches (46%)	-	<i>p</i> <0,0001
Résultat coproscopique (positif versus négatif)	<i>n</i> =346 vaches positif : 134 vaches (39%) négatif : 212 vaches (61%)	<i>n</i> =227 vaches positif : 63 vaches (28%) négatif : 164 vaches (72%)	-	<i>p</i> =0,007

### 4.3 Effet global du traitement de printemps sur la production laitière au cours du temps

Dans le modèle 0, les facteurs habituellement associés aux variations de PL étaient significatifs (parité, SL, parité\*SL, mois de production et niveau de production) ( $p < 0,0001$ ). La variable d'intérêt sem-trt était également significative ( $p < 0,0001$ ), mais l'effet du traitement sur la PL était négatif : globalement, la PLj moyennée par semaine des 295 vaches traitées chutait de manière significative par rapport à celle des 283 vaches témoins (les  $G_i$ s sont négatifs) (**figure 4.1**). Il s'agit d'une chute marquée de PL : elle était en moyenne de -0,92 kg/j sur l'ensemble de la période de suivi, et au maximum de -1,8 kg/j en semaine 9 post-traitement.



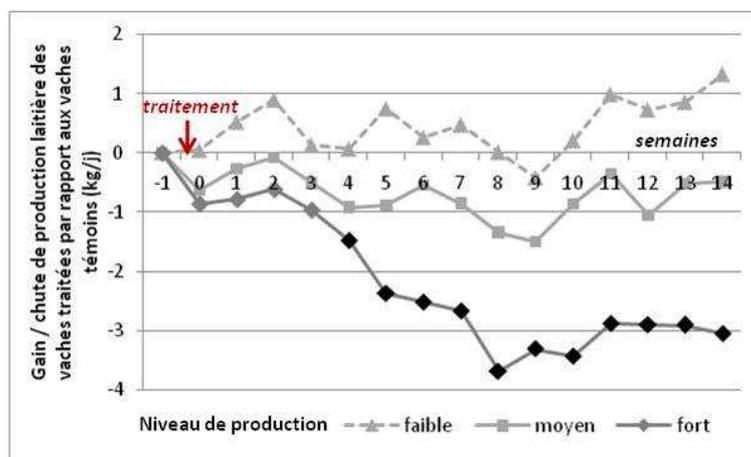
**Figure 4-1:** Evolution de la production laitière des vaches traitées par rapport aux vaches témoins ( $G_i$ s) (modèle 0, 295 vaches traitées, 283 vaches témoins). Semaine 0 = semaine du traitement (le 1er jour de la semaine 0 est le jour du traitement)

Les marques noires indiquent que le  $G_i$  correspondant est significativement différent de zéro : la chute de production laitière des vaches traitées est significative ces semaines là.

### 4.4 Variations de l'effet du traitement de printemps en fonction des indicateurs caractérisant les vaches et les troupeaux

#### 4.4.1 Variations en fonction des indicateurs zootechniques individuels

L'interaction entre la variable sem-trt et le niveau de production avant traitement était significative ( $p < 0,0001$ ) : la production laitière des vaches traitées fortes productrices chutait de manière significative et marquée par rapport à celle des vaches témoins fortes productrices (-2,3 kg/j en moyenne et jusqu'à -3,7 kg/j en semaine 8 post-traitement), alors que les vaches traitées faibles et moyennes productrices ne subissaient pas de baisse significative de production (**figure 4.2**).



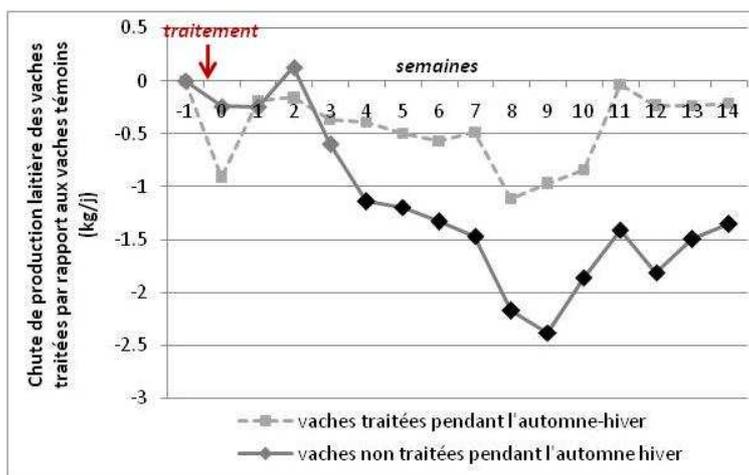
**Figure 4-2:** Evolution de la production laitière des vaches traitées par rapport aux vaches témoins ( $G_i$ ) en fonction du niveau de production avant traitement corrigé de la parité et du stade de lactation (n=578 vaches)

Voir tableau 1a pour le nombre de vaches traitées et de vaches témoins par catégorie. Les marques noires indiquent que le  $G_i$  correspondant est significativement différent de zéro : la chute de production laitière des vaches traitées fortes productrices est significative ces semaines là.

Les interactions entre la parité ou le stade de lactation au moment du traitement et la variable sem-trt étaient toutes les deux non significatives ( $p=0,44$  et  $p=0,41$  respectivement). Ces deux indicateurs n'étaient donc pas des facteurs de variation de l'effet du traitement au printemps.

#### 4.4.2 Variations en fonctions des indicateurs parasitaires individuels

L'évolution de la production laitière après traitement différait significativement entre les vaches traitées pendant l'automne-hiver et les vaches non traitées pendant cette période (interaction entre sem-trt et historique de traitement :  $p<0,0001$ ). La chute de production post-traitement était marquée chez les vaches qui n'avaient pas été traitées pendant l'automne-hiver (-1,2 kg/j en moyenne et jusqu'à -2,4 kg/j en semaine 9 post-traitement), alors qu'elle restait non significative chez les vaches qui l'avaient été (figure 4.3).

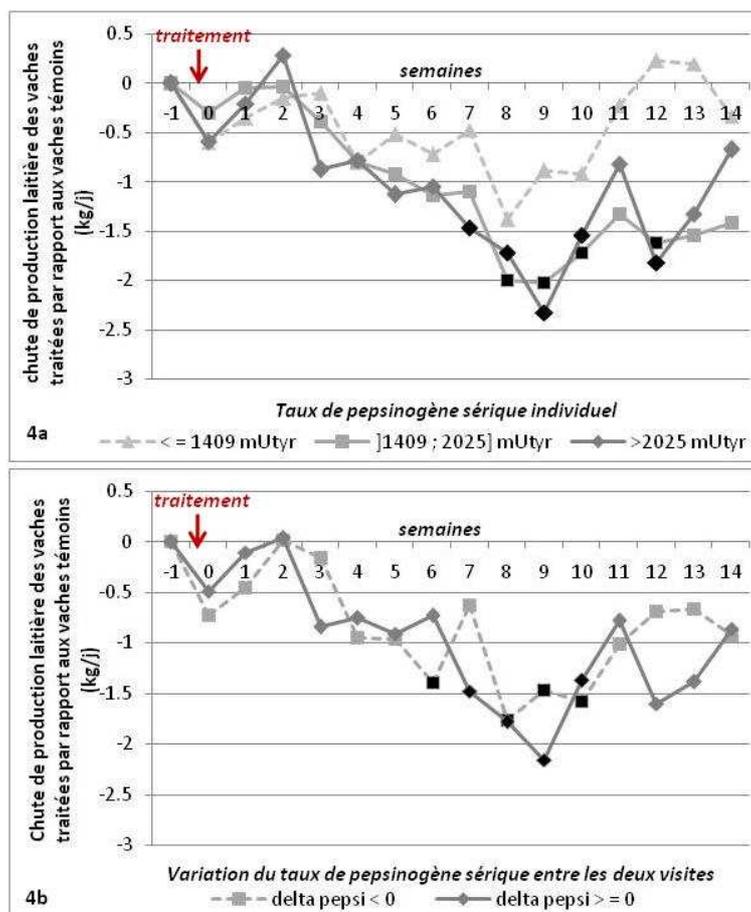


**Figure 4-3:** Evolution de la production laitière des vaches traitées par rapport aux vaches témoins ( $G_{i,s}$ ) en fonction de leur historique de traitement (non traitées pendant l'automne-hiver versus traitées pendant l'automne-hiver) (n=578 vaches)

Voir tableau 1b pour le nombre de vaches traitées et de vaches témoins par catégorie.

Les marques noires indiquent que le  $G_i$  correspondant est significativement différent de zéro : la chute de production laitière des vaches traitées sur-infestées à la mise à l'herbe est significative ces semaines là.

Le taux de pepsinogène sérique individuel mesuré à la visite n°2 était significativement associé à l'évolution de la production laitière après traitement (interaction entre sem-trt et le taux de pepsinogène sérique :  $p < 0,0001$ ). Les vaches à taux de pepsinogène moyen (entre 1409 et 2025 mUtyr) et élevé ( $> 2025$  mUtyr) subissaient une chute de production laitière plus marquée que les vache à taux de pepsinogène plus faible ( $\leq 1409$  mUtyr) : les vaches à taux de pepsinogène moyen et élevé perdaient en moyenne 1,1 kg/j par rapport aux vaches témoins des mêmes catégories alors que la chute de production post-traitement n'était pas significative pour les vaches à taux de pepsinogène plus faible (figure 4.4a). L'interaction entre la variable sem-trt et la variation du taux de pepsinogène sérique entre les deux visites était significative ( $p = 0,004$ ), mais les évolutions de production des vaches dont le taux de pepsinogène augmente ou diminue entre ces deux visites n'étaient pas nettement différentes (figure 4.4b). La significativité de cette interaction est liée au fait que les courbes d'évolution de la PL après traitement se croisent, mais les profils d'évolution au cours du temps restent proches.



**Figure 4-4:** Evolution de la production laitière des vaches traitées par rapport aux vaches témoins ( $G_i$ ) en fonction : **4a)** du taux de pepsinogène sérique au moment du traitement (visite n°2) (n=577 vaches), **4b)** de la variation du taux de pepsinogène sérique entre la visite n°1 et la visite n°2 (n=556 vaches)

Voir tableau 1b pour le nombre de vaches traitées et de vaches témoins par catégorie. Les marques noires indiquent que le  $G_i$  correspondant est significativement différent de zéro : la chute de production laitière des vaches traitées est significative ces semaines là.

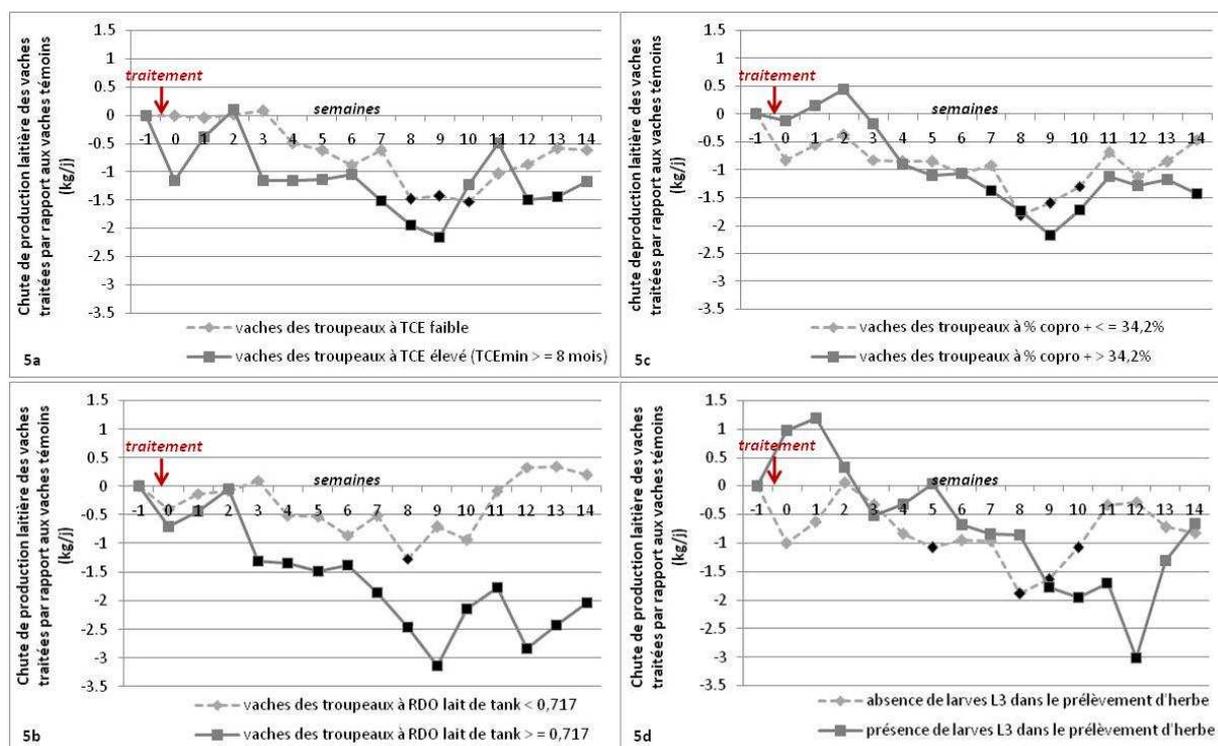
Le taux d'anticorps sérique anti-*Ostertagia* et le résultat coproscopique à la visite n°2 (au moment du traitement), ainsi que la variation de ce taux d'anticorps entre les 2 visites, n'étaient pas associés à l'évolution de la production laitière après traitement : les interactions entre ces variables et la variable sem-trt étaient non significatives ( $p=0,81$ ,  $p=0,21$ , et  $p=0,86$ , respectivement).

#### 4.4.3 Variations en fonction des indicateurs troupeaux

La figure 4.5 montre l'évolution de la production laitière des vaches traitées par rapport aux vaches témoins en fonction des 4 indicateurs troupeaux. L'interaction entre sem-trt et le TCE était significative ( $p=0,001$ ) : la production laitière des vaches traitées provenant de troupeau à TCE élevé (TCEmin  $\geq 8$  mois) chutait de manière un peu plus marquée que celles des vaches traitées provenant de troupeau à TCE plus bas (-1,2 kg/j versus -0,7 kg/j en moyenne) (figure 4.5a). Les vaches traitées provenant de troupeau à RDO lait de tank  $\geq 0,717$  subissaient des pertes de production significatives et plus marquées que celles des vaches traitées provenant de troupeau à RDO lait de tank  $< 0,717$

(interaction entre sem-trt et RDO lait de tank :  $p < 0,0001$ ) : en moyenne -1,7 kg/j et jusqu'à -3,1 kg/j en semaine 9 post-traitement pour les vaches des troupeaux à RDO lait de tank  $\geq 0,717$ , versus -0,33 kg/j en moyenne et jusqu'à -1,3 kg/j en semaine 8 post-traitement pour les vaches des troupeaux à RDO lait de tank  $< 0,717$  (Figure 4.5b).

Le jour du traitement, le niveau de contamination des parcelles par les larves infestantes de SGI était toujours très bas : pour 9 des 13 parcelles prélevées aucune larve L3 n'a été retrouvée dans le prélèvement d'herbe, et pour les 4 autres parcelles le comptage était compris entre 23 et 280 L3/kg HS. L'interaction entre la variable sem-trt et le résultat du comptage larvaire dans le prélèvement d'herbe était significative ( $p < 0,0001$ ) mais cela tient au fait que les courbes d'évolution de la production laitière après traitement se croisent, sans qu'une chute ou un gain de PL ne se dégage clairement pour une des deux catégories de troupeaux (figure 4.5d). Il en était de même pour l'interaction entre sem-trt et le % de coproscopies positives dans le troupeau ( $p = 0,0003$ ) (figure 4.5c).



**Figure 4-5:** Evolution de la production laitière des vaches traitées par rapport aux vaches témoins ( $G_s$ ) en fonction des 4 indicateurs troupeaux (n=578 vaches) : **5a)** Temps de Contact Effectif (TCE) avec les larves infestantes de SGI avant le 1er vêlage, **5b)** RDO lait de tank anticorps anti-*Ostertagia*, **5c)** pourcentage de coproscopies positives dans le troupeau, **5d)** résultat du comptage larvaire effectué sur le prélèvement d'herbe

Voir tableau 1c pour le nombre de vaches traitées et de vaches témoins par catégorie.

Les marques noires indiquent que le  $G_i$  correspondant est significativement différent de zéro : la chute de production laitière des vaches traitées est significative ces semaines là.

## 5. Discussion

Il s'agit de la première étude évaluant, chez les bovins laitiers adultes, l'évolution de la production laitière après administration d'un traitement strongylicide unique non rémanent, 1,5 à 2 mois après la mise à l'herbe, en tenant compte de l'historique hivernal de traitement des animaux. A cette période de traitement, on pouvait s'attendre (i) soit à un effet bénéfique de l'élimination des parasites chez les animaux, accompagné en outre du maintien d'une population « refuge » de parasites aux stades pré-infestants et infestants sur les pâtures (maintien favorisé par l'absence de rémanence du traitement), (ii) soit à une absence d'effet du traitement sur la production laitière en raison d'une ré-infestation rapide après traitement. L'effet négatif marqué et persistant du traitement strongylicide sur la production laitière observé dans cette étude est donc surprenant et contraire à l'attendu.

Les études explorant l'effet d'un benzimidazole sur la production laitière rapportent parfois des valeurs chiffrées négatives, mais la chute de production laitière reste alors toujours non significative (Gross et al., 1999, Sanchez et al., 2004), sauf dans une étude Norvégienne, menée dans 22 troupeaux, le fenbendazole étant administré au vêlage entre septembre et fin janvier, alors que les vaches sont en stabulation (Tharaldsen et Helle, 1989). Dans cette étude, la perte en lait des vaches traitées par rapport aux vaches témoins est globalement de -151 kg sur la lactation suivant le traitement ( $p < 0,05$ ), mais les auteurs ne proposent pas d'hypothèses expliquant cette baisse de production. Jara et al. (1984) avaient montré que l'albendazole, le fenbendazole, et l'oxfendazole pouvaient entraîner une réduction de la digestibilité de la cellulose et une diminution de la concentration des acides gras volatiles dans le rumen des moutons. Toutefois, ces effets ne devraient pas influencer la production laitière sur plusieurs semaines consécutives car, le fenbendazole étant rapidement éliminés de l'organisme, ils sont de courte durée (Tharaldsen et Helle, 1989). D'ailleurs, d'autres études ont rapporté un effet bénéfique significatif des benzimidazoles sur la production laitière (Ravinet et al., 2014, Ploeger et al., 1990, Michel et al., 1982, O'farrel et al., 1986, Bisset et al., 1987). L'explication de cet effet négatif marqué observé ici réside donc probablement plus dans le contexte épidémiologique de cette étude, et dans la relation hôte-parasite, que dans ces aspects pharmacologiques.

Forbes et al. (2004) et Gibb et al. (2005) rapportent un effet positif significatif d'un traitement anthelminthique administré, comme dans notre étude, environ 1,5 mois après la mise à l'herbe. Cependant, ces deux études ont été conduites avec des effectifs très faibles ( $n=40$  et  $n=24$ , respectivement) et chacune dans un seul élevage. De plus, les vaches ont été traitées dans ces études avec de l'éprinomectine, soit avec une molécule rémanente protégeant les animaux des ré-infestations par *Ostertagia* pendant 28 jours. Dans l'étude Forbes et al. (2004), la production laitière n'est suivie après traitement que pendant 4 semaines, période au cours de laquelle les animaux ne se ré-infestent donc pas. Dans l'étude de Gibb et al. (2005), la production est suivies plus longtemps, certes, mais les vaches sont traitées 3 fois toutes les 7 semaines, les ré-infestation post-traitement sont donc très

limitées, d'autant plus que les vaches traitées ne pâturent pas avec les vaches témoins, ce qui entraînent un assainissement des parcelles pâturées comme en attestent les comptages larvaires effectués dans l'herbe. Dans notre étude au contraire, la production laitière est suivie pendant 100 jours post-traitement, période au cours de laquelle les vaches se ré-infestent car le fenbendazole n'est pas une molécule rémanente. Ainsi, la chute de production laitière post-traitement pourrait peut-être être rattachée à cette ré-infestation post-traitement, qui entretiendrait un processus inflammatoire au niveau des muqueuses digestives, et particulièrement au niveau de la muqueuse abomasale, délétère pour la production laitière. Trois phénomènes induisant une réaction inflammatoire de la muqueuse abomasale pourraient s'être succédés dans cette étude. Ces phénomènes vont être décrits et argumentés dans cette discussion.

Tout d'abord, à partir de la mise à l'herbe et jusqu'à la date du traitement, progressivement les animaux se ré-infestent ou se sur-infestent selon leur historique de traitement pendant la période de stabulation précédente. La remise en contact avec les larves L3 infestantes induirait une réaction immunitaire forte, et un état d'hypersensibilité de la muqueuse digestive, délétère pour l'hôte, ne serait pas à exclure à cette période. En effet, chez les bovins et chez les moutons, des signes cliniques, des répercussions zootechniques ainsi que des taux de pepsinogène élevés, marquant des lésions marquées de la muqueuse abomasale, ont pu être observés sur des animaux résistants à l'infestation lorsqu'ils sont mis en contact avec des larves L3 infestantes, y compris lorsque la quantité de larves ingérées est petite et que les charges parasitaires sont basses (Armour, 1980). Il s'agit par exemple, (i) du phénomène d'immune exclusion ou « self-cure » décrit chez le mouton pouvant s'accompagner d'épisodes diarrhéiques aigus (Miller et al., 1983, Balic et al., 2000), (ii) des diarrhées et souillures de l'arrière train décrites chez les moutons adultes Merino en Australie, en hiver et au printemps, et qui peuvent être induites par des doses faibles de larves infestantes (Larsen et al., 1999), ou encore (iii) des défauts de croissance et taux de pepsinogène élevés observés chez les bovins en début de seconde saison de pâturage alors que les niveaux de contamination des parcelles par les larves L3 sont encore bas, ou que les parasites adultes sont éliminés par traitement (Smith and Gibb, 1981, Armour, 1980). La réponse inflammatoire de l'hôte vis-à-vis des larves L3 infestantes serait centrale dans la pathogénie de ces perturbations physiopathologiques, et la sévérité des signes cliniques parfois observés serait liée à l'importance de la réaction inflammatoire provoquée et à sa possible extension à l'ensemble du tractus digestif (Larsen et al., 1994). Chez ces animaux immuns, un état d'hypersensibilité a été souvent suggéré (Armour, 1980, Wiggin et Gibbs, 1990, Suarez et al., 1999), ou même démontré (Larsen et al., 1999), expliquant ces conséquences défavorables pour l'hôte. Un trait caractéristique des mécanismes immunitaires mis en jeu dans ces infestations est en effet l'hypersensibilité de type 1 (Meeusen, 1999). Dans notre étude, cette réaction inflammatoire induite par les larves L3 et les lésions de la muqueuse abomasale qui en découlent seraient particulièrement marquées chez les vaches se sur-infestant à la mise à l'herbe. C'est en effet chez ces vaches non

traitées pendant l'automne-hiver que les taux de pepsinogène sont les plus élevés à la visite n°1 lorsqu'elle a lieu après la mise à l'herbe, et plus encore à la visite n°2 ; alors que leurs taux de pepsinogène ne sont pas différents de ceux des vaches traitées pendant l'automne-hiver lorsque la visite n°1 a lieu avant la mise à l'herbe. Ceci pourrait être liée au fait que chez ces animaux non traités pendant l'hiver, le maintien du contact avec les parasites a permis une persistance de la population de cellules inflammatoires dans les muqueuses digestives (mastocyte muqueux, globules leucocytes et éosinophiles), expliquant une plus grande réactivité de ces muqueuses lors de la reprise du contact avec les larves infestantes par rapport aux vaches traitées pendant l'hiver chez qui cette population cellulaire décroît (Balic et al., 2000).

Ensuite, le second phénomène pouvant entretenir l'état inflammatoire des muqueuses digestives serait la persistance dans la muqueuse abomasale des parasites tués par le traitement. En effet, chez des bovins de seconde saison de pâturage naturellement infestés par *O. ostertagi*, traités au fenbendazole alors qu'un grand nombre de larves sont au stade L4 inhibées, puis abattus 7 à 12 jours après pour des examens parasitaires et histologiques de la caillette, Snider III et al. (1985) ont observé une aggravation des lésions inflammatoire de la muqueuse abomasale par rapport à l'abomasite parasitaire observées chez les animaux témoins non traités. Cette aggravation était liée la persistance de larves mortes et dégénérées dans la muqueuse abomasale. Ces auteurs précisent que l'observation de ces larves dégénérées était la conséquence directe du traitement anthelminthique puisqu'elles n'ont pas été mises en évidence chez les animaux non traités. Elles se caractérisent morphologiquement par une altération des structures internes et de la cuticule, et sont entourées d'une infiltration éosinophilique et lymphocytaire marquée et d'un matériel protéique dense et amorphe suggérant une réponse inflammatoire et/ou immunitaire initiée ou exacerbée par la présence de telles larves (Snider III et al., 1985). Vu la persistance de l'effet négatif du traitement sur la production laitière dans cette étude, on peut s'interroger sur la durée de cet effet pro-inflammatoire des larves tuées par le traitement. Snider III et al. (1985) indiquent que ces larves d'*Ostertagia* dégénérées ont été retrouvées jusqu'à 20 jours après traitement, mais en proportion moindre qu'entre 7 et 12 jours après, et que le temps nécessaire pour l'élimination totale de ces parasites morts n'est pas connu. En outre, d'autres observations sont en faveur du caractère pro-inflammatoire des parasites tués par le traitement. Gasbarre (1988) (in Vercruysse et Claerebout, 1997), en observant une immunité plus marquée chez des veaux ayant été soumis à 3 infestations préalables (250 000 L3 d'*O. ostertagi*) tronquées à 9 jours par un traitement, a suggéré que les larves mortes dans les glandes de l'abomasum pourraient induire une réponse immunitaire protectrice forte. Enfin, dans l'étude de Ravinet et al. (2014) (chapitre 2) dans laquelle les vaches sont traitées au fenbendazole à la rentrée en stabulation, l'effet sur la production laitière est globalement positif, mais il n'est pas immédiat et les vaches traitées ont même tendance à produire un peu moins de lait que les vaches témoins les 2 semaines qui suivent la date du traitement. Ceci pourrait

suggérer un effet délétère léger du traitement avant que les réparations tissulaires et la reprise d'appétit découlant de l'élimination des parasites autorisent une augmentation modérée de la production laitière.

Enfin, après traitement, les vaches continuent à pâturer sur des parcelles sur lesquelles le recyclage parasitaire a été réamorcé depuis 1,5 à 2 mois. La ré-infestation post-traitement sur une muqueuse déjà particulièrement réactive, puisqu'ayant été soumise aux deux phénomènes pro-inflammatoires précédents, entretiendrait donc l'inflammation des muqueuses digestives et pourrait peut-être expliquer cette chute prolongée de production chez les vaches traitées. L'entretien de la réaction inflammatoire de l'hôte peut en effet accentuer les dommages tissulaires, et les modifications biochimique et humorale qui en découlent seraient également entretenues, ceci résultant en une baisse d'appétit accompagnée de phénomènes de maldigestion et malabsorption expliquant la chute de production (Meeusen, 1999, Fox, 1997, Simpson, 2000).

Cette hypothèse de succession de ces 3 phénomènes initiant, exacerbant puis entretenant une réaction inflammatoire marquée permet aussi d'expliquer que la chute de production post-traitement soit particulièrement marquée chez les vaches : (i) non traitées pendant l'automne-hiver et s'étant sur-infestées à la mise à l'herbe (ou avec les taux de pepsinogène les plus élevés à la visite n°2, ces deux variables étant significativement associées), (ii) provenant de troupeaux à TCE élevé, (iii) provenant de troupeaux où le RDO lait de tank anti-*Ostertagia* est élevé 1,5 à 2 mois après la mise à l'herbe ( $> 0,717$ , valeur médiane de notre échantillon). En effet, dans ces 3 catégories de vaches, l'état inflammatoire, voire d'hypersensibilité, de la muqueuse abomasale, avant même l'administration du traitement, doit être plus prononcé. Chez les vaches sur-infestées à la mise à l'herbe, l'intensité de la réaction inflammatoire induite par la remise en contact avec les larves L3 serait plus marquée en raison d'une persistance des populations de cellules inflammatoires (voir ci-dessus). De plus, chez ces vaches non traitées pendant l'automne-hiver précédent, la population de larves L4 enkystées de la muqueuse abomasale doit être plus importante, résultant en un plus grand nombre de larves tuées par le traitement, et aggravant davantage l'abomasite post-traitement (Snider III et al., 1985). Chez les vaches provenant de troupeau à TCE élevé, l'immunité acquise permettant la résistance à l'implantation de nouvelles larves L3 est probablement forte (Ravinet et al., 2014), induisant une plus grande réactivité de la muqueuse digestive, voire une moindre régulation de la réponse, lors de la remise en contact avec les stades infestants. Dans les troupeaux à RDO lait de tank  $> 0,717$ , l'exposition aux larves L3 depuis la mise à l'herbe, et donc la stimulation antigénique, a pu être plus importante.

Les résultats surprenants de cette étude plaident pour la conduite d'études complémentaires visant à confirmer ou infirmer cet effet négatif du traitement strongylicide sur la production en cours de saison de pâturage, et visant à mieux identifier et comprendre les mécanismes sous-jacents responsables, le cas échéant, de cette chute marquée de production laitière chez les vaches traitées. Tout d'abord, il

serait nécessaire d'explorer les phénomènes inflammatoires mis en jeu lors de la remise en contact avec les larves L3. Pour évaluer les conséquences défavorables potentielles pour l'hôte, avec des répercussions zootechniques, des observations cliniques et une comparaison de la production laitière des vaches sur-infestées et ré-infestées dans les semaines qui suivent la mise à l'herbe pourraient être conduites. Dans l'étude de O'Farrell et al. (1986), les vaches sont traitées au fébantel au vêlage (janvier à avril) pendant la période de stabulation, puis mises à l'herbe. Le gain de production laitière n'est significatif que dans un seul des 7 troupeaux inclus dans cette étude. Dans ce troupeau, il n'y a pas de différence entre les vaches traitées et les vaches témoins lorsqu'elles sont encore en stabulation alors que la différence de production laitière devient significative à partir de la mise à l'herbe, les vaches traitées produisant alors plus de lait que les vaches non traitées. Ce sont donc les vaches s'étant sur-infestées à la mise à l'herbe qui, dans l'étude de O'Farrell et al. (1986), produisent significativement moins de lait que les vaches ré-infestées à la mise l'herbe.

La compréhension des phénomènes mis en jeu lors de la ré-infestation à la mise à l'herbe et lors de la phase post-traitement, et de leur impact sur la production, nécessiterait une étude explorant finement la réponse immunitaire et inflammatoire. De plus, un suivi plus long de la production laitière après traitement permettrait d'appréhender le caractère réversible de cet effet délétère du traitement sur la production.

## **6. Conclusion**

Le traitement strongylicide, administré 1,5 à 2 mois après la mise à l'herbe, avait un effet négatif marqué sur la production laitière dans cette étude. L'identification des vaches à traiter sélectivement sur la base de l'amélioration de leur production laitière a donc été écartée. Ce résultat est surprenant et plaide pour une grande prudence lorsqu'il s'agit de déterminer « quand traiter » dans une stratégie de traitement ciblé sélectif. Dans un contexte de remise en contact d'animaux immuns avec des larves infestantes, un traitement strongylicide non rémanent ne devra pas être conseillé.

## **Références bibliographiques**

- Agneessens, J., Claerebout, E., Dorny, P., Borgsteede, F.H.M., Vercruysse J., 2000. Nematode parasitism in adult dairy cows in Belgium. *Vet. Parasitol.* 90, 83-92.
- Armour, J., 1980. The epidemiology of helminth disease in farm animals. *Vet. Parasitol.* 6, 7-46.
- Bairden, K., Armour, J., 1981. A survey of abomasal parasitism in dairy and beef cows in south-west Scotland. *Vet. Rec.* 109, 153-155.
- Balic, A., Bowles, V.M., Meeusen, E.N.T., 2000. The immunobiology of gastrointestinal nematodes infections in ruminants. *Adv. Parasit.* 45, 181-241.
- Bisset, S.A., Marshall, E.D., Morrison, L., 1987. Economics of a dry-cow anthelmintic drenching programme for dairy cows in New Zealand. Part 1. Overall response in 47 herds. *Vet. Parasitol.* 26, 107-118.
- Bliss, D.H., Kvasnicka, W.G., 1997. The Fecal Examination: a Missing Link in Food Animal Practice. *The Compendium* 4, 104-109.
- Borgsteede, F.H., vd Burg, W.P., 1982. Worm burdens in cows. II. An analysis of the population of nematodes in the abomasa of adult dairy cows. *Vet. Parasitol.* 10, 323-330.
- Borgsteede, F.H.M., Tibben, J., Cornelissen, J.B., Agneessens, J., Gaasenbeek, C.P., 2000. Nematode parasites of adult dairy cattle in the Netherlands. *Vet. Parasitol.* 89, 287-296.
- Charlier, J., Duchateau, L., Claerebout, E., Vercruysse, J., 2007a. Predicting milk-production responses after an autumn treatment of pastured dairy herds with eprinomectin. *Vet. Parasitol.* 143, 322-328.
- Charlier, J., Camuset, P., Claerebout, E., Courtay, B., Vercruysse, J., 2007b. A longitudinal survey of anti-*Ostertagia ostertagi* antibody levels in individual and bulk tank milk in two dairy herds in Normandy. *Res. Vet. Sci.* 83, 194-197.
- Charlier, J., Höglund, J., Samson-Himmelstjerna, G., Dorny, P., Vercruysse, J., 2009. Gastrointestinal nematode infections in adult dairy cattle: Impact on production, diagnosis and control. *Vet. Parasitol.* 164, 70-79.
- Charlier, J., Vercruysse, J., Smith, J., Vanderstichel, R., Stryhn, H., Claerebout, E., Dohoo, I., 2010. Evaluation of anti-*Ostertagia ostertagi* antibodies in individual milk samples as decision parameter for selective anthelmintic treatment in dairy cows. *Vet. Parasitol.* 93, 147-152.

Forbes, A.B., Huckle, C.A., Gibb, M.J., 2004. Impact of eprinomectin on grazing behaviour and performance in dairy cattle with sub-clinical gastro-intestinal nematode infections under continuous stocking management. *Vet. Parasitol.* 125, 353-364.

Fox, M.T., 1997. Pathophysiology of infection with gastrointestinal nematodes in domestic ruminants: recent developments. *Vet. Parasitol.* 72, 285-308.

Fréchette, J.L., Lamothe, P., 1981. Milk production effect of a morantel tartrate treatment at calving in dairy cows with subclinical parasitism. *Can. Vet. J.* 22, 252-254.

Gibb, M.J., Huckle, C.A., Forbes, A.B., 2005. Effects of sequential treatments with eprinomectin on performance and grazing behaviour in dairy cattle under daily-paddock stocking management. *Vet. Parasitol.* 133, 79-90.

Gross, S.J., Ryan, W.G., Ploeger, H.W., 1999. Anthelmintic treatment of dairy cows and its effect on milk production. *Vet. Rec.* 144, 581-587.

Grüner, L., Raynaud, J.P., 1980. Technique allégée de prélèvement d'herbe et de numération, pour juger de l'infestation des pâturages de bovins par les larves de nématodes parasites. *Rev. Med. Vet.* 131, 521-529.

Hoste, H., Chartier, C., Le Frileux, Y., 2002. Control of gastrointestinal parasitism with nematodes in dairy goats by treating the host category at risk. *Vet. Res.* 33, 531-545.

Jara, W., Sumano, H., Ocampo, L., 1984. Effects of three benzimidazole anthelmintics on the ruminal fermentation ability of sheep. *Vet. Rec.* 115, 565-566.

Kenyon, F., Greer, A.W., Coles, G.C., Cringoli, G., Papadopoulos, E., Cabaret, J., Berrag, B., Varady, M., van Wyk, J.A., Thomas, E., Vercruysse, J., Jackson, F., 2009. The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Vet. Parasitol.* 164, 3-11.

Kenyon, F., Jackson, F., 2012. Targeted flock/herd and individual ruminant treatment approaches. *Vet. Parasitol.* 186, 10-17.

Kerboeuf, D., Koch, C., Le Dréan, E., Lacourt, A., 2002. Méthode simplifiée de mesure de la concentration en pepsinogène dans le sérum. *Revue Méd. Vét.* 153, 707-712.

Kilana, M., Guillot, J., Polack, B., Chermette, R., 2003. Helminthoses digestives. In: Lefèvre, P.C., Blancou, J., Chermette, R. (Eds.), *Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail – Europe et régions chaudes*, Tome 2, Partie 5, section 2. Editions Médicales internationales, Lavoisier, Cachan, pp. 1310-1312.

- Kloosterman, A., Ploeger, H.W., Pieke, E.J., Lam, T.J.G.M., Verhoeff, J., 1996. The value of bulk milk ELISA *Ostertagia* antibody titres as indicators of milk production response to anthelmintic treatment in the dry period. *Vet. Parasitol.* 64, 197-205.
- Larsen, J.W., Anderson, N., Vizard, A.L., Anderson, G.A., Hoste, H., 1994. Diarrhoea in Merino ewes during winter: association with trichostrongylid larvae. *Aust. Vet. J.* 71, 365-372.
- Larsen, J.W.A., Anderson, N., Vizard, A.L., 1999. The pathogenesis and control of diarrhea and breech soiling in adult Merino sheep. *Int. J. Parasitol.* 29, 893-902.
- Mason, W.A., Pomroy, W.E., Lawrence, K.E., Scott, I., 2012. The effect of a repeated, four-weekly eprinomectin treatment on milk production in pasture-based, seasonally-calving dairy cattle. *Vet. Parasitol.* 189, 250-259.
- McBeath, D.G., Dean, S.P., Preston, N.K., 1979. The effect of a preparturient fenbendazole treatment on lactation yield in dairy cows. *Vet. Rec.* 105, 507-509.
- McPherson, W.B., Gogolewski, R.P., Slacek, B., Familton, A.S., Gross, S.J., Maciel, A.E., Ryan, W.G., 2001. Effect of a peri-parturient eprinomectin treatment of dairy cows on milk production. *N. Z. Vet. J.* 49, 106-110.
- McQueen, I.P.M., Cottier, K., Hewitt, S.R., Wright, D.F., 1977. Effects of anthelmintics on dairy cow yields. *New zeal. J. Exp. Agr.* 5, 115-119.
- Meeusen, E.N.T., 1999. Immunology of helminth infections, with special reference to immunopathology. *Vet. Parasitol.* 84, 259-273.
- Michel, J.F., Richards, M., Altman, J.F.B., Mulholland, J.R., Gould, C.M., Armour, J., 1982. Effect of anthelmintic treatment on the milk yield of dairy cows in England, Scotland and Wales. *Vet. Rec.* 111, 546-550.
- Miller, H.R.P., Jackson, F., Newlands, G., Appleyard, W.T., 1983. Immune exclusion, a mechanism of protection against the ovine nematode *Haemonchus contortus*. *Res. Vet. Sci.* 35, 357-363.
- Nødtvedt, A., Dohoo, I., Sanchez, J., Conboy, G., DesCôteaux, L., Keefe, G., 2002. Increase in milk yield following eprinomectin treatment at calving in pastured dairy cattle. *Vet. Parasitol.* 105, 191-206.
- O'Farrell, K.J., Downey, N.E., Sherington, J., 1986. The effect of anthelmintic treatment at calving on the subsequent milk production characteristics of dairy cows. *Ir. Vet. J.* 40, 116-123.

- Perry, B.D., Randolph, T.F., 1999. Improving the assessment of the economic impact of parasitic diseases and of their control in production animals. *Vet. Parasitol.* 84, 145-168.
- Ploeger, H.W., Schoenmaker, G.J.W., Kloosterman, A., Borgsteede, F.H.M., 1989. Effect of anthelmintic treatment of dairy cattle on milk production related to some parameters estimating nematode infection. *Vet. Parasitol.* 34, 239-253.
- Ploeger, H.W., Kloosterman, A., Bargeman, G., Wuijckhuise, L., Van Der Brink, R., 1990. Milk yield increase after anthelmintic treatment of dairy cattle related to some parameters estimating helminth infection. *Vet. Parasitol.* 35, 103-116.
- Ravinet, N., Bareille, N., Lehebel, A., Ponnau A., Chartier, C., Chauvin, A., 2014. Change in milk production after treatment against gastrointestinal nematodes according to grazing history, parasitological and production-based indicators in adult dairy cows. *Vet. Parasitol.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.12.031> (in press).
- Reist, M., Medjitna, T.D.E., Braun, U., Pfister, K., 2002. Effect of a treatment with eprinomectin or trichlorfon on the yield and quality of milk produced by multiparous dairy cows.
- Sanchez, J., Dohoo, I., Nødtvedt, A., Keefe, G., Markham, F., Leslie, K., DesCôteaux, L., Campbell, J., 2002. A longitudinal study of gastrointestinal parasites in Canadian dairy farms. The value of an indirect *Ostertagia ostertagi* ELISA as a monitoring tool. *Vet. Parasitol.* 107, 209-226.
- Sanchez, J., Dohoo, I., Carrier, J., DesCôteaux, L., 2004. A meta-analysis of the milk-production response after anthelmintic treatment in naturally infected adult dairy cows. *Prev. Vet. Med.* 63, 237-256.
- Sanchez, J., Dohoo, I., Leslie, K., Keefe, G., Markham, F., Sithole, F., 2005. The use of an indirect *Ostertagia ostertagi* ELISA to predict milk production response after anthelmintic treatment in confined and semi-confined dairy herds. *Vet. Parasitol.* 130, 115-124.
- Simpson, H.V., 2000. Pathophysiology of abomasal parasitism: is the host or parasite responsible? *Vet. J.* 160, 177-191.
- Sithole, F., Dohoo, I., Leslie, K., DesCôteaux, L., Godden, S., Campbell, J., Stryhn, H., Sanchez, J., 2005. Effect of eprinomectin treatment at calving on milk production in dairy herds with limited outdoor exposure. *J. Dairy Sci.* 88, 929-937.
- Smith, S.B., Gibbs, H.C., 1981. Effects of naturally acquired mixed helminth parasitism in yearling dairy calves. *Am. J. Vet. Res.* 42, 1064-72.

Snider III, T.G., Williams, J.C., Knox, J.W., Roberts, E.D., Romaine, T.L., 1985. Persistence of dead *Ostertagia ostertagi* in the abomasal mucosa following anthelmintic treatment. *Vet. Rec.*, 116, 69-72.

Suarez, V.H., Lorenzo, R.M., Buseti, M.R., Santucho, G.M., 1999. Physiological and parasitological responses to nematode infections of fattening cattle in the Western Pampa of Argentina. *Vet. Parasitol.* 81, 137-148.

Tharaldsen, J., Helle, O., 1989. The effect of periparturient treatment with fenbendazole on the milk production of cows. *Acta Vet. Scand.* 30, 247-252.

van Wyk, J.A., 2001. Refugia – overlooked as perhaps the most important factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 68, 55-67.

Vanderstichel, R., Dohoo, I., Sanchez, J., Sithole, F., Keefe, G., Stryhn, H., 2013. Predicting the effect of anthelmintic treatment on milk production of dairy cattle in Canada using an *Ostertagia ostertagi* ELISA from individual milk samples. *Prev. Vet. Med.* 111, 63-75.

Vercruysse, J., Dorny, P., Berghen, P., Geeraerts, J., 1986. Abomasal parasitism in dairy cows in Belgium. *Vet. Parasitol.* 22, 285-291.

Vercruysse, J., Claerebout, E., 1997. Immunity development against *Ostertagia ostertagi* and other gastrointestinal nematodes in cattle. *Vet. Parasitol.* 72, 309-326.

Wiggin, C.J., Gibbs, H.C., 1990. Adverse immune reactions and the pathogenesis of *Ostertagia ostertagi* infections in calves. *Am. J. Vet. Res.* 51, 825-832.



## **Chapitre 5. Discussion générale**

## 1. Synthèse et généralisation des principaux résultats

Pour maîtriser les effets sur la production laitière (PL) de l'infestation par les strongles gastro-intestinaux (SGI), les principaux résultats de cette thèse montrent qu'une rationalisation et une optimisation des traitements anthelminthiques administrés aux vaches laitières adultes sont possibles. Ils offrent en effet des éléments de réponse à deux questions clé de la prescription raisonnée « quand traiter ? » et « qui traiter ? », et constituent donc une base pour l'élaboration de stratégies de traitement ciblé sélectif.

### 1.1 « Quand traiter ? » : le traitement d'automne apparaît comme le plus approprié

A l'automne, lorsque les vaches étaient traitées à la rentrée en stabulation, la réponse en lait post-traitement était globalement positive et significative, mais restait modérée ([chapitre 2](#)) : le gain de PL moyen sur les 15 semaines de suivi post-traitement était seulement de +0,27 kg/vache/jour, et il atteignait au maximum +0,85 kg/vache/jour dans la 7<sup>ème</sup> semaine suivant la date du traitement. Au printemps en revanche, la réponse en lait était négative, avec une chute surprenante, marquée, et persistante de production laitière après un traitement administré 1,5 à 2 mois après la mise à l'herbe ([chapitre 4](#)) : -0,92 kg/vache/jour en moyenne sur les 15 semaines de suivi, et jusqu'à -1,8 kg/vache/jour dans la 10<sup>ème</sup> semaine suivant la date du traitement. **Dans l'attente de pouvoir évaluer si cet effet négatif du traitement anthelminthique en début de saison de pâturage est généralisable ou s'il ne reste qu'une observation isolée, une attitude prudente consisterait donc à déconseiller les traitements stronglycides à cette saison (sauf en cas de dictyocaulose bien sûr), et à cibler les traitements plutôt à la rentrée en stabulation.**

### 1.2 « Qui traiter à l'automne ? »

Les vaches pouvant bénéficier d'un traitement stronglycide restent minoritaires. La proportion de vaches dont la PL peut être améliorée après traitement stronglycide (vache potentiellement répondantes) était seulement de 28% ([chapitre 3](#)). Ceci expliquerait l'amplitude faible de la réponse en lait globale à l'automne : le gain de production laitière post-traitement de la minorité de vaches répondantes est « noyé » dans une réponse en lait demeurant négligeable pour les autres vaches. Pour pouvoir traiter sélectivement ces animaux, il faut pouvoir disposer d'indicateurs les caractérisant.

Une vache pourrait être identifiée comme « à traiter » sur la base de **caractéristiques du troupeau dans lequel elle évolue**, et sur la base de **critères individuels la décrivant dans son troupeau**. Les indicateurs testés dans cette thèse et s'imposant finalement comme outils prometteurs pour sélectionner les vaches à traiter sont des indicateurs à fort caractère opérationnel. Ils sont en effet peu

coûteux, et directement accessibles à l'éleveur ou relativement faciles à obtenir. Il s'agit, à l'échelle troupeau, du temps de contact effectif avec les larves infestantes de SGI avant le premier vêlage (TCE) et du niveau d'anticorps anti-*Ostertagia* dans le lait de tank (exprimé en RDO), et à l'échelle individuelle, de la parité, du niveau de production avant traitement, et du stade de lactation ([chapitre 2 et 3](#)).

**Tout d'abord, à l'échelle troupeau, le TCE et le RDO lait de tank sont apparus comme deux indicateurs à prendre en compte simultanément pour mieux cibler les troupeaux dans lesquels le traitement peut avoir un intérêt.** Premièrement, **sur le plan quantitatif**, les vaches provenant de troupeaux à TCE faible avaient une réponse en lait positive, alors que les vaches provenant de troupeaux à TCE élevé ne montraient pas de réponse en lait ([chapitre 2](#)). En outre, les vaches des troupeaux à RDO lait de tank élevé ( $\geq 0,74$ ) répondaient mieux au traitement que les vaches des troupeaux à RDO lait de tank plus faible, mais seulement en tendance ([chapitre 2](#)). Cependant, les vaches provenant de troupeau à RDO lait de tank élevé et TCE faible avaient une réponse en lait meilleure que les vaches provenant de troupeaux uniquement caractérisés par un TCE faible, ou de troupeaux uniquement caractérisés par un RDO lait de tank  $\geq 0,74$  ([annexe chapitre 2](#)). Deuxièmement, **sur le plan qualitatif**, pour identifier les « troupeaux répondants », à savoir les troupeaux dans lesquels au moins 50% des jeunes vaches (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lactation) sont considérées comme ayant une augmentation de PL après traitement, le RDO lait de tank était un indicateur assez sensible ( $Se=0,89$ ) mais peu spécifique ( $Sp=0,62$ ) ([chapitre 3](#)). Cette spécificité était cependant largement améliorée lorsque l'information relative au RDO lait de tank était combinée au TCE: l'aptitude du profil « RDO lait de tank  $\geq 0,74$  et TCE faible » à ne détecter que les « troupeaux répondants » était élevée ( $Sp=0,92$ ). Ces deux indicateurs de troupeaux seraient donc complémentaires, l'un estimant le niveau d'exposition récent avec les SGI (RDO lait de tank), l'autre évaluant la capacité du troupeau à « répondre » à cette exposition au travers de l'historique de contact avec les SGI (TCE reflétant le statut immunitaire du troupeau).

**Ensuite, à l'échelle individuelle, la parité serait le premier indicateur sur lequel se reposer pour sélectionner les vaches à traiter. En effet, les vaches répondantes au traitement seraient essentiellement des jeunes vaches (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lactation).** La parité était significativement associée à l'évolution de la production laitière post-traitement : les primipares présentaient une réponse en lait positive (bien que modérée), alors que les multipares ne semblaient pas répondre au traitement ([chapitre 2](#)). Par ailleurs, les 28 % de vaches identifiées comme potentiellement répondantes étaient toutes des jeunes vaches (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lactation) ([chapitre 3](#)). A l'issue des deux approches statistiques mises en œuvre pour identifier les indicateurs associés à la réponse en lait, le résultat constant est donc celui concernant les primipares.

Il convient ici de rappeler que d'autres auteurs ont rapporté, au contraire, un meilleur effet du traitement sur la PL des vaches multipares (Sanchez et al., 2004, McPherson et al., 2001, Charlier et al., 2010, Charlier et al., 2013). Il faudrait donc tenter de comprendre cette discordance. Elle provient peut-être de différences dans les méthodes d'analyse, et dans ce cas, l'idéal serait de pouvoir les harmoniser et d'analyser l'effet du traitement sur la PL de manière standardisée. Ce paradoxe a peut être aussi une explication biologique. Pour expliquer une meilleure réponse chez les vaches multipares, l'hypothèse du coût de la réponse immunitaire est parfois avancée : l'immunité concomitante des vaches plus âgées est considérée comme solide mais son entretien nécessiterait des ressources nutritionnelles qui deviennent alors non disponibles pour la PL (détournement des nutriments au profit des tissus immunitaires) (Charlier et al., 2010). Ce coût de la réponse immunitaire a été montré chez le mouton (Greer, 2008), mais n'est pas documenté chez les bovins. Pour expliquer une moindre réponse chez les primipares, certains auteurs suggèrent également que l'augmentation d'ingestion, de digestibilité des fourrages, et d'efficacité digestive liée à l'élimination des parasites (Fox et al., 1985, Forbes et al., 2004, Gibb et al., 2005) puissent générer des ressources nutritionnelles supplémentaires mais d'abord allouées à la croissance résiduelles des primipares avant d'être allouées à leur PL (McPherson et al., 2001). Si l'on parvient à comprendre ce paradoxe, il conviendrait d'identifier les contextes dans lesquels la priorité devra être donnée au traitement des vaches plus âgées.

**A l'échelle individuelle, en plus de la parité, la prise en compte du niveau de production avant traitement permettrait d'être plus spécifique dans le choix des animaux à traiter.** Le niveau de production évalué sur les données de PL de la lactation précédente (pour les multipares), ou sur les résultats des premiers contrôles laitiers (pour les primipares), n'était pas un facteur de variation suffisamment discriminant de la réponse en lait post-traitement pour pouvoir être utilisé comme critère de choix des animaux à traiter (chapitre 2). En revanche, en évaluant le niveau de production sur la base de la quantité de lait produite les deux semaines précédant le traitement (niveau de production « instantané », corrigé du stade de lactation et de la parité), ce dernier était significativement associé au fait d'être une jeune vache répondante au traitement (chapitre 3) : lorsque le niveau de production pré-traitement augmente, la probabilité de réponse en lait augmente. La sélection des vaches « à traiter » se ferait donc de manière plus spécifique lorsque le caractère « forte productrice avant traitement » est intégré dans les combinaisons d'indicateurs aidant à identifier les vaches répondantes (chapitre 3).

**Le stade de lactation au moment du traitement est un facteur de variation de la réponse en lait post-traitement, mais sa valeur en tant que critère à prendre en compte pour choisir les vaches à traiter est moins claire.** En effet, le stade de lactation au moment du traitement était significativement associé à l'évolution de la PL après traitement : les vaches à moins de 100 jours de lactation répondaient mieux au traitement que celles à un stade de lactation plus avancé au moment du

traitement (chapitre 2). Cependant, cet indicateur n'était pas associé au fait d'être une vache considérée comme répondante (chapitre 3). Ainsi, si notre 1<sup>er</sup> résultat relatif au stade de lactation apparaissait prometteur, il n'a pu être confirmé lors de la seconde approche statistique et la valeur informative de cet indicateur n'a pu être évaluée dans la suite de l'analyse.

**Enfin, aucun des indicateurs parasitaires individuels n'a pu être reconnu comme un critère sur lequel se reposer pour choisir les vaches à traiter.** Tout d'abord, le résultat coproscopique (positif *versus* négatif) n'était ni associé à l'évolution de la PL après traitement (chapitre 2), ni associé au fait d'être une vache répondante au traitement (chapitre 3). Ensuite, le taux de pepsinogène sérique, bien que significativement associé à l'évolution de la PL après traitement, restait un facteur de variation peu discriminant, ne permettant pas de distinguer nettement une catégorie de vaches répondant mieux au traitement que les autres (chapitre 2). De plus, même si la proportion de vaches considérées comme répondantes augmentait avec le taux de pepsinogène sérique, cette association n'était que marginalement significative ( $p=0,09$ ) (chapitre 3) et de sens inverse à ce qui avait été préalablement trouvé dans le chapitre 2. Ce manque de cohérence amène à écarter cet indicateur des critères sur lesquels se reposer pour choisir les vaches à traiter. Enfin, le niveau individuel sérique d'anticorps anti-*Ostertagia* (exprimé en RDO) était un facteur de variation significatif de l'évolution de la PL après traitement (chapitre 2) : les vaches ayant les RDO les plus bas répondaient mieux au traitement que les vaches à RDO plus élevé. Cependant, cet indicateur était significativement associé au TCE, le niveau d'anticorps sérique étant en moyenne plus bas chez vaches provenant de troupeaux à TCE faible. Par ailleurs, cet indicateur n'était pas associé au fait d'être une vache répondante (chapitre 3). Ainsi, cette association avec le TCE, indicateur moins coûteux et plus opérationnel (chapitre 2), ainsi que l'inconstance de la relation avec la réponse lait (chapitre 2 *versus* chapitre 3), incitent là aussi à écarter cet indicateur des critères à prendre en compte pour sélectionner les vaches à traiter.

Ces indicateurs parasitaires individuels sont de surcroît coûteux et non directement accessibles à l'éleveur. Le coût additionnel associé à ces indicateurs est tel (prélèvement et analyse de laboratoire), qu'il ne serait envisageable de les intégrer dans une stratégie de traitement sélectif que s'ils étaient d'excellents prédicteurs de la réponse en lait. Or, ce n'était le cas pour aucun des indicateurs parasitaires individuels.

**Dans une optique de réduction des traitements anthelminthiques, il serait logique de privilégier davantage la spécificité des indicateurs permettant d'identifier les vaches dont la PL peut être améliorée après traitement.** En effet, privilégier la sensibilité pour identifier ces vaches amènerait à l'application de traitements dont certains s'avèreraient en fait inutiles (sélection de vache faussement répondantes). **Pour sélectionner spécifiquement les vaches à traiter, les combinaisons d'indicateurs seraient plus performantes que les indicateurs pris en compte seuls** (chapitre 3). En raisonnant tout d'abord à l'échelle troupeau, pour cibler spécifiquement les troupeaux où le traitement pourrait avoir un intérêt chez les jeunes vaches, la valeur ajoutée de la combinaison entre TCE et RDO

lait de tank a déjà été évoquée. A l'échelle individuelle ensuite, nous avons déjà rappelé que, combinée à la parité, la prise en compte du niveau de production avant traitement permettrait d'être plus spécifique dans le choix des animaux à traiter. Ainsi, l'approche couplant indicateurs individuels et de troupeaux (profils mixtes) permettrait de sélectionner très spécifiquement les vaches à traiter : par exemple, une spécificité de 0,96 a été trouvée pour le profil combinant les caractères « jeune vache », « forte productrice », « provenant d'un troupeau à RDO lait de tank élevé », et « à TCE faible » (chapitre 3). Avec ce type de profil, le risque de considérer à tort une vache comme répondante serait donc faible. Cependant la sensibilité très dégradée de ces profils très spécifiques (Se au mieux égale à 0,46) (chapitre 3) pourrait constituer un inconvénient majeur pour certains éleveurs qui souhaitent au contraire maximiser leur production, en considérant acceptable de traiter plusieurs vaches « pour rien ». Face un objectif de maximisation de la PL, il est alors possible de s'adapter en proposant de traiter les vaches selon des profils plus sensibles, avec lesquels le risque d'écarter une vache potentiellement répondante est faible. Cette approche basée sur des profils sensibles n'est pas à condamner car dans les troupeaux où toutes les vaches adultes sont habituellement traitées, l'utilisation de tels profils pour sélectionner les vaches à traiter induirait quand même une réduction des traitements (*exemple : traitement limité aux jeunes vaches versus traitement de tout le troupeau*).

**La spécificité des profils utilisés pour sélectionner les vaches à traiter a un impact direct sur le nombre d'animaux non traités et donc sur la taille des populations refuge.** Selon la spécificité du profil identifiant les vaches répondantes au traitement, la proportion de vaches « à traiter » dans la population globale de notre échantillon (tout troupeau confondu) variait de 8% à 70% (chapitre 3). A l'intérieur des troupeaux, cette même proportion pourrait être de 0% (si on décide de ne traiter aucune vache selon les indicateurs troupeaux), et aller jusqu'à une proportion équivalente à la proportion de jeunes vaches, ou de jeunes vaches fortes productrices selon que l'on tient compte, à l'échelle individuelle, de la parité seule ou de la parité et du niveau de production (chapitre 3). Evidemment, plus les vaches à traiter sont sélectionnées spécifiquement, plus la proportion de vaches traitées est faible, et donc plus la population refuge est grande et apte à diluer les allèles de résistance aux molécules strongylicides chez les parasites.

### **1.3 Possibilité de généralisation de ces résultats à d'autres zones géographiques et à d'autres types de production**

Ces travaux de thèse ont été conduits dans l'ouest de la France, dans des troupeaux bovins laitiers pratiquant le pâturage des vaches et des génisses. Nos résultats seraient donc *a priori* transposables aux cheptels laitiers pratiquant le pâturage et sous un climat tempéré similaire à celui de cette zone géographique. Une distinction entre résultats quantitatifs et qualitatifs doit cependant probablement être faite.

Le caractère modéré de la réponse en lait à l'automne est sûrement transposable, en revanche les valeurs chiffrées du gain de PL post-traitement ne le sont pas car elles dépendent beaucoup des modalités de pâturage des génisses ainsi que des méthodes statistiques choisies pour les estimer. Quant à l'effet négatif marqué du traitement en début de saison de pâturage, son caractère très surprenant incite à chercher à le confirmer avant toute généralisation.

Les résultats qualitatifs indiquant sur quels indicateurs on pourrait se reposer pour le traitement ciblé sélectif des vaches laitières à l'automne sont plus facilement généralisables. Ainsi, ces indicateurs pourraient être utilisés dans les troupeaux bovins laitiers faisant pâturer les génisses et les vaches sous climat tempéré, troupeaux où le risque d'impact des SGI sur la PL est probablement similaire à celui des troupeaux de notre échantillon. Cependant, les conditions météorologiques ne constituent pas le seul facteur de variation du risque parasitaire. Les pratiques de pâturage et de traitement anthelminthique peuvent également largement l'influencer puisqu'elles ont un impact sur le recyclage parasitaire et donc sur l'exposition aux parasites et l'installation de l'immunité (Chauvin et al., 2012). Sur ce point, notre résultat relatif au TCE est un point fort car cet indicateur permet de prendre en compte la variabilité, d'un troupeau à un autre et d'une région à une autre, des pratiques de pâturage et de traitement, et de la durée des périodes de sécheresse. Ainsi, même dans des contextes climatiques différents ou dans des zones géographiques où les pratiques de pâturage sont différentes, on pourrait envisager de s'appuyer sur le TCE pour raisonner les traitements. On pourrait ainsi s'adapter à différentes pratiques régionales (zones de plaines *versus* zones de piémont-montagne), et à différentes pratiques liées au système de production (élevages agrobiologique *versus* élevage conventionnels).

L'importance du TCE pour rationaliser le traitement des vaches incite à chercher une généralisation de nos résultats pour les troupeaux allaitants. En effet, le plus souvent, les vaches allaitantes vèlent pour la première fois plus tardivement que les vaches laitières (autour de 36 mois). Il est donc courant, surtout en système « vèlage d'hiver » que les génisses aient trois saisons de pâturage avant le premier vèlage. Ces systèmes sont donc très favorables à des TCE élevés et à l'acquisition d'une immunité concomitante solide, ce qui rend le traitement des vaches allaitantes discutable.

Il faut toutefois garder à l'esprit que cet indicateur est un reflet du temps de contact avec les larves de SGI, mais qu'il n'intègre pas l'amplitude du contact, paramètre influençant aussi l'installation de l'immunité. Or, les conditions météorologiques peuvent avoir un fort impact sur ce paramètre, notamment parce qu'elles influent sur la migration des larves depuis les bouses et sur le survie et donc sur leur probabilité d'ingestion par les bovins. Par conséquent, si le concept du TCE est généralisable, en revanche le seuil du TCE au delà duquel on estime qu'un traitement des bovins adultes n'est pas nécessaire peut être à ajuster en fonction des contextes climatiques.

## **2. Critique des matériels et méthodes : originalités et limites de la stratégie d'analyse**

Nos résultats doivent être considérés à la lumière des points critiques des matériels et méthodes employés pour les obtenir.

### **2.1 Une stratégie d'analyse basée sur la réponse en lait, évaluée sur des données de PL journalières pendant 60 à 100 jours post-traitement**

**Cette stratégie d'analyse basée sur la réponse en lait post-traitement n'est applicable qu'en troupeaux bovins laitiers.** La vache laitière était un bon « modèle biologique » pour ces travaux qui consistaient à détecter les individus dont les performances de production peuvent être affectées par le parasitisme. En effet, la quantité de lait produite est une variable facile à mesurer et à enregistrer sur le terrain. L'évaluation des effets du parasitisme subclinique au travers de la réponse en lait post-traitement constitue donc d'emblée une approche aisément concevable. Les mêmes questions que celles avancées dans le cadre de cette thèse pourraient se poser en cheptels allaitants, mais pour y répondre, il serait beaucoup plus difficile de trouver un paramètre négativement affecté par les SGI et aussi facile à mesurer que la PL. De nombreux travaux, synthétisés dans la revue de [Hawkins \(1993\)](#), ont toutefois évalué l'effet d'un traitement anthelminthique des vaches allaitantes sur leurs performances de reproduction, leur note d'état corporel, ou la croissance de leur veau, et l'utilisation de ces paramètres pourrait donc être envisagée. Néanmoins, si notre résultat relatif au TCE est transposable en cheptel allaitant, ce qui est vraisemblable (cf. § 1.3), alors les traitements des vaches allaitantes seraient discutables.

**La réponse en lait-post-traitement a été évaluée sur la base de données de PL journalière enregistrées quotidiennement dans les élevages.** Ces données de PL journalière ont été moyennées sur la semaine car nous avons constaté que, d'un jour à l'autre, la PL pouvait subir des variations de grande amplitude. En intégrant ensuite dans l'analyse statistique une variable combinée « semaine-traitement » ([chapitre 2 et 4](#)), nous avons pu évaluer l'effet du traitement au cours du temps et ainsi décrire la cinétique de la réponse en lait semaine par semaine. Ceci constitue une approche originale car dans la plupart des études récentes ce sont les données du contrôle laitier qui sont utilisées pour évaluer la réponse en lait (une donnée de PL journalière par mois), et la cinétique n'est pas décrite ([Nødtvedt et al., 2002](#), [Sanchez et al., 2002, 2005](#), [Sithole et al., 2005](#), [Reist et al, 2002, 2011](#), [Charlier et al., 2007a, 2010](#), [Vanderstichel et al., 2013](#)). Dans les études récentes, le résultat le plus souvent rapporté est alors le gain moyen de PL, sur la période de suivi, des vaches traitées par rapport aux vaches témoins (en kg/jour certes, mais à partir d'un seul enregistrement ponctuel par mois). Le pas de temps journalier d'enregistrement des données ainsi que l'effort d'évaluation de la cinétique offraient donc plus de précision et de robustesse pour décrire la réponse en lait post-traitement. Auparavant,

cette cinétique n'avait été décrite que dans une seule étude (Reist et al., 2011), et seulement sur la base des 3 contrôles laitiers suivant le traitement.

Les données de PL journalières ont tout d'abord été enregistrées pendant les 60 jours suivant le traitement à l'automne 2010 (chapitre 2). Une première analyse statistique a été menée sur ces données de 2010. En constatant alors que l'évolution de la PL des vaches traitées ne commençait à différer de celle des vaches témoins qu'à partir de la 4<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> semaine suivant la date du traitement, la durée de suivi de la PL a été allongée à 100 jours lors des études menées à l'automne 2011 puis au printemps 2012 (chapitres 2 et 4). Ce dispositif n'a pas permis d'évaluer la persistance de la réponse en lait au delà de 100 jours. Néanmoins, à l'automne, cette période de 100 jours permettait de limiter le suivi à la période de stabulation et donc d'éviter d'évaluer la réponse en lait alors que les vaches étaient remises à l'herbe et se ré-infestaient. De plus, sur 100 jours, la réponse en lait est très modérée et sa cinétique indiquerait qu'elle n'est probablement pas persistante : le gain de PL n'est significatif qu'au moment du pic (semaines 5, 6 et 7), y compris dans les catégories de VL répondant le mieux (chapitre 2), puis il décroît. En outre, souvent quand la durée de suivi de la PL s'allonge, la réponse en lait rapportée diminue (Sanchez et al., 2004). Ainsi, dans la revue de Gross et al. (1999), il est signalé que le gain médian de PL est de +0,80 kg/jour dans les études où les vaches sont traitées en cours de lactation et suivies sur au plus 60 jours, alors qu'il est de +0,54 kg/jour lorsque la lactation entière est enregistrée. De la même manière Ploeger et al. (1989) rapportent deux gains de PL post-traitement différents selon qu'il est calculé sur les 100 premiers jours de lactation puis extrapolé à la lactation de 305 jours, ou calculé à l'issue de la lactation de 305 jours : +205,1 kg/vache ( $p < 0,01$ ) (soit +0,67 kg/jour), et +143,5 kg/vache ( $p < 0,10$ ) (soit +0,47 kg/jour), respectivement. Ceci suggérerait que les bovins traités ne bénéficieraient pas du traitement de manière constante pendant toute la durée de la lactation, et ceci rend d'autant plus importante la description de la cinétique de la réponse en lait lorsque l'on souhaite évaluer l'intérêt d'un traitement strongylicide. Enfin, au delà de 100 jours, le gain de PL n'aurait probablement pas été évalué de manière fiable puisque, semaine après semaine, il était calculé en retranchant l'écart de PL initial avant traitement entre vaches traitées et vaches témoins. On a donc fait l'hypothèse que cet écart moyen initial aurait été constant entre les 2 lots si les vaches n'avaient pas été traitées, mais plus on s'éloigne de la date du traitement, plus cette hypothèse est discutable. Un suivi plus long de la réponse en lait n'aurait donc pas nécessairement constitué un apport majeur.

## **2.2 Une réponse en lait évaluée après traitement au fenbendazole : critique du choix de cette molécule strongylicide**

La molécule strongylicide utilisée dans notre protocole d'étude était de la famille des benzimidazole (fenbendazole, Panacur® 10%). Au moment de la conception et de la mise en œuvre du protocole, elle avait un temps d'attente pour le lait nul. L'éprinomectine aurait également pu être utilisée en raison de

ce même temps d'attente nul pour le lait. Les études récentes examinant la réponse en lait post-traitement reposent d'ailleurs sur l'application de cet endectocide en pour-on (McPherson et al., 2001, Reist et al., 2002, 2011, Nødtvedt et al., 2002, Sanchez et al., 2002, 2005, Sithole et al., 2005, Charlier et al., 2007a, 2010, Mason et al., 2012, Vanderstichel et al., 2013). **Cependant, le fenbendazole a été choisi car cette molécule assurait la qualité du protocole d'étude**, et cela pour deux raisons. Premièrement, son spectre d'action étroit, dirigé quasi exclusivement contre les nématodes, permettait de mettre en relation l'effet du traitement observé avec l'élimination des strongles, et non pas avec l'élimination des strongles et des ectoparasites vis-à-vis desquels l'éprinomectine est également active. Deuxièmement, on sait qu'avec les endectocides s'administrant en pour-on, il existe un risque fort de diffusion de l'anthelminthique des animaux traités vers les animaux témoins (notamment par léchage), avec une efficacité partielle possible chez les animaux initialement non traités (Bousquet-Mélou et al., 2004, 2011). Le fenbendazole s'administrant par voie orale, une distinction rigoureuse des animaux traités et des animaux témoins pouvait donc être assurée.

Cette efficacité partielle de l'endectocide (pour-on) transféré aux animaux initialement non traités, en offrant un avantage aux parasites les moins sensibles, serait favorable à l'émergence de résistances à ces molécules (Bousquet-Mélou et al., 2011). **Par conséquent, les endectocides appliqués en pour-on devraient être déconseillés dans les stratégies de traitement sélectif** qui visent justement à maîtriser le risque d'apparition des résistances en conservant une population refuge non soumise à l'action anthelminthique. Ces stratégies devraient donc plutôt être mises en œuvre en utilisant des benzimidazoles. **Vu l'objectif de nos travaux, il était donc plus judicieux de travailler d'emblée avec une molécule utilisable en traitement sélectif.**

Toutefois, 4 points critiques doivent être soulignés concernant le fenbendazole. **(1)** Il a souvent été rapporté que l'efficacité du fenbendazole sur les larves en hypobiose était variable (de 55% à 97.5% selon la dose administrée (Williams et al. 1981, 1984, 1991)). Or, on sait que chez les vaches adultes, et particulièrement à l'automne, la proportion de parasites au stade L4 peut être très élevée (Boorgsteede et al. 2000, Agneessens et al. 2000). Ces considérations pourraient peut-être expliquer l'effet modéré du traitement à l'automne. La méta-analyse de Sanchez et al. (2004) met d'ailleurs en évidence que la réponse en lait est meilleure dans les études utilisant un endectocide, que dans les études utilisant des anthelminthiques plus anciens. **(2)** Bien que choisis pour leur spectre d'action relativement étroit, les benzimidazoles sont tout de même également actifs contre les strongles pulmonaires. Nous nous sommes donc attachés à évaluer si ces nématodes pulmonaires étaient présents dans les élevages de notre échantillon : un questionnaire mené auprès des éleveurs permettait d'enregistrer s'il y avait un historique de bronchite vermineuse clinique dans le troupeau, et des larves L1 de *Dictyocaulus viviparus* ont été recherchées dans 4 coproscopies de grand mélange dans chaque troupeau. Sur les 22 élevages suivis dans au moins un des 3 protocoles (automne 2010, automne 2011, ou printemps 2012), 6 rapportent un historique de bronchite vermineuse clinique sur les vaches

adultes, mais toujours antérieur à la saison de pâturage écoulée (étude d'automne) ou en cours (étude de printemps). Des larves L1 de *Dictyocaulus viviparus* ont été retrouvées dans les coproscopies de grand mélange de 2 troupeaux, troupeaux dans lesquels par ailleurs aucun épisode clinique de bronchite vermineuse n'avait été rapporté. Ainsi, la présence de ces strongles pulmonaires est vérifiée dans certains cas, mais l'impact sur la PL du portage asymptomatique de *Dictyocaulus viviparus* n'étant pas documenté, il est impossible d'évaluer quelle part de l'effet observé pourrait être attribuable à l'éventuelle élimination de strongles pulmonaires. On peut cependant considérer que cet effet est probablement négligeable. (3) Le fenbendazole n'est pas une molécule rémanente. Cette caractéristique ne constituait pas un problème à l'automne, puisque les vaches étant traitées à la rentrée en stabulation, elles n'étaient plus exposées au SGI : l'effet de la suppression des parasites sur plusieurs semaines consécutives a pu être évalué. En revanche, au printemps, les vaches se sont ré-infestées après le traitement, c'est donc l'effet combiné de l'élimination des parasites à un instant t suivi de ré-infestations que nous avons évalué à cette saison. (4) Très récemment, il a été annoncé que le fenbendazole allait faire l'objet d'une redéfinition de son temps d'attente pour le lait en France, qui ne devrait plus être nul. Ceci ne remet pas en cause le fait que cette molécule reste une molécule de choix pour le traitement sélectif, mais pourrait remettre très largement en cause la mise en place de traitements sélectifs en cours de lactation (cf. § 3.2).

**Enfin, quelle que soit la molécule stronglycide utilisée, en toute rigueur, il aurait fallu évaluer l'efficacité du traitement administré, afin de s'assurer que la réponse en lait était bien examinée après élimination des parasites.** Cependant, nous ne disposons pas d'outil diagnostique permettant d'apprécier de manière fiable cette efficacité. En général, c'est la coproscopie qui est utilisée à ce dessein (le test de réduction d'excrétion fécale est le test classiquement utilisé en cas de suspicion de résistance à un anthelminthique) (Coles et al., 1992). Dans notre étude cependant, les niveaux d'excrétion pré-traitement étant déjà extrêmement faibles (75% et 65% de coproscopies négatives à l'automne et au printemps, respectivement), de nouvelles analyses coproscopiques post-traitement n'auraient pas permis d'apprécier l'efficacité du traitement.

### 2.3 Robot de traite et pâturage : un biais de sélection possible ?

Pour pouvoir collecter les données de PL journalières, nous ne pouvions intégrer dans notre échantillon d'étude que des élevages équipés d'un dispositif d'enregistrement de la PL quotidienne. Les élevages en traite classique avec un compteur à lait pourvu d'un système de sauvegarde étant assez rares, nous avons été amenés à inclure une majorité d'élevages à robot de traite (17 élevages sur 22). **Ce critère de recrutement a pu engendrer un biais de sélection.** En effet, le pâturage a souvent tendance à être limité dans les exploitations à traite robotisée, et cela en raison de la nécessité d'avoir des animaux en permanence à proximité de la stalle alors que le parcellaire peut être dispersé rendant le robot difficile d'accès (Brocard et al., 2014). Par conséquent, on pourrait faire l'hypothèse que

l'accès au pâturage et donc l'exposition aux SGI étaient moindres dans les élevages de notre échantillon, expliquant alors cette réponse en lait très modérée à l'automne. Toutefois, nous nous sommes assurés lors du recrutement que les vaches n'avaient pas seulement accès à des aires d'exercice enherbées, mais qu'elles pâturaient réellement avec une intégration effective de l'herbe dans la ration, au moins au printemps. Puis, dans les élevages sélectionnés, nous avons vérifié que la proportion d'herbe dans la ration était similaire à ce qui se pratique couramment dans l'ouest de la France (du moins dans les Pays de la Loire, en Ille-et-Vilaine, et dans le Morbihan), à savoir : non fermeture du silo de maïs, et part maximale d'herbe pâturée dans la ration de 75-80% au printemps et diminuant ensuite (L. Delaby, communication personnelle). De plus, dans notre échantillon, à l'automne comme au printemps, les RDO anticorps anti-*Ostertagia* mesurés dans le lait de tank étaient similaires voire supérieurs à ceux rapportés dans des études conduites dans de nombreux troupeaux ayant effectivement accès au pâturage (Charlier et al. 2007a, 2007b, Forbes et al., 2008, Guiot et al., 2007). Dans notre échantillon, l'exposition moyenne aux SGI aurait donc été au moins à la hauteur de celle de ces troupeaux pratiquant le pâturage et ayant participé à ces études. Nos valeurs moyennes (0,77 à l'automne et 0,76 au printemps) restent cependant inférieures à celles observées dans l'étude de Charlier et al. (2005) : 0,97 et 0,82 en septembre et en avril, respectivement. Pour les valeurs dites d'automne, cette infériorité pourrait s'expliquer par le fait que les RDO lait de tank de notre étude ont été mesurés entre Octobre et Janvier (avec seulement 4 visites sur 25 en Octobre). En effet, comme un profil saisonnier de l'évolution des RDO lait de tank est souvent rapporté (Charlier et al. 2007a, 2007b), avec des valeurs qui diminuent à partir de septembre-octobre, il n'est pas surprenant que notre moyenne sur cette période d'octobre à janvier soit plus faible que la valeur moyenne des RDO mesurés uniquement en septembre dans l'étude de Charlier et al. (2005).

Traite robotisée (ou présence de compteur à lait avec système de sauvegarde des données) et pâturage (avec intégration de l'herbe dans la ration) constituaient des critères de recrutement sévères car assez rarement associés dans une même exploitation. La phase de recrutement a donc été longue et assez difficile, et aucun tirage au sort n'a pu être envisagé : une fois que les critères majeurs de recrutement étaient vérifiés, l'inclusion d'un troupeau dans l'échantillon dépendait de l'acceptation de l'éleveur à participer à cette étude. Ainsi, dans la méthode de constitution de notre échantillon, rien ne permet de garantir la représentativité. De plus, les éleveurs qui ont participé à cette étude avaient fait le choix du pâturage malgré les contraintes pratiques liées au robot. On peut donc supposer que ce choix du pâturage était aussi favorisé pour l'élevage des génisses. Par conséquent, il est possible que nous ayons travaillé dans des élevages où le contact avec les SGI était globalement favorisé avant l'entrée dans le troupeau adulte. La qualité de l'immunité des vaches de notre échantillon était donc peut-être meilleure que la moyenne, expliquant une réponse en lait globalement faible. Néanmoins, nous avons tout de même pu obtenir suffisamment de variabilité dans le TCE pour observer son impact sur la réponse en lait.

Si ce biais de sélection existe, nos résultats, extrapolables à la population source (élevages avec traite robotisée et pratiquant le pâturage), seraient plus difficilement extrapolables à la population cible (élevages bovins laitiers pratiquant le pâturage). Dans cette population source conciliant robot de traite et pâturage, l'adéquation entre ces deux pratiques d'élevage ne pourra être que renforcée par des résultats tels que les nôtres offrant des possibilités de gestion raisonnée du parasitisme gastro-intestinal. D'ailleurs, la conciliation entre robot et pâturage est une question d'actualité et commune à de nombreux pays tels que la France, la Belgique, l'Irlande, les Pays-bas, le Danemark, la Suède, notamment pour des raisons de coût alimentaires, de bien-être, de respect de la réglementation et d'image auprès du consommateur. Le projet CASDAR « Adaptation de la traite robotisée aux systèmes de production de lait français avec pâturage », mené entre 2010 et 2013, a montré qu'il était possible de concilier robot et pâturage (Brocard et al., 2014). Nos résultats s'intègrent donc bien à cette recherche actuelle d'adéquation entre robot et pâturage.

#### **2.4 L'évaluation des valeurs informatives des indicateurs : une approche nouvelle qui s'est heurtée à des difficultés méthodologiques (chapitre 3)**

Pour mettre en place des stratégies de traitement sélectif, on peut tout d'abord se reposer sur des indicateurs associés à la réponse en lait, certes, mais dans l'idéal il faut aussi pouvoir se reposer sur leur aptitude à identifier les vaches ayant une augmentation de PL après traitement (Se, Sp, VPP et VPN). En connaissant ces valeurs informatives, on connaît alors le risque d'erreur associé à l'utilisation de tel ou tel indicateur pour « diagnostiquer » une vache répondante : la possibilité d'un raisonnement probabiliste permet alors de rationaliser les traitements en proposant des stratégies de traitement adaptées au profil et aux objectifs de l'éleveur.

Auparavant, seule une étude avait fourni des connaissances autorisant ce raisonnement probabiliste. Après avoir observé une corrélation significative entre la réponse en lait moyenne du troupeau et le titre moyen en anticorps anti-*Ostertagia* mesuré sur 5 vaches du troupeau, Ploeger et al. (1989) ont calculé la probabilité d'obtenir une réponse en lait moyenne positive quand ce titre en anticorps est connu. Cependant, la corrélation n'a pu être confirmée dans une étude similaire menée l'année suivante (Ploeger et al., 1990). Dans notre stratégie générale d'analyse, l'évaluation des valeurs informative de nos indicateurs était donc innovante et originale.

**Cependant, cette évaluation s'est heurtée à une difficulté méthodologique majeure : pouvoir disposer d'un gold standard distinguant rigoureusement les vaches dont la PL est affectée par l'infestation (vaches qui répondraient au traitement stronglycicide) et les vaches dont la PL n'est pas affectée (vaches qui ne répondraient pas au traitement).** Ce gold standard n'existant pas, il fallait proposer une démarche pour effectuer cette distinction. Nous sommes partis du principe qu'une vache peut être considérée comme répondante au traitement si sa PL après traitement est meilleure

que la PL qu'elle aurait faite sans traitement. Alors, pour pouvoir détecter les vaches répondantes parmi les vaches traitées de notre échantillon, il était donc nécessaire de pouvoir prédire l'évolution de leur PL si elles n'avaient pas été traitées. Cette prédiction pouvait s'effectuer à partir de modèles construits sur les données des vaches témoins. Plusieurs impasses méthodologiques ont été rencontrées avant de réussir à les résoudre en travaillant sur le différentiel de production laitière entre avant et après le traitement ([chapitre 3](#)). Tout d'abord, nous avons tenté de prédire l'évolution de la PL sur les 15 semaines de suivi post-traitement, une vache répondante étant alors une vache traitée dont la courbe observée d'évolution de la PL se situerait au dessus de sa courbe prédite en l'absence de traitement. Cependant, nous ne sommes pas parvenus à prédire ainsi de manière fiable ce qu'une vache traitée aurait dû produire si elle n'avait pas été traitée en raison du trop petit nombre de données PL avant le traitement (2 semaines seulement). Puis, nous avons essayé de lever cette première impasse en construisant, toujours à partir des données des vaches témoins, une courbe de référence par troupeau et par parité (3 classes de parité, dans 20 troupeaux différents, soit 60 courbes de référence). En comparant ensuite la courbe d'évolution de PL de chaque vache traitée à « sa » courbe de référence (même troupeau et même parité), on espérait pouvoir ainsi détecter les vaches dont la PL était améliorée par le traitement. Cependant, nous avons alors constaté que ces courbes de référence ne reflétaient que de manière très médiocre la PL moyenne de chaque classe de parité dans chaque troupeau. Comparer la courbe d'évolution de la PL des vaches traitées à des courbes de référence de mauvaise qualité n'autorisait donc pas une détection rigoureuse des vaches répondantes au traitement. C'est pour lever cette seconde impasse, que nous avons alors décidé de rechercher les vaches contribuant au pic de la réponse en lait globale en semaines 5, 6 et 7 en travaillant sur les différentiel de PL entre les semaines (-2,-1) et les semaines (5,6,7). La démarche présentée dans le [chapitre 3](#) a alors été développée. **Pour détecter les vaches répondantes, notre méthode mimant un « gold standard » était donc une méthode basée sur l'analyse des écarts entre les différentiels de production observés (après traitement) et prédits (en l'absence de traitement), et les déséquilibres de répartition des vaches traitées et des vaches témoins en fonction de ces écarts.**

**Bien entendu, il ne s'agit pas réellement d'un gold standard.** La méthode proposée souffre en effet de nombreuses imperfections (cf. discussion du [chapitre 3](#)) ayant induit des biais de classements dans le sens d'une surestimation du nombre de vaches répondantes, vaches qu'il conviendrait donc plutôt de qualifier de potentiellement répondantes. En effet, selon les 3 conditions fixées, ont été considérées comme répondantes les primipares (VL1) et vaches en 2<sup>ème</sup> lactation (VL2) traitées dont l'écart entre le différentiel de production prédit et observé était supérieur ou égal à 1kg ( $e \geq 1\text{kg}$ ) (38,85% des VL1 et 42,19% des VL2). Toutefois, il y avait aussi parmi les VL1 et VL2 témoins des vaches pour lesquelles cet écart était supérieur ou égal à 1kg ( $r \geq 1\text{kg}$ ) (27,81% des VL1 et 32,84% des VL2). Toutes les VL1 et VL2 traitées dont  $e \geq 1\text{kg}$  peuvent donc ne pas être réellement répondantes. Pour approcher la part de VL1 et VL2 réellement répondantes, une approche rapide (mais sûrement

imprécise) serait de l'estimer en retranchant de la proportion de vaches traitées dont  $e \geq 1\text{kg}$  la proportion de vaches témoins dont  $r \geq 1\text{kg}$ . Seulement 11% des primipares et 9% des vaches en 2<sup>ème</sup> lactation seraient alors vraiment répondantes au traitement strongylicide. Cependant, une fois les vaches potentiellement répondantes identifiées, il était impossible de retrouver parmi elles les vaches réellement répondantes.

**Ainsi, nous n'avons pas évalué l'aptitude des indicateurs à identifier les vaches répondantes « à coup sûr », mais nous avons apprécié la valeur de ces indicateurs pour identifier des vaches dont l'augmentation de PL après traitement est probable.** Cette approche a ainsi permis de dégager des combinaisons d'indicateurs plus ou moins sensibles ou spécifiques pour détecter des vaches potentiellement répondantes. Si l'on ne peut donc détecter que des vaches potentiellement répondantes, autant les détecter de manière spécifique, et privilégier alors les combinaisons d'indicateurs qui se sont révélées très spécifiques par rapport à celles qui se sont révélées très sensibles.

Pour compléter l'évaluation des valeurs informatives de nos indicateurs, l'idéal aurait été de pouvoir faire varier les seuils du RDO lait de tank et du TCE et de préciser quel impact cela avait sur la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives de ces indicateurs. Pour le RDO lait de tank, les analyses ont été conduites avec un seuil de 0,74, qui était la valeur médiane de notre échantillon. Pour le TCE, le choix du seuil de 8 mois était un seuil prudent que nous avons choisi sur la base de résultats relatifs à des infestations expérimentales (Claerebout et al., 1996, 1998, cf. discussion chapitre 2). On considère par ailleurs souvent que les génisses acquièrent leur résistance à l'infestation en cours de seconde saison de pâturage (Armour, 1989). Ce seuil est donc aussi compatible avec ces observations. Il aurait été utile d'évaluer si des seuils de RDO lait de tank de 0,80 ou 0,90, ou des seuils de TCE de 6 ou 10 mois permettaient de rendre ces indicateurs plus spécifiques (ou plus sensibles) pour reconnaître les troupeaux répondants. Toutefois, notre échantillon ne comportant que 22 troupeaux (chapitre 3), cet effectif était trop faible pour pouvoir ainsi compléter notre analyse.

## **2.5 Prise en compte du temps de contact effectif (TCE) avec les larves infestantes de SGI avant le 1<sup>er</sup> vêlage : une approche innovante qui pourrait être affinée**

Antérieurement, aucune étude évaluant l'effet d'un traitement anthelminthique sur la PL n'avait pris en compte le statut immunitaire du troupeau au travers de son historique de pâturage. Dans ces nombreuses études, si les conditions d'accès au pâturage des vaches adultes sont la plupart du temps spécifiées, leur historique de contact avec les SGI n'est en revanche jamais décrit. Généralement, la variabilité inter-troupeau de l'effet du traitement sur la PL, variabilité très souvent constatée, a été expliquée par des différences probables d'exposition et de niveau d'infestation d'un troupeau à un autre (Ploeger et al., 1989, Charlier et al., 2009), mais sans que ces différences ne soient rattachées à la

possible hétérogénéité des statuts immunitaires entre troupeaux. **Ainsi, notre approche, intégrant le statut immunitaire via le TCE et évaluant les variations de l'effet du traitement en fonction de ce facteur, était innovante.** Nous avons choisi ce paramètre comme reflet de l'immunité car on sait que son développement dépend de la durée et de l'amplitude du contact avec les SGI (Vercruyse et Claerebout, 1997). L'histoire de l'amplitude du contact n'étant pas possible à reconstruire pour le troupeau adulte (à moins de disposer de résultats d'analyse de laboratoire plus anciennes, et ayant quantifié les niveaux d'infestations lorsque les vaches adultes étaient génisses), nous nous sommes reposés sur l'historique de la durée de contact pour apprécier indirectement le statut immunitaire du troupeau.

**Toutefois, la méthode d'appréciation du TCE peut paraître un peu imprécise.** En effet, elle repose sur la description par l'éleveur des modalités de pâturage et pratiques de traitements anthelminthiques des génisses. Elle fait donc appel à la mémoire de l'éleveur et à sa capacité à expliquer avec plus ou moins de clarté ses pratiques. L'idéal aurait été de pouvoir utiliser des documents d'enregistrement de ces modalités de pâturage et de traitement, mais il est très rare que les éleveurs notent ce type d'informations. Toutefois, les pratiques de pâturage et de traitement des génisses sont généralement assez stables d'une année à une autre, et leur description par l'éleveur peut être considérée comme fiable. Un seul éleveur nous a décrit des modifications de pratiques, mais ces modifications remontaient à plus de deux ans, les primipares du troupeau avaient donc toutes pâture selon les « nouvelles » pratiques lors de la mise en œuvre du protocole.

**Dans nos études, le TCE était un indicateur de troupeau.** Pourtant, à l'intérieur d'un même troupeau, il peut évidemment être **variable d'un individu à un autre**, surtout si les mises à l'herbe des génisses de première saison de pâturage sont échelonnées dans le temps, ce qui est fréquent puisque les vèlages sont le plus souvent étalés sur toute l'année. Par exemple, les génisses peuvent être mises à l'herbe au fur et à mesure qu'elles atteignent un âge donné, et ainsi avoir des durées de pâturage différente. Comme indiqué dans le [chapitre 2](#), **nous nous sommes donc attachés à tenter de prendre en compte cette variabilité individuelle en calculant plusieurs TCE par élevage**, selon plusieurs scénarios construits en fonction de la date de naissance de la génisse et l'âge moyen au premier vèlage indiqué par l'éleveur. Ainsi, selon ces différents scénarios, dans chaque troupeau nous disposons d'un TCE minimal et d'un TCE maximal. Un troupeau était considéré comme « high-TEC » lorsque la valeur minimale du TCE était  $\geq 8$  mois. Dans un tel troupeau, les vaches primipares pouvaient être considérées comme résistantes à la ré-infestation, et par conséquent les vaches plus âgées aussi (l'immunité étant entretenue au cours des saisons de pâturage successives). **Dans les troupeaux « high-TEC », le statut immunitaire des vaches adultes est donc supposé homogène.** Dans les deux autres cas, à savoir valeur maximale du TCE  $< 8$  mois (cas 1), ou situation intermédiaire (valeur maximale  $\geq 8$  mois mais valeur minimale  $< 8$  mois) (cas 2), le troupeau était considéré comme « low-TEC ». Dans de tels troupeaux, les primipares peuvent être vues comme non immunes (cas 1),

ou à statut immunitaire variable (cas 2). **Dans ces troupeaux « low-TEC », les vaches multipares pouvaient cependant être immunes, le statut immunitaire des vaches adultes y est donc supposé hétérogène. Finalement, le statut immunitaire du troupeau a donc été envisagé au travers de l'homogénéité ou l'hétérogénéité des statuts immunitaires individuels dans le troupeau.**

**Notre approche mériterait donc d'être complétée d'une évaluation de la valeur du TCE à l'échelle individuelle.** Cette évaluation serait probablement difficile à mettre en œuvre. En effet, elle nécessiterait tout d'abord de travailler dans des élevages à situations contrastées, c'est-à-dire avec des écarts importants entre les valeurs minimales et maximales du TCE, afin d'assurer une variabilité de ce paramètre à l'échelle individuelle. Elle exigerait ensuite un suivi individuel de longue durée : depuis la naissance de la génisse jusqu'à sa première lactation au moins, pour évaluer la variabilité de l'effet d'un traitement anthelminthique en fonction du TCE individuelle. Une telle évaluation demanderait donc, pour chaque individu, et pour chaque saison de pâturage, un enregistrement précis de toutes les informations nécessaires au calcul du TCE : *dates exactes de mise à l'herbe et de rentrée en stabulation, dates et types de traitements anthelminthiques, périodes de sécheresse et de complémentation, quantités de fourrages complémentaires apportés*. L'idéal enfin serait de coupler le TCE individuel à une évaluation de l'amplitude de l'exposition et de l'infestation. Ainsi, ce sont les deux facteurs déterminant le développement de l'immunité, amplitude et durée du contact avec les parasites, qui pourraient alors être pris en compte ensemble.

Pour évaluer le TCE, nous n'avons tenu compte que des périodes où les génisses pâturent. Pourtant, si les génisses ne sont pas traitées à la rentrée en stabulation, le contact avec les parasites peut aussi persister pendant la période hivernale, notamment avec les larves de 4<sup>ème</sup> stade en hypobiose. Cependant, nous n'avons pas considéré cette période hivernale car il a été montré que cette présence continue des L4 n'était pas essentielle au maintien de l'immunité (Claerebout et al., 1997). Ainsi le TCE correspond bien au temps de contact avec les larves infestantes (L3) se trouvant sur les parcelles pâturées. C'est en effet l'immunité anti-L3 qui nous intéresse puisque c'est elle qui entraîne une diminution du taux d'installation des parasites et assure donc la résistance à la ré-infestation.

## 2.6 Deux indicateurs supplémentaires auraient pu être explorés

L'évaluation de deux autres indicateurs individuels était initialement prévue : la note d'état corporel (NEC), et un indicateur appelé « œil de l'éleveur ». Ce dernier correspondait à un indicateur reposant sur la capacité et l'expérience de l'éleveur à détecter de manière intuitive les animaux pouvant bénéficier ou non du traitement anthelminthique. Ainsi, en laissant le choix à l'éleveur de décider quel animal il aurait traité dans le troupeau, cet indicateur correspondait à une note : 0 = « je ne la traiterais pas », 1 = « je la traiterais ». Pour identifier les agneaux nécessitant un traitement, un indicateur de ce type a d'ailleurs été testé en élevage agrobiologique, en le comparant avec la coproscopie et

l'indicateur d'anémie (FAMACHA©) (Bouilhol et al., 2011). Cet indicateur ne s'est pas révélé très performant pour détecter les agneaux nécessitant un traitement (il a permis de classer correctement seulement 49% des agneaux), et les auteurs de cette étude soulignent que « l'œil de l'éleveur » pourrait être amélioré en utilisant des indicateurs physiopathologiques et en l'harmonisant entre fermes. Chez les bovins, le traitement ponctuel des animaux en fonction de l'appréciation de l'éleveur étant une pratique répandue, il aurait été intéressant d'apprécier sa valeur. Cependant, cet indicateur n'a pas été retenu finalement. En effet, les éleveurs se sont difficilement prêtés au jeu de cette notation, et souvent ils répondaient qu'ils ne traiteraient aucune vache (la note 0 étant alors attribuée à tout le troupeau). Cela vient probablement du fait qu'un des critères de recrutement majeurs était l'absence de traitement anthelminthique des vaches adultes dans le troupeau : la plupart des éleveurs avec qui nous avons travaillé étaient donc peu enclins à choisir sélectivement les vaches qu'ils auraient traitées. De plus, lorsque les éleveurs indiquaient qu'ils auraient traité les primipares, les indicateurs « œil de l'éleveur » et parité étaient alors confondus. Par ailleurs, comme la décision de traiter de cette manière repose souvent sur l'état de la vache (« je traite les plus maigres »), la NEC aurait donc aussi été intéressante à évaluer comme critère de traitement sélectif. Charlier et al. (2013) ont observé une réponse en lait chez les vaches à NEC plus faible, mais Bisset et al. (1987) et Walsh et al. (1995) n'avaient pas trouvé de relation significative entre réponse en lait et NEC. Une note d'arrière et de flanc ont donc été affectées à chaque vache de notre échantillon lors des visites. Toutefois, pour deux raisons, cet indicateur a également été écarté de l'analyse. Premièrement, la notation de l'état corporel nécessite une observation rigoureuse du flanc et de l'arrière de la vache, et demande une certaine expérience. Or, la visibilité du flanc était souvent médiocre lorsque les vaches étaient au cornadis pour pouvoir effectuer les prises de sang et les prélèvements de fèces, et nous étions insuffisamment expérimentés pour assurer la répétabilité de nos observations, et une bonne reproductibilité entre notateurs. Nous avons donc douté de la qualité de notre notation. Deuxièmement, chez les bovins laitiers, la NEC est avant tout liée au stade de lactation de la vache : une grande finesse de notation aurait donc été exigée pour savoir quelles vaches étaient en deçà de la note attendue à son stade de lactation. Cependant, nous aurions aussi pu, au moment de l'analyse statistique, corriger la NEC du stade de lactation.

### **3. Perspectives d'application de nos résultats : considérations générales, pratiques et sociologiques**

Une fois nos principaux résultats considérés à la lumière des points critiques des matériels et méthodes, nous allons maintenant envisager leurs principales implications et possibilités d'application sur le terrain.

#### **3.1 Considération générales**

##### *3.1.1 La sur-utilisation des anthelminthiques chez les bovins laitiers adultes est évitable*

En offrant des éléments de réponse intéressants à deux questions clé de la prescription raisonnée « quand traiter ? » et « qui traiter ? », nos résultats montrent (i) que les traitements de couverture appliqués à l'ensemble des troupeaux, et à tous les animaux d'un troupeau donné, sans tenir compte de la saison, sont très discutables, voire inappropriés, et (ii) qu'une rationalisation et une optimisation des traitements stronglycides sont possibles chez les vaches laitières. De manière générale, cela implique que, même dans le contexte actuel d'intensification des productions, il est possible d'avoir une attitude prospective consistant à d'emblée anticiper une sur-utilisation des anthelminthiques pour éviter les pertes de production laitière.

##### *3.1.2 La maximisation du TCE chez les génisses constitue une des clés de la réduction du nombre de traitements appliqués aux vaches laitières adultes*

Nous avons mis en évidence que le TCE était un paramètre à intégrer dans le raisonnement des traitements administrés aux bovins adultes. Cela implique qu'en système laitier, la limitation du nombre de traitements appliqués aux vaches adultes pourrait aussi passer par la prescription raisonnée des traitements appliqués aux génisses afin de maximiser ce TCE.

Les génisses sont sensibles à l'infestation par les SGI, car elles n'ont pas encore été suffisamment en contact avec les larves infestantes de SGI pour développer une résistance efficace aux ré-infestations (Armour, 1989). Par conséquent, les traitements collectifs de lot peuvent se justifier pour cette catégorie d'animaux. Ainsi, chez les génisses de renouvellement, un contrôle idéal de ces parasitoses reposerait sur (i) la recherche du contact avec les parasites, pour maximiser le TCE, (ii) un maintien de ce contact à un niveau suffisamment bas pour éviter les conséquences zootechniques de l'infestation, voire les manifestations cliniques, (iii) un recours raisonnable et judicieux aux traitements collectifs, compatible avec la maximisation du TCE. Un tel contrôle pourrait être mis en œuvre en limitant les traitements seulement aux périodes à risque, c'est-à-dire aux périodes où la pression d'infestation est telle qu'elle peut induire des pertes de croissance et des atteintes cliniques. Il faudrait donc pouvoir prévoir ces périodes à risque, et ainsi répondre au mieux à la question « quand traiter ? ». Toutefois, le

système de pâturage et les conditions météorologiques peuvent fortement affecter le niveau de contamination des parcelles par les larves de SGI (Chauvin et al., 2005, 2012, Stromberg, 1997). La prédiction des périodes à risque nécessiterait donc la prise en compte de ces facteurs. Or, ceci peut être très difficile en condition de terrain, ce qui complique voire entrave le raisonnement des prescriptions. Face à cette situation, un modèle déterministe simple a été conçu (Chauvin et al., 2012) dans le but de : (i) calculer la vitesse du recyclage parasitaire d'*Ostertagia ostertagi* en fonction du planning de pâturage des génisses et des données météorologiques locales, (ii) identifier à partir de quel moment de la saison de pâturage le niveau de contamination des parcelles par les larves peut être considéré comme à risque. Dans le projet CASDAR dans lequel cette thèse s'intègre, nous avons donc conduit des études visant à évaluer si les estimations de risque faites par le modèle sont concordantes avec les observations de terrain. Les analyses sont en cours et les premiers résultats apparaissent prometteurs. En montrant la variabilité du risque parasitaire en fonction du système de pâturage des génisses, un tel modèle aurait une valeur pédagogique certaine, et appuierait l'intérêt du raisonnement des traitements anthelminthiques. En envisageant une consolidation de son déploiement sur le terrain, déjà initié par les Groupements de Défense Sanitaire, un tel modèle pourrait constituer un véritable outil d'aide à la décision, permettant de maximiser le TCE tout en assurant un contrôle efficace des infestations par les SGI chez les jeunes.

S'il est alors possible d'optimiser ce TCE, alors ne faudrait-il pas à nouveau se poser la question de l'intérêt de traiter les vaches adultes?

### *3.1.3 La nécessité du traitement contre les SGI chez les vaches adultes reste une question complexe*

Dans nos travaux, l'amplitude de la réponse en lait était soit globalement très modérée (+0,27 kg/vache/jour en moyenne à l'automne, chapitre 2), soit marquée mais négative (-0,92 kg/vache/jour en moyenne au printemps, chapitre 4). A l'automne, la proportion de vaches considérées comme répondantes au traitement restait minoritaire (27,8%), d'autant plus qu'elle a pu être sur-estimée vu les biais de classement possibles relatifs à la méthode développée pour les détecter (cf. § 2.4). De plus, à l'automne, les vaches provenant de troupeaux à TCE faible avaient une réponse en lait globalement positive, alors que les vaches provenant de troupeaux à TCE élevé ne montraient pas de réponse en lait (chapitre 2); et au printemps, la chute de PL post-traitement était plus sévère chez les vaches provenant de troupeaux à TCE élevé. **Ces résultats peuvent légitimer et entretenir les interrogations relatives à l'intérêt de traiter les vaches adultes immunes contre les SGI, au moins dans le contexte épidémiologique dans lequel nos travaux ont été menés, et même peut-être plus largement. Plusieurs éléments peuvent participer à cette remise en question.**

L'effet d'un traitement anthelminthique sur la PL des vaches laitières a été étudié depuis plusieurs décennies. Le gain moyen de production laitière après traitement stronglycicide est souvent positif (Gross et al. 1999), mais, même lorsqu'il est statistiquement significatif, il reste tout de même **souvent**

**modéré** : +42 kg sur toute la lactation (Michel et al., 1982), +51,5 L sur 251 jours de lactation en moyenne (Bisset et al., 1987), +132,9 kg sur une lactation standard de 305 jours (Ploeger et al., 1990), +0,4 L/j (Spence et al., 1996), +0,63 kg/j (Gross et al., 1999), +0,42 kg/j (McPherson et al., 2001). De plus, dans de nombreuses études, l'effet du traitement strongylicide sur la PL demeure **non significatif** (Barger, 1979, Fréchette and Lamothe, 1981, Fetrow et al., 1985, Walsh et al., 1995, Kloosterman et al., 1996, Mason et al., 2012), et cela sans considérer les études conduites dans des troupeaux qui n'ont pas accès au pâturage (Sithole et al., 2005, Sanchez et al., 2005). En outre, dans leur méta-analyse, Sanchez et al. (2004) ont montré que les études publiées dans des revues indexées, ou les études utilisant des méthodes statistiques meilleures (contrôle des facteurs des facteurs de confusion), donc les études qui seraient de meilleure qualité, étaient associées à des réponses en lait plus faibles.

Dans certaines études, des réponses en lait d'amplitude plus importante ont été trouvées : +0,94 kg/j (Nødtvedt et al., 2002), +1,90 kg et +2,63 kg lors des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> contrôles laitiers suivant la date du traitement (Reist et al., 2011), +2,14 kg/j de FCM (fat corrected milk) sur une lactation standard de 305 jours (Reist et al., 2002), +1,68 kg/j de SCM (solids-corrected milk) (Gibb et al., 2005). Toutefois, il s'agit de réponses en lait faisant suite à un traitement à l'éprinomectine, endectocide à large spectre. La part de l'effet attribuable à l'élimination spécifique des SGI n'est donc pas connue. De plus, il convient de garder à l'esprit les points critiques suivants concernant les études citées ci-dessus : (i) les effectifs étaient parfois petits (Reist et al., 2011, Gibb et al., 2005), (ii) les traitements pouvaient être répétés (Gibb et al., 2005), (iii) les animaux étudiés étaient élevés dans une zone endémique d'hypodermose, le traitement ayant alors aussi éliminé les hypodermes (Reist et al., 2002), (iv) l'accès au pâturage pouvait être réduit (étude canadienne) par rapport à ce qui se pratique en Europe de l'Ouest (Nødtvedt et al., 2002), ce qui pose la question de la qualité de l'immunité des animaux étudiés.

**Comme dans beaucoup de travaux de recherche mesurant les effets d'un traitement, un possible biais de publication n'est pas à exclure** pour ce sujet de recherche qu'est l'effet d'un traitement anthelminthique sur la PL. Un tel biais correspond au fait que les chercheurs ou les revues scientifiques ont tendance à publier plus souvent des études ayant obtenu un résultat positif (statistiquement significatif) que des études ayant abouti à une absence d'effet, voire à un effet négatif (contraire à l'hypothèse initiale) (Easterbrook et al., 1991). Ce biais de publication peut donc donner aux lecteurs une perception biaisée (vers le positif) de l'état de la recherche sur le sujet. **Ainsi, après contrôle des biais de publication et biais liés aux faibles tailles d'échantillon, la méta-analyse de Sanchez et al. (2004) estime la réponse en lait post-traitement à seulement +0,35 kg/j, ce qui constitue un gain faible de PL après traitement.**

Parfois, la réponse en lait pourrait effectivement être **significativement négative** (Tharaldsen et Oddvar, 1989, chapitre 4). On ne sait pas si la rareté des publications rapportant un tel effet est liée au

fait que ce phénomène est effectivement rare, ou est liée au biais de publication. L'attitude de certains éleveurs qui consiste à traiter tout le troupeau par souci de prudence, en anticipant que l'effet du traitement sera soit positif, soit dans le pire des cas nul, est donc une attitude qu'il conviendrait de ne pas cautionner.

L'intérêt de traiter les vaches adultes pourrait aussi être discuté sur la base de la rentabilité économique du traitement, mais très peu d'études ont intégré une analyse de type coût-bénéfice (Michel et al., 1982, Bisset et al., 1987, Charlier et al., 2012). Michel et al. (1982) et Bisset et al. (1987) ont montré que le bénéfice net était très faible : + 14 kg et + 29,3 kg de lait par lactation, respectivement. Plus récemment, Charlier et al. (2012) sont allés plus loin dans l'analyse économique. Ils ont conduit une étude visant à comparer les effets économiques d'un traitement anthelminthique appliqué à tout le troupeau *versus* appliqué sélectivement (sur la base de simulations de Monte Carlo). Quatre stratégies de traitement ont été comparées. Chaque stratégie évaluée engendrait un bénéfice moyen positif (15 à 64 \$ par lactation en moyenne), et les stratégies de traitement sélectif sont apparues rentables. Cependant, ce bénéfice par lactation était très variable. Il était compris par exemple entre -41\$ et 72\$ par lactation pour la stratégie consistant à traiter tout le troupeau à la rentrée en stabulation. Finalement, à l'échelle d'un élevage donné, il reste donc très difficile d'argumenter l'intérêt de traiter les vaches adultes avec des données économiques, et d'autant plus qu'il faudrait prendre en compte l'augmentation du coût alimentaire car l'augmentation de PL suite au traitement peut être reliée à une augmentation de l'ingestion.

Finalement, vu le faible coût des anthelminthiques, **la question de la rentabilité économique des traitements reste secondaire par rapport à l'enjeu de durabilité des méthodes de lutte** (sauf si le temps d'attente pour le lait n'est pas nul). La conservation de populations refuge de parasites, non soumises à l'action anthelminthique, étant le moyen le plus efficace pour prévenir l'apparition des résistances aux anthelminthiques (van Wyk, 2001), les vaches adultes immunes pourraient être considérées comme la population **à ne pas traiter** (Coles, 2002). Les parasites qu'elles hébergent constituent en effet une source de parasites sensibles qui pourraient réensemencer les parcelles des génisses, catégorie d'animaux où la pression de sélection s'exerce plus aisément en raison de la plus grande nécessité de traiter (McArthur et Reinemeyer, 2014).

**Pour toutes ces raisons, les questions concernant l'intérêt de traiter des vaches adultes immunes contre les SGI ne sont pas encore résolues.** A l'issue de nos travaux et en considérant les nombreux résultats de la littérature, il apparaît cependant clairement que le traitement anthelminthique n'induit pas systématiquement un gain de PL, et que le traitement de tout le troupeau adulte n'est la plupart du temps pas approprié. Pour espérer et obtenir un effet positif du traitement, il faut donc l'administrer selon des stratégies de traitement ciblé sélectif, orientant vers les troupeaux et les individus pouvant

bénéficier du traitement à une période donnée. Pour mettre en œuvre ces stratégies sur le terrain, nos travaux pourraient servir de base pour élaborer des recommandations.

### 3.2 Considérations pratiques

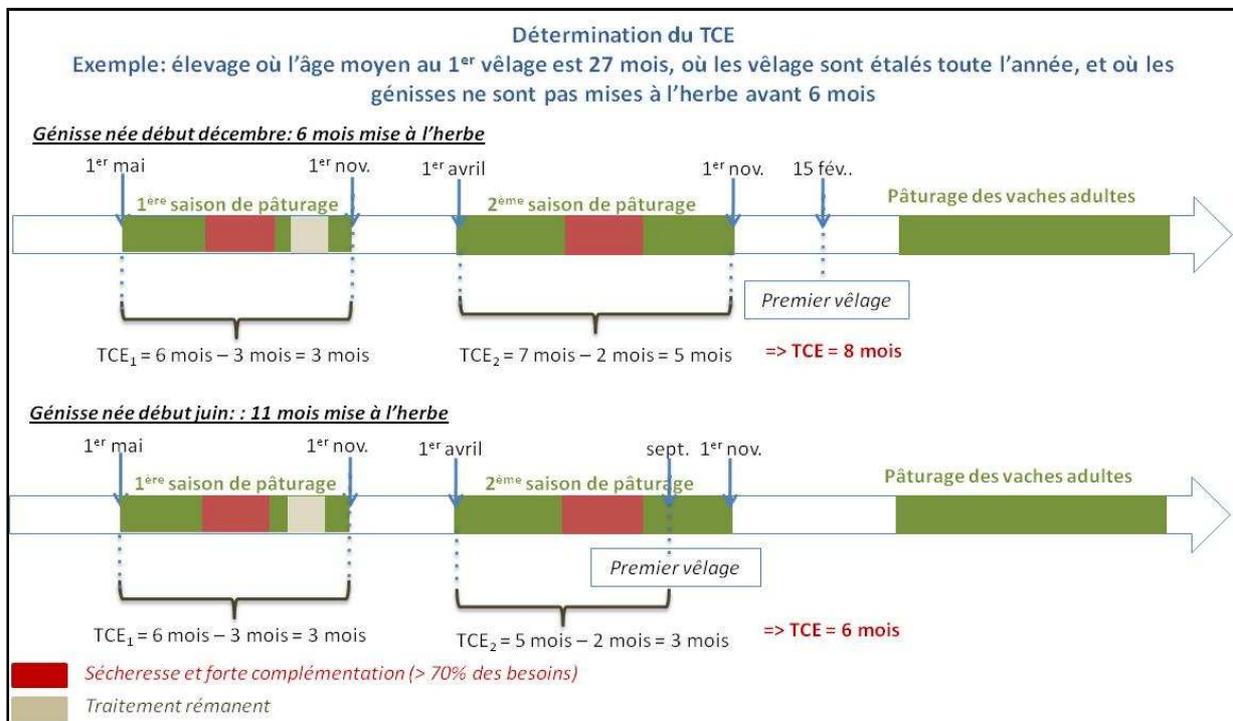
La mise en application sur le terrain des stratégies de traitement ciblé sélectif n'est possible que si les nouvelles pratiques de traitement proposées apparaissent **faisables** et **fiables**. Ainsi, la mise en œuvre de ces stratégies n'est envisageable en élevage que si les indicateurs proposés pour choisir les animaux à traiter restent peu coûteux et n'exigent pas un travail supplémentaire pour l'éleveur (ni prélèvement ni analyse de laboratoire), peuvent être utilisés « au chevet » de l'animal, et assurent effectivement d'obtenir une optimisation de la production après traitement (van Wyk et al., 2006, Kenyon et al., 2009). Les indicateurs issus de nos travaux répondent globalement à ces exigences.

La mise en œuvre de pratiques de traitement reposant sur ces indicateurs est **faisable**. En effet, le seul indicateur d'intérêt demandant un prélèvement et une analyse de laboratoire est le RDO lait de tank, mais cela une seule fois dans l'année (à la rentrée en stabulation), et avec une technique analytique peu coûteuse (l'ELISA). Mis à part le temps nécessaire à son évaluation, le TCE s'obtient sans coût additionnel, et, en l'absence de modification des pratiques de pâturage et de traitement des génisses, il reste valable d'une année à l'autre. Il est de plus valorisable pour le raisonnement des traitements dans le pré-troupeau. La parité est bien entendu un indicateur extrêmement simple à utiliser car déjà connu de l'éleveur. Il est en revanche possible de remettre en question le caractère opérationnel du niveau de production « instantané » évalué sur les 2 semaines précédant le traitement, en fonction de la parité et du stade de lactation. Dans nos travaux, ce niveau de production a été classé en 3 catégories selon les terciles de la distribution, intra-parité et intra-stade de lactation, de la PL journalière moyenne des deux semaines précédant le traitement. Ceci n'étant pas faisable directement en élevage, l'utilisation de cet indicateur ne pourrait se faire qu'en se reposant sur un abaque, par exemple un tableau à double entrée (parité / classes de stades de lactation) fournissant les seuils de niveau de production au delà duquel on estime qu'une réponse en lait est probable.

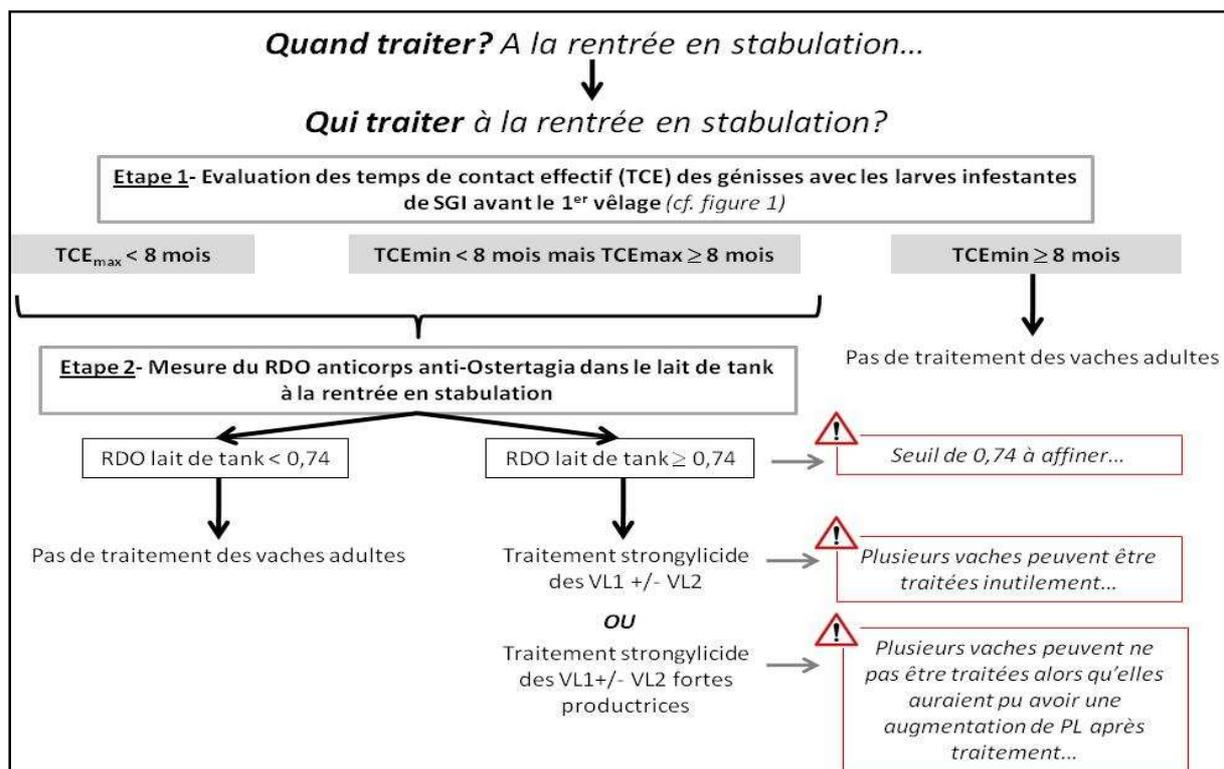
La **fiabilité** des pratiques de traitement qui reposeraient sur ces indicateurs peut être appréciée au travers des valeurs informatives évaluées dans nos travaux. Ces valeurs étant fortement associées à la méthode développée pour détecter les vaches et troupeau « répondants », les valeurs chiffrées doivent être appréhendées avec prudence. Toutefois, en dégagant des profils très sensibles ou très spécifiques des animaux à traiter, notre étude fournit une base d'appréciation de la fiabilité des décisions prises selon ces indicateurs. Un éleveur peut juger une pratique de traitement fiable si elle permet de ne pas « râter » les vaches dont la PL pourrait être optimisée, dans ce cas, ce sont plutôt des indicateurs sensibles qu'il faudrait lui conseiller pour détecter les vaches « répondantes ». Un autre éleveur pourrait juger fiable une pratique de traitement assurant un gain de PL chez les vaches traitées, et dans

ce cas il faudrait plutôt proposer des indicateurs très spécifiques pour le choix des vaches à traiter. L'approche suivie dans le chapitre 3 et les résultats qui en sont issus permettraient de tenir compte de cette variabilité de jugement, et donc de s'adapter aux attentes et objectifs de l'éleveur.

**Dans l'optique de réduire au maximum l'usage des anthelminthiques sur le troupeau adulte, ce sont les combinaisons d'indicateurs les plus spécifiques qui seraient à valoriser.** Sur la base de nos résultats, un premier arbre décisionnel (Figure 5.2) ayant comme point de départ l'évaluation du TCE minimal et maximal dans l'élevage (Figure 5.1) peut donc être proposé. Il méritera bien entendu d'être affiné (notamment en ce qui concerne les seuils de RDO lait de tank, ou du TCE) et pourra être modifié et amélioré au fur et à mesure de sa mise à l'épreuve sur le terrain, et selon les nouveaux résultats issues d'études scientifiques.



**Figure 5-1:** Détermination du TCE en fonction de la date de naissance, de l'âge moyen au 1<sup>er</sup> vêlage et des modalités de pâturage et de traitement anthelminthique décrites par l'éleveur



**Figure 5-2:** Arbre décisionnel pour mettre en place une stratégie de traitement sélectif contre les strongles gastro-intestinaux chez les bovins laitiers adultes

Un point critique majeur doit être apporté à cet arbre décisionnel. En le suivant, des vaches en cours de lactation pourraient être traitées. Or, très récemment, il a été annoncé que le fenbendazole, molécule de choix pour mettre en œuvre des stratégies de traitement sélectif, allait faire l'objet d'une redéfinition de son temps d'attente pour le lait (TAL) qui ne devrait plus être nul (ce TAL est par exemple de 5 jours en Angleterre). L'oxfendazole et le fébantel, autres benzimidazole et pro-benzimidazole à TAL nul en France, pourraient aussi être concernés. Un arbre décisionnel guidant les vétérinaires et les éleveurs pour une démarche de traitement sélectif devra donc impérativement intégrer ces nouvelles contraintes réglementaires.

Deux options sont donc envisageables. (1) La première option consisterait à traiter avec un benzimidazole, donc avec une molécule adaptée au traitement sélectif, mais seulement pendant la période de tarissement, ou au plus tard au vêlage (en fonction de la durée du TAL qui sera imposée). Comme nous avons vu qu'un effet positif du traitement ne peut être attendu qu'à l'automne, seules les jeunes vaches tarées ou vêlant pendant la période de stabulation devraient être traitées. Cependant, le vêlage ou le tarissement ne constituerait pas nécessairement une période optimale de traitement. En effet, [Sanchez et al. \(2004\)](#) ont montré dans leur méta-analyse que l'effet du traitement est en moyenne meilleur lorsqu'il est administré en milieu de lactation que lorsqu'il est administré au vêlage ou pendant le tarissement. Dans nos travaux, seul le traitement en cours de lactation a été testé : aucune vache n'a été traitée en cours de tarissement et nous ne pouvons donc fournir de résultats relatifs à

l'intérêt de traiter à ce stade physiologique. Nous avons tout de même observé que les vaches traitées avant 100 jours de lactation répondaient mieux. (2) La seconde option consisterait à traiter à la rentrée en stabulation, quelque soit le stade de lactation, mais avec une molécule à TAL nul. Dans ce cas, sous réserve que l'ensemble des benzimidazoles et pro-benzimidazoles utilisables chez les ruminants aient un TAL non nul, seule l'éprinomectine en formulation pour-on serait utilisable. Cependant, vu les inconvénients majeurs de cette formulation en matière de traitement sélectif (diffusion aux animaux non traités), ce type de traitement ne pourrait être envisagé qu'à condition de respecter une période d'isolement des vaches traitées suffisante pour éviter le transfert de l'anthelminthique aux vaches non traitées, ce qui constitue une contrainte pratique majeure. De plus, on ne connaît pas la durée de cette période d'isolement évitant toute diffusion aux animaux non traités. Chacune de ces deux options comportant des inconvénients, un des messages primordiaux à transmettre serait donc sûrement la maximisation du TCE.

### 3.3 Considérations sociologiques

En dehors de ces considérations pratiques, **ces stratégies de traitement sélectif ne pourront être appliquées sur le terrain que si les éleveurs en voient la nécessité et les acceptent. La mise en œuvre de ces stratégies dépendra bien sûr aussi des préconisations véhiculées par les vétérinaires et conseillers en élevage, et par l'industrie pharmaceutique.** Ainsi, il est nécessaire de comprendre quels peuvent être les freins à la mise en place de ces pratiques de traitements raisonnées dans ces différents secteurs d'activité.

Dans le projet CASDAR dans lequel cette thèse s'intègre, des enquêtes sociologiques visant à comprendre ces freins ont été menées auprès d'éleveurs, de vétérinaires praticiens, et de techniciens de Groupements de Défense Sanitaire et de Contrôles Laitiers. Ces enquêtes font ressortir de manière claire qu'un frein majeur à la mise œuvre de ces stratégies sélectives est la volonté de **sécuriser les productions**. Les éleveurs craignent « de passer à côté d'un animal qui aurait besoin d'être traité », et les vétérinaires et les conseillers en élevage, s'ils préconisent de raisonner davantage les traitements, « ne veulent pas qu'on leur reproche un décrochement de production » (Brigitte Frappat, [communication personnelle](#)). Cela vient probablement du fait que, pendant très longtemps, les conseils relatifs au contrôle du parasitisme visaient à maximiser les productions et les éleveurs étaient donc encouragés à traiter pour éviter les pertes (Waller, 2006, McArthur et Reinemeyer, 2014). Au près des éleveurs, ceci a probablement contribué à faire des antiparasitaires un « produit » à administrer pour éviter les pertes. Il y aurait donc aujourd'hui peu de place pour de nouveaux conseils positionnant les anthelminthiques à leur place de médicaments dont l'application se raisonne ; surtout si l'application des pratiques de traitement sélectif demande aux éleveurs d'accepter que les animaux « refuges » non traités aient un niveau de production peut être en deçà de leurs performances optimales. De plus, l'intensification des productions et la charge de travail croissante dans les exploitations créent plutôt

un contexte favorable à la réception de discours simples, et à l'application de mesures de maîtrise simples sécurisant les productions à court terme. Il est donc probablement difficile pour les éleveurs d'accepter une complexification des recommandations qui intègrent une vision à long terme de durabilité.

De plus, en France, des baisses d'efficacité des anthelminthiques (moxidectine et ivermectine) n'ont été rapportées chez les bovins que très récemment (Geurden et al., 2013), et les éleveurs n'ont donc que rarement connaissance du risque d'apparition de résistance. Si l'émergence de résistances était associée à d'évidentes pertes de production ou à des manifestations cliniques, l'adoption de nouvelles pratiques pourrait être motivée par ces effets. Cependant, les effets des parasites résistants restent surtout économiques chez les bovins (McArthur et Reinemeyer, 2014). En l'absence de démonstration effective par des outils analytiques adaptés, la résistance aux strongylicides n'est donc pas « visible » (van Wyk et al., 2006, McArthur et Reinemeyer, 2014).

Pour les vétérinaires praticiens, un des freins à conseiller de telles pratiques peut résider dans le fait que la vente des antiparasitaires constitue une part non négligeable de leur chiffre d'affaire. De plus, la résistance aux anthelminthiques étant difficile à démontrer chez les bovins par les outils diagnostiques classiques (notamment en raison des faibles niveaux d'excrétions) (McArthur et Reinemeyer, 2014), les preuves biologiques sont difficiles à apporter aux vétérinaires. Ces derniers ne sont donc pas tous conscients des enjeux. Par ailleurs, en matière de conseil, les vétérinaires praticiens doivent faire face à de nombreuses difficultés. De manière générale, la rémunération du conseil n'est pas chose aisée, et peut-être plus encore dans le domaine du contrôle du parasitisme où ils ne sont pas nécessairement vus par les éleveurs comme les interlocuteurs de choix. De plus, au delà de leur mission quotidienne de résolution des problèmes de santé à court terme, les vétérinaires peuvent rencontrer des difficultés lorsqu'il s'agit d'intégrer dans leurs préconisations une logique de préservation à plus long terme de la santé, et des productions. En effet, développer un tel discours exige tout d'abord l'acquisition de nouvelles connaissances scientifiques et techniques dans le domaine de la parasitologie. Puis la transmission de ces connaissances ne peut se faire que dans le cadre de conseils en élevage, ou de formations destinées à la clientèle, de façon à passer plus de temps auprès des éleveurs que lors des visites ponctuelles. Cependant, la charge de travail à laquelle les vétérinaires doivent faire face peut constituer un obstacle au temps nécessaire pour se former, et transmettre de manière convaincante de nouvelles recommandations. D'autant plus que ces nouveaux conseils peuvent remettre en cause des pratiques de gestion du parasitisme souvent en place et inchangées depuis plusieurs années dans les élevages.

L'industrie pharmaceutique a été pendant longtemps le premier conseiller en matière de contrôle du parasitisme. Il semble évident que les objectifs commerciaux sont difficilement compatibles avec une logique marketing intégrant le traitement sélectif, logique qui pourrait induire une diminution des

volumes de ventes. Pour les vaches laitières, développer de nouvelles formulations plus adaptées au traitement sélectif que la formulation pour-on (par exemple de l'éprinomectine administrable par voie orale ou sous-cutanée) représenterait un coût certain et d'une rentabilité non évidente. On pourrait comprendre une réticence à s'engager dans de tels travaux si la conséquence est la réduction du nombre global de traitements en rendant possible le traitement sélectif. Pourtant, la diminution du nombre global de traitements pourrait être compensée par la plus grande durabilité des molécules anthelminthiques commercialisées.

Pour promouvoir et aboutir à l'application de ces stratégies de traitements sélectifs, il faudrait donc être capable de dépasser ces nombreux freins. Les messages à transmettre peuvent paraître complexes. En effet, les mécanismes d'apparition des résistances et le concept de population « refuge » ne sont pas des notions simples. De plus, au delà du risque de résistance aux strongylicides, les autres limites auxquelles se heurte l'utilisation trop intensive des anthelminthiques sont nombreuses (chapitre 1). Or, la transmission de messages complexes est souvent plus efficace lorsque ces derniers sont expliqués individuellement (van Wyk et al., 2006). Cela plaide pour une collaboration étroite entre parasitologues, vétérinaires praticiens et conseillers, collaboration qui assurerait la présence sur le terrain d'un réseau de conseillers informés, délivrant aux éleveurs les mêmes messages et hiérarchisant correctement les préconisations. Les actions à mener pour le changement des pratiques en matière de traitement anthelminthique pourraient s'inspirer de celles préconisées dans le « plan national de réduction des risques d'antibiorésistances en médecine vétérinaire » (plan Ecoantibio) (Anonyme, 2012). Par exemple, pour que la prescription raisonnée des anthelminthiques soit acceptée et devienne courante il faudra sûrement envisager de : (i) concevoir et diffuser des outils de sensibilisation aux risques liés à la sur-utilisation des anthelminthiques, (ii) renforcer la formation initiale des vétérinaires et développer l'offre de formation continue pour assurer des connaissances solides en épidémiologie parasitaire, (iii) améliorer la communication scientifique auprès des professionnels prescripteurs pour rapporter les cas de résistances aux strongylicides et expliquer leurs impacts à long terme, (iv) proposer un guide de bonne pratique de la prescription des anthelminthiques.

## **4. Perspectives de recherche**

Au delà des possibilités d'application sur le terrain, les travaux conduits dans cette thèse ont aussi ouvert des perspectives de recherche.

### **4.1 Les résultats surprenants du chapitre 4 plaident pour la conduite d'études complémentaires**

Il faudrait tout d'abord évaluer si la chute de PL post-traitement en cours de saison de pâturage reste un phénomène isolé ou si elle est fréquente, voire généralisable. Pour cela, un protocole d'étude

similaire au nôtre pourrait être mis en place, si possible dans un plus grand nombre d'élevages. Vu les modifications réglementaires récentes concernant les benzimidazoles, un tel essai ne pourrait être conduit qu'avec un traitement à l'éprinomectine. Cette molécule est rémanente (protection contre les ré-infestations pendant 28 jours). Vu que l'on suspecte que des phénomènes inflammatoires associés aux ré-infestations post-traitement aient pu contribuer à la chute de PL, il faudrait donc suivre la PL pendant une durée supérieure à la durée de rémanence, afin d'avoir des observations alors que les animaux se ré-infestent après le traitement. Pour assurer cette ré-infestation post-traitement, il faudrait aussi faire pâturer les vaches témoins et les vaches traitées sur les mêmes parcelles, les vaches témoins assurant le recyclage parasitaire nécessaire à cette ré-infestation. De plus, étant donné le possible transfert de cette molécule appliquée en pour-on des animaux traités vers les animaux témoins, il faudrait au préalable respecter une période d'isolement des vaches traitées suffisante pour éviter le transfert de l'anthelminthique aux vaches non traitées. Une telle étude visant à confirmer ou infirmer cet effet négatif du traitement strongylicide sur la PL en cours de saison de pâturage ne pourrait probablement être conduite qu'en ferme expérimentale. En effet, si l'on suspecte un effet négatif du traitement, il est peu probable que des éleveurs acceptent de participer sans indemnisation à la hauteur des pertes en cas de confirmation de l'effet négatif.

Si cet effet négatif est confirmé, il faudrait tenter d'identifier et comprendre les mécanismes sous-jacents responsables de cette chute de PL. De plus, les différences observées entre vaches traitées pendant l'hiver (qui se ré-infestent à la mise à l'herbe) et non traitées pendant l'hiver (qui se sur-infestent à la mise à l'herbe) amènent à s'interroger sur la nature et l'intensité de la réponse immunitaire et inflammatoire de l'hôte lors de la remise en contact avec les larves infestantes. Un possible phénomène d'hypersensibilité, similaire à celui observé chez les moutons (Larsen et al., 1999), a été évoqué dans la discussion du chapitre 4. Il conviendrait donc d'explorer de façon fine ces processus, par un suivi rapproché des animaux à la mise à l'herbe, puis après un traitement lorsqu'ils se réinfestent, dans un protocole conçu en collaboration avec des immunologistes. Ainsi, il serait envisageable d'utiliser les mêmes méthodes d'épidémiologie quantitative pour évaluer quels marqueurs de la réponse immunitaire et inflammatoire générale et locale facilement accessibles (taux de pepsinogène, taux et isotypes d'anticorps par exemple) sont associés à la baisse de production laitière. La caractérisation plus fine de la réponse nécessiterait le recours à des outils plus précis (profil de cytokines) dans le cadre de suivi nécessairement plus limité étant donné la lourdeur et le coût de ce type d'analyse de laboratoire.

#### **4.2 Une objectivation et une surveillance des résistances seraient nécessaires pour convaincre de la nécessité de rationaliser les traitements strongylicides**

Une étude européenne récente menée en France, au Royaume-Uni, en Allemagne et en Italie a évalué l'efficacité de formulations injectables de moxidectine et d'ivermectine chez des génisses de 1<sup>ère</sup>

saison de pâturage naturellement infestées par les SGI (Geurden et al., 2013). En France, 4 des 10 élevages impliqués dans cette étude ont montré une baisse d'efficacité suggérant des résistances aux anthelminthiques testés. Au delà de cette étude, la prévalence de la résistance ou des défauts d'efficacité des anthelminthiques n'a pas été estimée. Pour pouvoir argumenter, appuyer et convaincre de la nécessité de rationaliser les traitements strongylicides chez les bovins, il faudrait pouvoir disposer de preuves biologiques de l'existence de ces résistances, et connaître leur importance. Des travaux visant à objectiver, et quantifier ces baisses d'efficacité sont donc à envisager. Un programme de surveillance des résistances aux anthelminthiques pourrait aussi être instauré. Il pourrait reposer sur (i) l'incitation des éleveurs et des vétérinaires à rechercher et objectiver ces baisses d'efficacité (notamment lorsque les performances de croissance des jeunes bovins sont en deçà de l'attendu), (ii) l'organisation d'un réseau inter-laboratoire avec des tests standardisés d'évaluation de la résistance, et une centralisation des résultats pour assurer la construction d'une base de données servant de base à cette surveillance.

Cependant, la seule méthode actuellement disponible pour détecter simultanément les baisses d'efficacité à l'égard des 3 familles d'anthelminthiques est le test de réduction de l'excrétion fécale d'œufs post-traitement (Fecal Egg Count Reduction Test : FECRT). Ce test consiste à mesurer les niveaux d'excrétion pré et post-traitement et à calculer le pourcentage de réduction de l'excrétion fécale d'œufs. Or, ce test présente de nombreuses limites pour son utilisation chez les bovins (Sutherland et Leathwick, 2011, De Graef et al., 2012, McArthur et Reinemeyer, 2014). Tout d'abord, les niveaux d'excrétion sont en général bas chez les bovins, et ne sont pas corrélés à la charge parasitaire (Michel, 1968, Gross et al., 1999). De plus, la procédure de mise en œuvre de ce test n'est pas vraiment standardisée : peu de données sont disponibles sur les tailles d'échantillon à analyser (nombre d'individus, ou proportion du lot), sur le niveau d'excrétion minimal à considérer pour l'inclusion dans l'analyse, sur la technique de quantification du nombre d'œufs excrétés. Il faudrait de plus adapter la procédure à l'anthelminthique testé (Sutherland et Leathwick, 2011, Coles et al., 2006). Par conséquent, en amont des études visant à objectiver et quantifier les résistances aux anthelminthiques, il serait nécessaire de travailler sur les outils diagnostiques permettant leur détection.

#### **4.3 Pour réduire l'utilisation des anthelminthiques, le traitement sélectif chez les jeunes serait également possible**

Nos travaux concernaient le traitement ciblé sélectif des bovins laitiers adultes. Mais la rationalisation et l'optimisation des traitements anthelminthiques est aussi possible chez les génisses de renouvellement. Nous avons vu précédemment (§ 3.1.2) que, chez les génisses, un meilleur ciblage dans le temps des traitements collectifs de lots devrait être possible par la prédiction des périodes à risque. Des travaux de recherche visant à améliorer la fiabilité des prédictions devront être menés pour

que l'on puisse répondre au mieux à la question « quand traiter les génisses destinées au renouvellement du troupeau ? ». **Mais le développement de stratégies de traitement sélectif devrait aussi être possible chez les jeunes, et permettrait alors de réduire davantage l'utilisation des anthelminthiques.** En effet, comme chez les bovins adultes, la distribution des SGI est sur-dispersée chez les jeunes (Slocombe, 1974). De plus, Gasbarre et al. (2001) ont montré que les génisses de 1<sup>ère</sup> saison de pâturage pouvaient être classées en 3 catégories en fonction de leur niveau d'excrétion d'œufs dans les fèces. La classe I est composée de génisses ne montrant jamais de niveaux d'excrétion élevés. Dans la classe II, on observe une augmentation des niveaux d'excrétion dans les 2 premiers mois de pâturage puis une diminution à des niveaux équivalents à ceux observés en classe I. La classe III ne comprend en revanche que des animaux qui se maintiennent à des niveaux d'excrétions élevés. Approximativement, les proportions respectives de ces 3 classes seraient 25, 50 et 25%. Selon ces auteurs, ces 3 phénotypes d'excrétion fécale pourraient être catégorisés en trois classes distinctes en matière d'immunité : animaux à immunité « innée », animaux à immunité acquise, et animaux mauvais « répondeurs » sur le plan immunitaire. Pour juger des possibilités de traitement sélectif, une première approche pourrait consister à évaluer si ces animaux « mauvais répondeurs » à niveaux d'excrétions élevés (classe III) ont des croissances moindres que les animaux appartenant aux 2 autres classes. En effet, si cela est démontrable, alors le traitement sélectif de ces animaux autoriserait une optimisation de leur croissance et un contrôle de la pression d'infestation pour les autres animaux du en raison de leur caractère fortement excréteur. Ainsi, un bénéfice zootechnique et épidémiologique pourrait être tiré de ce traitement sélectif. Un suivi du parasitisme gastro-intestinal et de la réaction de l'hôte (par des coproscopies répétés, des dosages de pepsinogène sérique et des déterminations du taux d'anticorps anti-*Ostertagia*) pourrait être effectué en parallèle d'un suivi de croissance. Il conviendrait ensuite d'évaluer les relations entre la croissance et les marqueurs du parasitisme et de la réaction de l'hôte.

Les travaux de ce type sont très peu nombreux. Une première étude (Höglund et al., 2009) a montré qu'il serait envisageable de baser une stratégie de traitement sélectif sur le gain moyen quotidien (GMQ) calculé 4 à 8 semaines après la mise à l'herbe. Ces auteurs soulignent cependant que leur étude avait pour objectif de fournir seulement une « preuve de concept », c'est-à-dire une preuve de la faisabilité du concept de traitement sélectif chez les génisses en se reposant sur ce critère de GMQ. Puis, une étude de terrain a ensuite été menée (Höglund et al., 2013) pour tester une stratégie de traitement sélectif basée sur le GMQ : le lot d'animaux soumis à cette stratégie a été comparé à un lot d'animaux non traités et à un lot d'animaux traités tous les mois avec de la doramectine. A la rentrée en stabulation, la croissance moyenne des génisses du lot traité sélectivement restait inférieure à celle des génisses vermifugées régulièrement, et était supérieure à celle des génisses non vermifugées. Mais ce résultat est insuffisant pour attester de l'efficacité ou non des stratégies sélectives. En effet, dans cette étude la stratégie sélective a été comparée à deux pratiques de traitement « extrêmes » (absence

totale de traitement ou traitements répétés tous les mois). Pour évaluer l'apport d'une telle stratégie, il faudrait donc aussi la comparer aux pratiques courantes, appliquées par les éleveurs. Ainsi, on pourrait évaluer si un contrôle efficace (en termes de croissance) peut être atteint avec une réduction des anthelminthiques en comparaison à ce qui se pratique sur le terrain. D'autres études doivent donc être menées sur le sujet pour produire et consolider les connaissances servant de base à l'élaboration de stratégie de traitement sélectif chez les génisses.

En étant alors capable de répondre au mieux aux questions « quand traiter ? » et « qui traiter ? » chez les génisses, le TCE pourrait être maximisé. Ainsi, en rationalisant et optimisant les traitements dans le pré-troupeau, on pourrait aussi réduire le nombre de traitements administrés aux vaches adultes.

#### **4.4 La taille des populations refuge : une question clé dans la prévention d'apparition des résistances aux anthelminthiques**

Lorsque les résistances aux anthelminthiques sont détectées, la proportion de parasites résistants est telle qu'il est souvent déjà trop tard pour espérer une dilution des allèles de résistance et le retour à une population sensible (Leignel et al., 2010). La maîtrise des effets économiques ou cliniques de l'infestation se complexifie alors beaucoup, et un contrôle sub-optimal voire totalement inefficace du parasitisme gastro-intestinal est alors à craindre. La prévention de l'apparition des résistances doit donc faire d'emblée partie intégrante des méthodes de lutte contre les strongyloses gastro-intestinales. Les stratégies de traitement ciblé sélectif, basée sur la conservation d'une population refuge de parasites, permettent théoriquement cette prévention (van Wyk, 2001, van Wyk et al., 2006). Néanmoins, pour que ces stratégies soient efficaces sur ce plan, il faudrait qu'elles autorisent une taille de population refuge suffisante pour assurer une dilution efficace des allèles de résistance aux anthelminthiques. Si, en se reposant sur les critères proposés pour traiter de manière ciblée et sélective, cette taille suffisante ne peut pas être atteinte, alors ces efforts de traitements raisonnés ne seront pas véritablement suivis d'effets et n'atteindront pas le but recherché. Or, peu de connaissances sont encore disponibles sur la proportion d'animaux à ne pas traiter pour garantir un tel refuge, notamment chez les bovins (McArthur et Reinemeyer, 2014). En parallèle des études produisant des connaissances pour l'élaboration de stratégies de traitement ciblé sélectif, il apparaît donc essentiel de mener des travaux complémentaires, intégrant des notions écologiques et visant à évaluer la taille des populations refuges à respecter pour que ces stratégies assurent durablement le contrôle des infestations. Cette question est extrêmement complexe. Plus la taille de la population refuge est grande, plus le risque d'émergence de résistance est faible. Mais il faut garder à l'esprit **qu'une population refuge ne peut être efficace pour maintenir la sensibilité aux strongylicides que si les parasites la composant peuvent « boucler » leur cycle, en transmettant les allèles de susceptibilité à la génération suivante** (van Wyk, 2001, Kenyon et al., 2009). La proportion d'animaux à ne pas traiter pourrait donc être variable en fonction des facteurs influençant la survie de

la population refuge et la dilution des gènes de résistance. **Ainsi, cette proportion pourra tout d'abord être variable en fonction de la saison et de la zone géographique.** En effet, les stades libres se trouvant sur les pâtures, et ré-infestant les animaux après traitement, peuvent constituer un large réservoir de gènes de susceptibilité dans cette part de la population refuge se trouvant à l'extérieur de l'hôte. Mais la survie de ces stades dépend beaucoup des conditions climatiques (Kenyon et al., 2009). La proportion d'animaux à ne pas traiter devra donc être importante sous des conditions climatiques peu propices à la survie des larves, et pourra être moindre dans des conditions qui leurs sont favorables. **Ensuite, la proportion d'animaux à ne pas traiter sera aussi fonction de la fréquence initiale des allèles de résistance dans la population de parasites, et de leur caractère dominant ou récessif.** En effet, cette fréquence et ce caractère influence la vitesse à laquelle des parasites homozygotes ou hétérozygotes résistants apparaissent dans la population (Kenyon et al., 2009). Par exemple, si la fréquence d'un allèle récessif est élevée, alors il y a une plus grande probabilité que les parasites hétérozygotes se reproduisent et donnent une descendance homozygote. Un autre facteur très important à prendre en compte serait **le niveau d'excrétion des animaux non traités** population (Kenyon et al., 2009), c'est-à-dire leur aptitude à contaminer les parcelles avec des œufs puis des larves infestantes issus de population parasitaires n'ayant pas subi de pression de sélection. Plus ce niveau d'excrétion est bas, ce qui est le cas dans les lots d'animaux immuns, plus la proportion d'animaux non traités devrait être grande. Enfin, **la conduite de pâturage devrait aussi être intégrée au raisonnement.** En effet, en toute logique, la taille des populations refuge à respecter ne sera pas la même si les animaux traités pâturent toujours sur les mêmes parcelles (les animaux se ré-infestent avec la génération parasitaire qu'ils ont eux-mêmes engendrés), où s'ils passent aussi sur des parcelles pâturées par d'autres lots de bovins, et notamment des lots peu traités comme les adultes (les animaux se ré-infestent alors avec des parasites issus d'une population parasitaire ayant subi une pression de sélection moindre, voire aucune). Ainsi, si la conduite de pâturage est essentielle à prendre en compte pour prédire le risque parasitaire lié aux SGI et déterminer la date de traitement, elle l'est aussi pour prévenir le risque d'apparition de résistances.

#### **4.5 La prise en compte des facteurs de risque de dictyocaulose est nécessaire pour un contrôle intégré des nématodoses de pâturage**

Les molécules strongylicides dont on souhaite conserver l'efficacité contre les SGI aux travers de méthode de lutte durables sont aussi largement utilisées pour le traitement de la dictyocaulose. La prévalence d'infestation par *Dictyocaulus viviparus* est moins élevée que celle relative aux SGI, mais cette helminthose respiratoire a souvent des conséquences plus graves que les strongyloses digestives. Les épisodes cliniques sont fréquents, y compris chez les adultes, et peuvent être sévères (David, 1997). Ils sont de plus extrêmement difficiles à prédire et à prévenir. Pour lutter contre les strongyloses respiratoires, les anthelminthiques sont donc souvent utilisés de manière curative et sur

tout le lot d'animaux, les stratégies de traitement sélectif semblent peu opérantes (Höglund, 2006). Ainsi, les efforts de rationalisation et d'optimisation des traitements contre les SGI pourraient être compromis, voire dans certains cas inutiles, si ces mêmes traitements anthelminthiques doivent de toute façon être utilisés de manière moins parcimonieuse pour contrôler les strongyloses respiratoires. Cette crainte pourrait tout de même être modérée par le fait que les épisodes cliniques de dictyocaulose surviennent au pâturage : le traitement anthelminthique contre les strongles respiratoires est alors administré à tout le troupeau, certes, mais à une période où la population refuge de SGI peut être constituée par les stades libres se trouvant dans l'herbe. Ces considérations plaident pour un abord plus global de la gestion des nématodoses de pâturage, de manière à ce que la durabilité des méthodes de lutte développées pour l'une de ces parasitoses ne soit pas mise en péril par la façon de maîtriser l'autre. Pour éviter les traitements collectifs contre la dictyocaulose, il faudrait pouvoir gérer cette maladie de manière préventive, en ayant connaissance et en maîtrisant les facteurs de risque (Holzhauer et al., 2011). Il est donc essentiel que les travaux allant dans ce sens se poursuivent, pour finalement pouvoir limiter les contradictions dans les méthodes de lutte contre les nématodoses de pâturage.

## Références bibliographiques

- Agneessens, J., Claerebout, E., Dorny, P., Borgsteede, F.H.M., Vercruyse J., 2000. Nematode parasitism in adult dairy cows in Belgium. *Vet. Parasitol.* 90, 83-92.
- Anonyme, 2012. Plan Ecoantibio 2012-2017 : Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire. Online: [http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/PlanABR-FR-2012-BD\\_cle8fc22e.pdf](http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/PlanABR-FR-2012-BD_cle8fc22e.pdf)
- Armour, J., 1989. The influence of host immunity on the epidemiology of *Trichostrongyle* infections in cattle. *Vet. Parasitol.* 32, 5-19.
- Barger, I.A., 1979. Milk production of grazing dairy cattle after a single anthelmintic treatment. *Aust. Vet. J.* 55, 68-70.
- Bisset, S.A., Marshall, E.D., Morrison, L., 1987. Economics of a dry-cow anthelmintic drenching programme for dairy cows in New Zealand. Part 1. Overall response in 47 herds. *Vet. Parasitol.* 26, 107-118.
- Borgsteede, F.H.M., Tibben, J., Cornelissen, J.B., Agneessens, J., Gaasenbeek, C.P., 2000. Nematode parasites of adult dairy cattle in the Netherlands. *Vet. Parasitol.* 89, 287-296.
- Bouilhol, M., Foessel, M., Cabaret, J., 2011. The eye of the farmer and detection of animals in need of anthelmintic treatment in organic meat sheep flocks. *The Open Vet. Sci. J.* 5, 2-6.
- Bousquet-Mélou , A., Mercadier, S., Alvinerie, M., Toutain, P.L., 2004. Endectocide exchanges between grazing cattle after pour-on administration of doramectin, ivermectin and moxidectin. *Int. J. Parasitol.* 34, 1299-1307.
- Bousquet-Mélou, A., Jacquiet, P., Hoste, H., Clément, J., Bergeaud, J.P., Alvinerie, M., Toutain, P.L., 2011. Licking behaviour induces partial anthelmintic efficacy of ivermectin pour-on formulation in untreated cattle. *Int. J. Parasitol.* 41, 563-569.
- Brocard, V., Poulet, J.L., Huneau, T., Huchon, J.-C., Follet, D., Guiocheau, S., Hetreau, T., 2014. Comment concilier la traite robotisée des vaches laitières avec un système de production pâturant ? *Inra Prod. Anim.* (in press).
- Charlier, J., Claerebout, E., Duchateau, L., Vercruyse, J., 2005. A survey to determine relationships between bulk tank milk antibodies against *Ostertagia ostertagi* and milk production parameters. *Vet. Parasitol.* 129, 67-75.

Charlier, J., Duchateau, L., Claerebout, E., Vercruyse, J., 2007a. Predicting milk-production responses after an autumn treatment of pastured dairy herds with eprinomectin. *Vet. Parasitol.* 143, 322-328.

Charlier, J., camuset, P., Claerebout, E., Courtay, B., Vercruyse, J., 2007b. A longitudinal survey of anti-*Ostertagia ostertagi* antibody levels in individual and bulk tank milk in two dairy herds in Normandy. *Res. Vet. Sci.* 83, 194-197.

Charlier, J., Höglund, J., Samson-Himmelstjerna, G., Dorny, P., Vercruyse, J., 2009. Gastrointestinal nematode infections in adult dairy cattle: Impact on production, diagnosis and control. *Vet. Parasitol.* 164, 70-79.

Charlier, J., Vercruyse, J., Smith, J., Vanderstichel, R., Stryhn, H., Claerebout, E., Dohoo, I., 2010. Evaluation of anti-*Ostertagia ostertagi* antibodies in individual milk samples as decision parameter for selective anthelmintic treatment in dairy cows. *Vet. Parasitol.* 93, 147-152.

Charlier, J., Levecke, B., Devleeschauwer, J., Vercruyse, J., Hogeveen, H., 2012. The economic effects of whole-herd versus selective anthelmintic treatment strategies in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 95, 2977-2987.

Charlier, J., Verschave, S., Verschave, J., Forbes, A., Duchateau, L., 2013. Can easy-to-measure indicators predict production responses to anthelmintic treatment in dairy cows? In: *Proceeding WAAVP, Perth, Australia, 25–29 August 2013*, p. 96.

Chauvin, A., Quillet, J.M., Cartron, O., Renault, S., 2005. Gestions des strongyloses gastro-intestinales par méthode de type HACCP en élevage allaitant vendéen : bases épidémiologiques. *Bull. GTV* 29, 57-61.

Chauvin, A., ravinet, N., Chartier, C., 2012. Nouvelles approches du contrôle des strongyloses gastro-intestinales. *Point Vét.* 43, 14-21.

Claerebout, E., Hilderson, H., Meeus, P., De Marez, T., Behnke, J., Huntley, J., Vercruyse J., 1996. The effect of truncated infections with *Ostertagia ostertagi* on the development of acquired resistance in calves. *Vet. Parasitol.* 66, 225-239.

Claerebout, E., Hilderson, H., Shaw, D.J., Vercruyse, J., 1997. The presence of an early L4 population in relation to the acquired resistance of calves naturally infected with *Ostertagia ostertagi*. *Vet. Parasitol.* 68, 337-346.

- Claerebout, E., Vercruyse, J., Dorny, P., Demeulenaere, D., Dereu, A., 1998. The effect of different infection levels on acquired resistance to gastrointestinal nematodes in artificially infected cattle. *Vet. Parasitol.* 75, 153-167.
- Coles, G.C., Bauer, C., Borgsteede, F.H.M., Geerts, S., Klei, T.R., Taylor, M.A., Waller, P.J., 1992. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet. Parasitol.* 44, 35-44.
- Coles, G.C., 2002. Sustainable use of anthelmintics in grazing animals. *Vet. Rec.* 151, 165-169.
- Coles, G.C., Jackson, F., Pomroy, W.E., Prichard, R.K., van Samson-Himmelstjerna, G., Silvestre, A., Taylor, M.A., Vercruyse, J., 2006. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet. Parasitol.* 136, 167-185.
- David, G.P., 1997. Survey on lungworm in adult cattle. *Vet. Rec.* 27, 343-344.
- De Graef, J., Sarre, C., Mills, B.J., Mahabir, S., Casaert, S., De Wilde, N., Van Weyenberg, M., Geldhof, P., Marchiondo, A., Vercruyse, J., Meeus, P., Claerebout, E., 2012. Assessing resistance against macrocyclic lactones in gastro-intestinal nematodes in cattle using the faecal egg count reduction test and the controlled efficacy test. *Vet. Parasitol.* 189, 378-382.
- Easterbrook, P. J., Berlin, J. A., Gopalan, R., Matthews, D. R., 1991. Publication bias in clinical research. *Lancet*, 337, 867-72.
- Fetrow, J., Johnstone, C., Bartholomew, R., 1985. Production responses of lactating dairy cows and heifers given thiabendazole at parturition. *Am. J. Vet. Res.* 46, 48-52.
- Forbes, A.B., Huckle, C.A., Gibb, M.J., 2004. Impact of eprinomectin on grazing behaviour and performance in dairy cattle with sub-clinical gastro-intestinal nematode infections under continuous stocking management. *Vet. Parasitol.* 125, 353-364.
- Forbes, A.B., Vercruyse, J., Charlier, J., 2008. A survey of the exposure to *Ostertagia ostertagi* in dairy cow herds in Europe through the measurement of antibodies in milk samples from the bulk tank. *Vet. Parasitol.* 157, 100-107.
- Fox, M.T., Jacobs, D.E., Campling R.C., Pocknee, B.R., Clampitt, R., Hart, I.C., 1985. Effect of thiabendazole treatment on feed intake, digestibility and selected blood values in lactating dairy cows. *Vet. Rec.* 116, 257-260.
- Fox, M.T., Hutchinson, M., Riddle, A., Forbes, A.B., 2007. Epidemiology of subclinical dairy cow nematode infections on five farms in England in 2002 and a comparison with results from 1978 to 1979. *Vet. Parasitol.* 146, 294-301.

- Fréchette, J.L., Lamothe, P., 1981. Milk production effect of a morantel tartrate treatment at calving in dairy cows with subclinical parasitism. *Can. Vet. J.* 22, 252-254.
- Gasbarre, L.C., Leighton, E.A., Sonstegard, T., 2001. Role of the bovine immune system and genome in resistance to gastrointestinal nematodes. *Vet. Parasitol.* 98, 51-64.
- Geurden, T., Chartier, C., Frangipane di Regalbano, A., Traversa, D., von Samson-Himmelstjerna, G., Otranto, D., Chauvin, A., Demeler, J., Malard, M.A., Dantas-Torres, F., Fanke, J., Paolo Lia, R., Bartram, D., 2013. Anthelmintic resistance of cattle gastro-intestinal nematodes in 4 European countries. In: *Proceeding WAAVP, Perth, Australia, 25–29 August 2013*, p. 167.
- Gibb, M.J., Huckle, C.A. Forbes, A.B., 2005. Effects of sequential treatments with eprinomectin on performance and grazing behaviour in dairy cattle under daily-paddock stocking management. *Vet. Parasitol.* 133, 79-90.
- Greer, A.W., 2008. Trade-offs and benefits: implications of promoting a strong immunity to gastrointestinal parasites in sheep. *Parasite immunology* 30, 123-132.
- Gross, S.J., Ryan, W.G., Ploeger, H.W., 1999. Anthelmintic treatment of dairy cows and its effect on milk production. *Vet. Rec.* 144, 581-587.
- Guiot, A.L., Charlier, J., Pravieux, J.J., Courtay, B., Vercruyse, J., 2007. Relation entre la mesure d'anticorps anti-*Ostertagia* sur lait de mélange et les paramètres de production laitière en France. *Bull. GTV* 38, 75-79.
- Hawkins, J.A., 1993. Economic benefits of parasite control in cattle. *Vet. Parasitol.* 46, 159-173.
- Höglund, J., 2006. Targeted selective treatment of lungworm infection in an organic dairy herd in Sweden. *Vet. Parasitol.* 138, 318-327.
- Höglund, J., Morrison, D.A., Charlier, J., Dimander, S.O., 2009. Assessing the feasibility of targeted selective treatments for gastrointestinal nematodes in first-season grazing cattle based on mid-season daily weight gains. *Vet. Parasitol.* 164, 80-88.
- Höglund, J., Dahlströmb, F., Sollenberga, S., Hessle, A., 2013. Weight gain-based targeted selective treatments (TST) of gastrointestinal nematodes in first-season grazing cattle. *Vet. Parasitol.* 196, 358-365.
- Holzhauser, M., van Schaik, G., Saatkamp, H.W., Ploeger, H.W., 2011. Lungworm outbreaks in adult dairy cows: estimating economic losses and lessons to be learned. *Vet. Rec.* 169, 1-5.

- Kenyon, F., Greer, A.W., Coles, G.C., Cringoli, G., Papadopoulos, E., Cabaret, J., Berrag, B., Varady, M., van Wyk, J.A., Thomas, E., Vercruysse, J., Jackson, F., 2009. The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Vet. Parasitol.* 164, 3-11.
- Kloosterman, A., Ploeger, H.W., Pieke, E.J., Lam, T.J.G.M., Verhoeff, J., 1996. The value of bulk milk ELISA *Ostertagia* antibody titres as indicators of milk production response to anthelmintic treatment in the dry period. *Vet. Parasitol.* 64, 197-205.
- Larsen, J.W.A., Anderson, N., Vizard, A.L., 1999. The pathogenesis and control of diarrhea and breech soiling in adult Merino sheep. *Int. J. Parasitol.* 29, 893-902.
- Leignel, V., Silvestre, A., Humbert, J.F., Cabaret, J., 2010. Alternation of anthelmintic treatments: A molecular evaluation for benzimidazole resistance in nematodes. *Vet Parasitol* 172, 80-88.
- Mason, W.A., Pomroy, W.E., Lawrence, K.E., Scott, I., 2012. The effect of a repeated, four-weekly eprinomectin treatment on milk production in pasture-based, seasonally-calving dairy cattle. *Vet. Parasitol.* 189, 250-259.
- McArthur, M.J., Reinemeyer, C.R., 2014. Herding the U.S. cattle industry toward a paradigm shift in parasite control. *Vet. Parasitol.* (in press), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.12.021>
- McPherson, W.B., Gogolewski, R.P., Slacek, B., Familton, A.S., Gross, S.J., Maciel, A.E., Ryan, W.G., 2001. Effect of a peri-parturient eprinomectin treatment of dairy cows on milk production. *N. Z. Vet. J.* 49, 106-110.
- Michel, J.F., 1968. Faecal egg counts in infections of gastrointestinal nematodes in cows. *Vet. Rec.* 82, 132-133.
- Michel, J.F., Richards, M., Altman, J.F.B., Mulholland, J.R., Gould, C.M., Armour, J., 1982. Effect of anthelmintic treatment on the milk yield of dairy cows in England, Scotland and Wales. *Vet. Rec.* 111, 546-550.
- Nødtvedt, A., Dohoo, I., Sanchez, J., Conboy, G., DesCôteaux, L., Keefe, G., 2002. Increase in milk yield following eprinomectin treatment at calving in pastured dairy cattle. *Vet. Parasitol.* 105, 191-206.
- Ploeger, H.W., Schoenmaker, G.J.W., Kloosterman, A., Borgsteede, F.H.M., 1989. Effect of anthelmintic treatment of dairy cattle on milk production related to some parameters estimating nematode infection. *Vet. Parasitol.* 34, 239-253.

- Ploeger, H.W., Kloosterman, A., Bargeman, G., Wuijckhuise, L., Van Der Brink, R., 1990. Milk yield increase after anthelmintic treatment of dairy cattle related to some parameters estimating helminth infection. *Vet. Parasitol.* 35, 103-116.
- Reist, M., Medjitna, T.D.E., Braun, U., Pfister, K., 2002. Effect of a treatment with eprinomectin or thrichlorfon on the yield and quality of milk produced by multiparous dairy cows. *Vet. Rec.* 151, 377-380.
- Reist, M., Forbes, A.B., Bonfanti, M., Beretta, W., Pfister, K., 2011. Effect of eprinomectin treatment on milk yield and quality in dairy cows in South Tyrol, Italy. *Vet. Rec.* 168, 484.
- Sanchez, J., Dohoo, I., Nødtvedt, A., Keefe, G., Markham, F., Leslie, K., DesCôteaux, L., Campbell, J., 2002. A longitudinal study of gastrointestinal parasites in Canadian dairy farms. The value of an indirect *Ostertagia ostertagi* ELISA as a monitoring tool. *Vet. Parasitol.* 107, 209-226.
- Sanchez, J., Dohoo, I., Carrier, J., DesCôteaux, L., 2004. A meta-analysis of the milk-production response after anthelmintic treatment in naturally infected adult dairy cows. *Prev. Vet. Med.* 63, 237-256.
- Sanchez, J., Dohoo, I., Leslie, K., Keefe, G., Markham, F., Sithole, F., 2005. The use of an indirect *Ostertagia ostertagi* ELISA to predict milk production response after anthelmintic treatment in confined and semi-confined dairy herds. *Vet. Parasitol.* 130, 115-124.
- Sithole, F., Dohoo, I., Leslie, K., DesCôteaux, L., Godden, S., Campbell, J., Stryhn, H., Sanchez, J., 2005. Effect of eprinomectin treatment at calving on milk production in dairy herds with limited outdoor exposure. *J. Dairy Sci.* 88, 929-937.
- Slocombe, 1974. Abomasal nematodes in Cattle in Ontario. *Can. J. comp. Med.* 38, 18-21.
- Spence, S.A., Fraser, G.C., Chang, S., 1996. Responses in milk production to the control of gastrointestinal nematode and paramphistome parasites in dairy cattle. *Aust. Vet. J.* 74, 456-459.
- Stromberg, B.E., 1997. Environmental factors influencing transmission. *Vet. Parasitol.* 72, 247-264.
- Sutherland, I.A., Leathwick, D.M., 2011. Anthelmintic resistance in nematode parasites of cattle: a global issue? *Trends Parasitol.* 27, 176-180.
- Tharaldsen, J., Helle, O., 1989. The effect of periparturient treatment with fenbendazole on the milk production of cows. *Acta Vet. Scand.* 30, 247-252.
- van Wyk, J.A., 2001. Refugia – overlooked as perhaps the most important factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 68, 55-67.

van Wyk, J.A., Hoste, H., Kaplan, R.M., Besier, R.B., 2006. Targeted selective treatment for worm management – How do we sell rational programs to farmers? *Vet. Parasitol.* 139, 336-346.

Vanderstichel, R., Dohoo, I., Sanchez, J., Sithole, F., Keefe, G., Stryhn, H., 2013. Predicting the effect of anthelmintic treatment on milk production of dairy cattle in Canada using an *Ostertagia ostertagi* ELISA from individual milk samples. *Prev. Vet. Med.* 111, 63-75.

Vercruyse, J., Claerebout, E., 1997. Immunity development against *Ostertagia ostertagi* and other gastrointestinal nematodes in cattle. *Vet. Parasitol.* 72, 309-326.

Waller, P.J., 2006. From discovery to development: Current industry perspectives for the development of novel methods of helminth control in livestock. *Vet. Parasitol.* 139, 1-14.

Walsh, A., Younis, P.J., Morton, J.M., 1995. The effect of ivermectin treatment of late pregnant dairy cows in south-West Victoria on subsequent milk production and reproductive performance. *Aust. Vet. J.* 72, 201-207.

Williams, J.C., Knox, J.W., Baumann, B.A., Snider, T.G., Hoerner, T.J., 1981. Further studies on the efficacy of fenbendazole against inhibited larvae of *Ostertagia ostertagi*. *Vet. Rec.* 108, 228-230.

Williams, J.C., Knox, J.W., Marbury, K.S., Kimball, M.D., Scheide, S.W., Snider, T.G., David, M.U., 1984. Efficacy of fenbendazole against inhibited larvae of *Ostertagia ostertagi* in yearling cattle. *Am. J. Vet. Res.* 45, 1989-1993.

Williams, J.C., 1991. Efficacy of albendazole, levamisole and fenbendazole against gastrointestinal nematodes of cattle, with emphasis on inhibited early fourth stage *Ostertagia ostertagi* larvae. *Vet. Parasitol.* 40, 59-71.



## **Conclusion générale**

Pour lutter contre les strongles gastro-intestinaux, l'utilisation insuffisamment raisonnée et probablement trop intensive des traitements anthelminthiques n'est pas acceptable, notamment parce qu'elle favorise l'émergence de résistances aux molécules strongylicides et met donc en jeu la durabilité des méthodes de lutte.

Dans l'optique de rationaliser et optimiser les traitements contre les strongles gastro-intestinaux (SGI) chez les bovins laitiers, cette thèse visait à produire des connaissances pour l'élaboration de stratégies de traitement ciblé sélectif chez les bovins laitiers adultes, stratégie répondant au mieux à deux questions clé de la prescription raisonnée : « quand traiter ? » et « qui traiter ? ». Tout en limitant les pertes en lait induites par l'infestation, ces stratégies de traitement garantissent une pression de sélection faible sur les populations parasites, et permettent ainsi de prévenir, ou du moins de retarder, l'apparition des résistances aux anthelminthiques. Elles répondent aux attentes des éleveurs qui souhaitent contrôler l'usage des médicaments, et aux attentes des consommateurs qui demandent une limitation des intrants chimiques en élevage.

Pour atteindre cet objectif, la stratégie d'analyse a reposé sur les méthodes de l'épidémiologie quantitative. Deux essais cliniques contrôlés et randomisés ont été conduits sur le terrain. Ce dispositif d'étude a permis (i) l'évaluation de l'effet d'un traitement strongylicide sur la production laitière à deux saisons différentes (à la rentrée en stabulation et en cours de saison de pâturage), (ii) la recherche d'indicateurs caractérisant les vaches dont la production peut être améliorée après traitement anthelminthique. Nos résultats constituent une base de réflexion intéressante pour l'élaboration de stratégies de traitement ciblé sélectif. Les principales conclusions de nos travaux sont les suivantes.

Le traitement systématique de toutes les vaches est discutable, voire le plus souvent inapproprié si l'on tient compte de la nécessité de conserver des populations de parasites « refuge », non soumises à l'action anthelminthique. L'attitude courante consistant à traiter tout le troupeau par prudence, pour sécuriser la production laitière, en partant du principe qu'un traitement anthelminthique « ne peut pas faire de mal », ne devrait jamais être cautionnée. En effet, cette pratique induit de manière générale une forte pression de sélection sur les populations de parasites, et ne s'accompagne pas systématiquement du gain de production laitière post-traitement espéré :

- Dans des élevages bovins laitiers de l'ouest de la France pratiquant le pâturage des génisses et des vaches adultes, le traitement strongylicide des vaches 1,5 à 2 mois après la mise à l'herbe était même au contraire délétère pour la production laitière. Dans l'attente de pouvoir évaluer le caractère généralisable de cette observation isolée, il conviendrait de déconseiller les traitements contre les SGI à cette saison chez les bovins laitiers adultes.

- Dans ce même type d'élevage, l'effet du traitement strongylicide sur la production laitière était globalement positif mais très modéré lorsqu'il est administré la rentrée en stabulation. Dans ce contexte épidémiologique, les éleveurs qui choisissent de ne pas vermifuger leurs vaches adultes n'auraient donc pas à craindre des pertes de production laitière importantes. A cette saison, il a été confirmé que l'effet du traitement est variable d'un troupeau à un autre et d'un individu à un autre.

Si un éleveur souhaite traiter ses vaches adultes pour optimiser la production, il conviendrait donc de cibler le traitement à la période de rentrée en stabulation, et de sélectionner uniquement les individus dont la production peut être améliorée par le traitement. Cette sélection peut se faire selon des critères opérationnels, discriminant tout d'abord les troupeaux où le traitement peut avoir un intérêt, puis les individus dans ces troupeaux. A l'échelle troupeau tout d'abord, un temps de contact effectif avec les larves infestantes de SGI faible avant le premier vêlage, et un niveau d'anticorps anti-*Ostertagia* dans le lait de tank élevé peuvent être retenus comme les premiers indicateurs à prendre en compte ensemble pour évaluer l'intérêt d'un traitement anthelminthique sur les vaches adultes. A l'échelle individuelle ensuite, la parité, le niveau de production et le stade de lactation sont les seconds critères sur lesquels on peut se reposer pour sélectionner les vaches à traiter. Tous ces indicateurs sont directement accessibles à l'éleveur et faciles à utiliser ; un seul (le RDO lait de tank) exige un prélèvement et une analyse de laboratoire mais reste peu coûteux. Les marqueurs du parasitisme à l'échelle individuelle ne présentent pas d'intérêt pour sélectionner les vaches à traiter.

La détection des vaches à traiter sélectivement pourra être affinée. A l'échelle troupeau, il sera notamment nécessaire de consolider les seuils du RDO lait de tank (niveau d'anticorps anti-*Ostertagia*) et du TCE au delà desquels on estime qu'un traitement strongylicide des vaches adultes peut être intéressant pour optimiser la production laitière. A l'échelle individuelle, notre approche mériterait d'être complétée d'une évaluation plus fine de la valeur du TCE individuel pour choisir les vaches à traiter.

Pour réduire davantage l'utilisation des traitements anthelminthiques, les travaux visant à élaborer des stratégies de traitement ciblé sélectif chez les génisses de renouvellement devront être poursuivis. En contrôlant de la sorte l'infestation par les SGI chez les génisses, on peut réduire l'utilisation des anthelminthiques pour cette classe d'âge, mais on assure aussi une maximisation du TCE et donc une réduction du nombre de traitements des vaches adultes. Quelle que soit la classe d'âge, pour convaincre de la nécessité du traitement ciblé sélectif, il sera nécessaire d'objectiver, de quantifier puis de surveiller les résistances aux anthelminthiques. Puis, pour que ces pratiques de traitement soient effectivement appliquées sur le terrain, il faudra dépasser les nombreux freins à l'acceptation de ces nouvelles méthodes de contrôle des strongyloses gastro-intestinales. L'utilisation importante des anthelminthiques est encouragée par l'actuelle convergence d'intérêts entre les éleveurs, les

prescripteurs et délivreurs des antiparasitaires, et l'industrie pharmaceutique. Si cette convergence d'intérêts pousse et entretient le *statu quo*, elle n'est cependant viable et valable qu'à court terme. Il semble donc essentiel que le *statu quo* actuel soit bousculé par au moins un de ces 3 acteurs, en imposant une vision à plus long terme de durabilité des méthodes de lutte. En renforçant les collaborations entre parasitologues, vétérinaires praticiens, conseillers en élevage des organismes agricoles, et industrie, un discours commun, basé sur des preuves scientifiques, pourra être construit, sensibilisant les éleveurs aux risques de résistances, et mettant en exergue la nécessité et les possibilités de réduction des traitements.



## Liste des publications réalisées et prévues

### Articles dans périodiques à comité de lecture répertoriés dans BD internationales sur des programmes de l'UMR (ACL).

Ravinet, N., Bareille, N., Lehebel, A., Ponnau, A., Chartier, C., Chauvin, A., 2014. Change in milk production after treatment against gastrointestinal nematodes according to grazing history, parasitological and production-based indicators in adult dairy cows. *Vet. Parasitol.* 201, 95–109.

### Articles dans des revues avec comité de lecture non répertoriés dans BD internationales (ACLN).

Seegers, H., Bareille, N., Guatteo, R., Joly, A., Chauvin, A., Chartier, C., Nusinovici, S., Peroz, C., Roussel, P., Beaudeau, F., Ravinet, N., Relun, A., Taurel, A.F., Fourichon, C., 2013. Epidémiologie et leviers pour la maîtrise de la santé des troupeaux bovins laitiers : approche monographique pour sept maladies majeures. *INRA Productions Animales* 26, 157-176.

Chauvin, A., Ravinet, N., Chartier, C., 2012. Nouvelles approches du contrôle des strongyloses gastro-intestinales. *Le Point Vétérinaire - Numéro spécial Parasitologie interne des ruminants* 43, 14-21.

### Communications par affiche dans un congrès international ou national (AFF).

Ravinet, N., Lehébel, A., Chartier, C., Bareille, N., Chauvin, A., 2013. Towards targeted selective treatment for gastrointestinal nematodes in pastured dairy cattle: role of herd indicators and individual indicators. In, 7. Novel Approaches to the Control of Helminth in Livestock, Toulouse, France, 10 p.

Ravinet, N., Chauvin, A., Lehébel, A., Chartier, C., Bareille, N., 2012. Identification des catégories de vaches laitières ayant un gain de production laitière après traitement vis-à-vis des strongles gastro-intestinaux. In, 19. Rencontres Recherches Ruminants (RRR), Paris, France, 140.

### Communications orales sans actes dans un congrès international ou national (COM).

Chartier, C., Le Corre, A., Ravinet, N., Chauvin, A., 2013. Nematode parasites from the abomasa of adult dairy cows in France: an abattoir survey. In, 24. International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP), Perth, Australia.

Ravinet, N., Lehébel, A., Chartier, C., Chauvin, A., Bareille, N., 2013. Animal based indicators for the implementation of a selective usage of anthelmintics in dairy cattle. In, 64. Annual Meeting of the European Association for Animal Production (EAAP), Nantes, France, 220.

Ravinet, N., Lehébel, A., Madouasse, A., Lopez, C., Chartier, C., Bareille, N., Chauvin, A., 2013. Selective treatment against gastrointestinal nematodes in dairy cows: towards an identification of a cow profile with improved milk production after treatment. In, European Buiatrics Forum (EBF), Marseille, France.

Ravinet, N., Lehébel, A., Ponnau, A., Chartier, C., Bareille, N., Chauvin, A., 2013. Different exposure indicators to pasture-borne nematodes as tools for selective anthelmintic treatment in adult dairy cattle. In, 24. International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP), Perth, Australia.

Ravinet, N., Ponnau, A., Lehébel, A., Chartier, C., Bareille, N., Chauvin, A., 2013. Identification des vaches ayant un gain de production laitière suite à un traitement contre les strongles gastro-intestinaux. In, Journée UMT Santé, Nantes, France.

Ravinet, N., Vermesse, R., Chauvin, A., 2013. Development of a simple model for the control of gastrointestinal strongylosis in cattle herds. In, 64. Annual Meeting of the European Association for Animal Production (EAAP), Nantes, France, 613.

Ravinet, N., Ponnau, A., Lehébel, A., Chauvin, A., Chartier, C., Bareille, N., 2012. Improving sustainability of the control of gastrointestinal worms in dairy herds by targeting treatments. In, Proceeding workshop in Animal Health Economics, Foulum, Denmark.

**Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international (INV).**

Ravinet, N., Lehébel, A., Madouasse, A., Lopez, C., Chartier, C., Bareille, N., Chauvin, A., 2014. Sensibilité/spécificité des différents indicateurs/examens complémentaires pour le traitement sélectif antiparasitaire des vaches en lactation. In, Journées Nationales des GTV, Reims, France.

Alzieu, J.P., Ravinet, N., Chauvin, A., 2013. Utilisation raisonnée, raisonnable et éclairée des outils diagnostiques dans la démarche d'appréciation du risque parasitaire chez les bovins. In, Journées Nationales des Groupements Techniques Vétérinaires (JNGTV), Nantes, France, 461-472.

Ravinet, N., Ponnau, A., Lehébel, A., Chartier, C., Bareille, N., Chauvin, A., 2013. Vermifugation des vaches laitières : impact sur la production et les paramètres d'objectivation du risque parasitaire. In, Journées Nationales des Groupements Techniques Vétérinaires (JNGTV), Nantes, France, 497-503.



# Thèse de Doctorat

Nadine RAVINET

## Développement de stratégies de maîtrise des strongyloses gastro-intestinales des vaches laitières rationalisant les traitements anthelminthiques

### Development of gastrointestinal strongylosis control strategies in adult dairy cattle rationalizing anthelmintic treatments

#### Résumé

Les traitements anthelminthiques visant à maîtriser l'impact des strongles gastro-intestinaux (SGI) sur la production laitière (PL) des bovins doivent être rationalisés afin préserver durablement leur efficacité. L'objectif de cette thèse était de produire des connaissances servant de base à l'élaboration de stratégies de traitement ciblé sélectif des vaches adultes. Ces stratégies répondent à deux questions clé de la prescription raisonnée, « qui traiter ? » (traitement sélectif) et « quand traiter ? » (traitement ciblé).

Ces travaux ont été menés dans des troupeaux bovins laitiers de l'ouest de la France, pratiquant le pâturage des vaches. Une première partie s'est intéressée à l'effet sur la PL d'un traitement strongylicide d'automne, administré à la rentrée en stabulation, et à l'identification des indicateurs, individuels et de troupeau, associés à la réponse en lait post-traitement. Puis, dans une deuxième partie, une évaluation de la sensibilité, de la spécificité et des valeurs prédictives des combinaisons d'indicateurs utilisables pour choisir les vaches à traiter à la rentrée en stabulation a été entreprise. L'effet du traitement sur la PL à l'automne était globalement positif, mais modéré, et il était variable d'un troupeau à un autre et d'un individu à un autre. Dans le contexte de cette étude, pour sélectionner les vaches pouvant bénéficier du traitement, des indicateurs opérationnels et spécifiques, discriminant tout d'abord les troupeaux où le traitement peut avoir un intérêt, puis les individus dans ces troupeaux, ont été identifiés. Notamment, à l'échelle troupeau, le temps de contact effectif des génisses avec les larves infestantes de SGI avant le 1er vêlage (TCE) et le RDO lait de tank sont apparus comme deux indicateurs à prendre en compte simultanément pour mieux cibler les troupeaux dans lesquels le traitement peut avoir un intérêt. Enfin, dans une troisième étude, l'effet sur la PL d'un traitement strongylicide de printemps, administré 1,5 à 2 mois après la mise à l'herbe, a été étudié. A cette saison, l'effet du traitement était négatif et marqué. Il conviendrait donc de déconseiller les traitements contre les SGI à cette saison chez les bovins laitiers adultes.

Les résultats de cette thèse montrent que les traitements systématiques visant à sécuriser la production laitière ne sont pas appropriés. Une rationalisation de l'utilisation des anthelminthiques, à l'aide d'indicateurs simples d'emploi, est possible chez les vaches laitières ; elle permet de plus de conserver des populations refuges de parasites, retardant ainsi l'apparition des résistances aux molécules strongylicides.

#### Mots clés

Bovin, parasite, strongles gastro-intestinaux, production laitière, anthelminthique, stratégie de maîtrise, traitement ciblé sélectif, pâturage

#### Abstract

In adult dairy cows, the anthelmintic treatments used to control the negative impact of gastrointestinal nematodes (GIN) on milk production (MP) must be rationalized, in order to preserve their long-term efficacy. The aim of this PhD thesis was to generate knowledge underlying the development of targeted selective treatment strategies. These strategies address the two key questions "which cows have to be treated?" (selective treatment) and "when do we have to treat?" (targeted treatment).

This work was conducted in pasturing dairy herds, in the North-West of France. First of all, the effect on MP of a fall anthelmintic treatment, applied at housing, has been investigated, and individual and herd-level indicators associated with the post-treatment MP response were identified. Then the sensitivity, specificity and predictive values of the combinations of indicators usable to select the cows that would benefit from treatment at housing were assessed. The effect of anthelmintic treatment administered at housing was positive but slight, and was variable at herd and cow levels. In the context of this study, in order to determine which cows should be treated, operational and specific indicators have been identified, which discriminate on the one hand the herds where the treatment could be profitable and on the other hand the cows within such herds. Particularly, to better target these herds, i) the time of effective contact with GIN larve before the first calving (TEC), and ii) the anti-*Ostertagia* antibody level in the bulk tank milk turned out to be two indicators to be considered simultaneously. Finally, the effect on MP of a spring anthelmintic treatment, applied 1.5 to 2 months after turn out, has been studied. During this season, anthelmintic treatment had a marked detrimental effect on MP. Treatment for GIN at the beginning of the grazing season should therefore be discouraged in adult dairy cattle.

The results of this work show that whole herd blanket anthelmintic treatments for securing MP are not appropriate. A rationalization is possible in adult dairy cattle, with easy-to-use indicators, preserving refugia parasite populations and thus delaying the emergence of anthelmintic resistance.

#### Key Words

Cattle, parasite, gastro-intestinal nematodes, milk production, anthelmintics, control strategies, targeted selective treatment, pasture