



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 010

**DONNÉES D'ACCÉLÉROMÉTRIE ET PERFORMANCES
LAITIÈRES DE VACHES ATTEINTES DE MAMMITES
CLINIQUES AVEC OU SANS ANTI-INFLAMMATOIRE**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 23 mai 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

MAISON Jean-Baptiste

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 010

**DONNÉES D'ACCÉLÉROMÉTRIE ET PERFORMANCES
LAITIÈRES DE VACHES ATTEINTES DE MAMMITES
CLINIQUES AVEC OU SANS ANTI-INFLAMMATOIRE**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 23 mai 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

MAISON Jean-Baptiste

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (29/08/2024)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Professeur
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BLONDEL	Margaux	Maître de conférences
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Mme	BRASSARD	Colline	Maître de conférences (stagiaire)
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Mme	CANNON	Leah	Maître de conférences (stagiaire)
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHANOIT	Guillaume	Professeur
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benoit	Maître de conférences
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JEANNIN	Anne	Inspecteur en santé publique vétérinaire
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargée d'enseignement contractuelle
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Professeur
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur

Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
M.	RACHED	Antoine	Maitre de conférences
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGENTET	Delphine	Professeur
Mme	STORCK	Fanny	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

À madame le Professeur Jeanne-Marie BONNET-GARIN

Professeur émérite en Physiologie, de VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,

Hommages respectueux.

À madame le Docteur Dorothée LEDOUX

*Maître de conférences en Zootechnie, Bien-Être Animal et Médecine des Troupeaux, de
VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon*

Pour avoir dirigé cette thèse avec bienveillance et gentillesse,

Mais aussi, et surtout, pour tout le reste,

Éternelle reconnaissance.

À madame le Professeur Claire BECKER

*Professeur en Pathologie du Bétail et Médecine des Troupeaux, de VetAgro Sup, Campus
Vétérinaire de Lyon*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter ce rôle de second assesseur,

Très sincère gratitude.

À madame le Professeur Alice DE BOYER DES ROCHES

Professeur en Zootechnie et Bien-Être Animal, de VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon

Pour l'intérêt que vous avez accordé à mon travail,

Profond respect.

Table des matières

Liste des annexes	17
Liste des figures.....	19
Liste des tableaux.....	21
Liste des abréviations	23
INTRODUCTION.....	27
PARTIE 1 : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE	31
PRÉAMBULE.....	31
I. RÉPONSE DE LA MAMELLE LORS D'UNE MAMMITE CLINIQUE.....	33
1. Étiologies des mammites	33
a. Mammites d'origine naturelle.....	33
(1) Mammites d'origine bactérienne	33
(2) Mammites d'origine mycosique	35
(3) Mammites d'origine non infectieuse.....	35
b. Mammites d'origine expérimentale.....	35
(1) Induction par des bactéries vivantes.....	44
(2) Induction par des endotoxines bactériennes	45
(a) Lipopolysaccharide	45
(b) Acide lipotéchoïque	49
BILAN I.1	50
2. Processus physiopathologiques au sein de la mamelle souffrant d'une mammite clinique.....	50
a. Production normale du lait	50
(1) Organisation d'un acinus mammaire sain	50
(2) Mécanismes de formation du lait au sein d'un acinus sain	51
b. Réponse inflammatoire lors d'une mammite clinique	51
(1) Phase aiguë lors d'une mammite clinique	52
(a) Contamination de l'agent pathogène	52
(b) Reconnaissance de l'agent pathogène	52

(c)	Coordination et conséquences de la réponse inflammatoire	53
(i)	Apparition de signes cliniques locaux	53
(ii)	Attraction des leucocytes sur le site infecté.....	53
(iii)	Altération de la barrière sang-lait	54
1.	Par les agents pathogènes.....	54
2.	Par les cytokines pro-inflammatoires.....	54
3.	Par les leucocytes	54
(2)	Phase chronique lors d'une mammite initialement clinique	55
	BILAN I.2	56
3.	Modification des paramètres de production lors d'une mammite clinique.....	57
a.	Paramètre quantitatif : production laitière.....	57
(1)	Origines de la diminution de la production laitière	57
(2)	Lors de mammites naturelles	58
(3)	Lors de mammites induites expérimentalement	63
b.	Paramètres qualitatifs : CCS, matières utiles et autres molécules	64
(1)	Origines des modifications de la composition du lait	64
(2)	Modifications des CCS du lait	64
(a)	Lors de mammites naturelles	64
(b)	Lors de mammites induites expérimentalement	64
(3)	Modifications des quantités de matières utiles du lait et de l'index de lipolyse.....	72
(4)	Modifications biochimiques et électrolytiques	73
	BILAN I.3	74
II.	RÉPONSE DE LA VACHE LAITIÈRE LORS D'UNE MAMMITE CLINIQUE	75
1.	Signes cliniques, modifications comportementales et posturales lors d'une mammite clinique	75
a.	Signes cliniques systémiques non comportementaux lors d'une mammite clinique	75
(1)	Cas général	75
(2)	Cas des mammites « collibacillaires »	75
b.	Modifications comportementales et posturales lors d'une mammite clinique : « sickness behavior »	76
(1)	Étude des comportements naturels et des activités hors contexte de maladie	76

(a)	Classification des comportements naturels et des activités	76
(b)	Budget-temps et comportements prioritaires des vaches laitières en stabulation libre.....	76
(2)	Étude des modifications comportementales et posturales dans un contexte de mammite clinique.....	77
(a)	Intérêts des indicateurs comportementaux et posturaux dans le diagnostic de maladies chez les vaches laitières.....	77
(b)	Définition du « sickness behavior ».....	78
(c)	Description du « sickness behavior » lors d'une mammite clinique	78
(i)	Comportements liés à la nourriture.....	78
(ii)	Postures.....	79
(iii)	Périodes d'inactivité.....	79
(iv)	Activités physiques	80
	BILAN II.1	97
2.	Processus physiopathologiques à l'origine des signes systémiques.....	98
a.	Passage d'une inflammation locale à systémique	98
(1)	Passage des endotoxines dans la circulation générale.....	98
(a)	Voie paracellulaire	99
(b)	Voie transcellulaire	99
(2)	Devenir des endotoxines dans la circulation générale.....	99
(a)	Dans la circulation lymphatique	99
(b)	Dans la circulation sanguine.....	99
(i)	Voie des lipoprotéines : neutralisation et excrétion des endotoxines ...	100
(ii)	Voie des macrophages : propagation de l'inflammation	100
(3)	Rôle de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (HHS).....	101
(4)	Actions sur le Système Nerveux Central (SNC).....	101
b.	Physiopathologie des principaux signes cliniques expliquant des modifications comportementales et posturales.....	102
(1)	Fièvre	102
(a)	Facteur pyrogène exogène : exemple du LPS.....	102
(b)	Facteurs pyrogènes endogènes : les médiateurs de l'inflammation.....	102
(2)	Désordres métaboliques	102
c.	Physiopathologie du « sickness behavior ».....	102

(1)	Transmission des signaux inflammatoires périphériques au SNC	103
(2)	Production locale de cytokines dans le cerveau	103
(3)	Effets des cytokines sur le cerveau.....	103
	BILAN II.2	105
3.	Détection automatisée des modifications comportementales et posturales lors d'une mammite clinique par accélérométrie	107
a.	Méthodes de détection des modifications comportementales et posturales pour le diagnostic de maladies chez les vaches laitières	107
(1)	Méthodes non automatisées	107
(2)	Méthodes automatisées : intérêts dans l'élevage de précision	107
(a)	Définition et avantages de l'élevage de précision	107
(b)	Détection isolée des modifications comportementales et posturales...	107
(c)	Mise en relation des données comportementales et posturales avec d'autres types de données	108
b.	Les accéléromètres triaxiaux.....	109
(1)	Définition et principe de fonctionnement.....	109
(a)	Définition	109
(b)	Principe de fonctionnement.....	109
(c)	Performances de détection	110
	BILAN II.3	111
III.	UTILISATION ET EFFICACITÉ DES AINS ET DU KÉTOPROFÈNE DANS LE TRAITEMENT DES MAMMITES	112
1.	Recommandations générales de traitement des mammites.....	112
a.	Traitements antibiotiques	112
b.	Traitements de soutien : AINS et autres	113
	BILAN III.1	114
2.	Indications, pharmacodynamie et pharmacocinétique du kétoprofène chez la vache laitière.....	115
a.	Indications, posologie et temps d'attente	115
b.	Pharmacodynamie, modes d'actions des AINS et spécificités du kétoprofène. 116	
(1)	Modes d'action liés à l'inhibition de la cascade inflammatoire	116
(a)	Inhibition des cyclo-oxygénases (COX)	116
(b)	Inhibition de la lipoxigénase (LOX)	118
(2)	Modes d'action non liés à l'inhibition de la cascade inflammatoire	119

(a)	Inhibition des adhésions cellulaires	119
(b)	Modulation des facteurs de transcription pro-inflammatoires.....	119
(c)	Autres modes d'action du kétoprofène	119
c.	Pharmacocinétique du kétoprofène chez la vache laitière	120
(1)	Absorption, biodisponibilité et distribution	120
(2)	Métabolisme et excrétion	121
	BILAN III.2	121
3.	Bénéfices de l'utilisation des AINS lors d'une mammite clinique	123
a.	Sur la mamelle inflammée (mammite naturelle ou expérimentale)	123
(1)	Effets in vitro sur les cellules épithéliales mammaires.....	123
(a)	Effets sur la viabilité des cellules épithéliales mammaires	124
(b)	Effets sur l'impédance (capacité) des cellules épithéliales mammaires 124	
(c)	Effets sur la Résistance Électrique TransEpithéliale (TEER) de la barrière.....	124
(d)	Effets sur la production en ARNm et en protéines de l'inflammation ...	125
(2)	Effets in vivo lors d'une administration intra-mammaire.....	125
(a)	Effets sur la production en ARNm, sur les protéines de l'inflammation du lait et sur la barrière sang-lait	125
(b)	Effets sur les CCS.....	126
(c)	Effets sur la quantité de lait produite.....	131
(d)	Effets sur les signes cliniques locaux	131
(3)	Effets in vivo lors d'une administration parentérale ou orale	131
(a)	Effet sur les CCS	131
(b)	Effet sur la quantité de lait produite	131
b.	Sur l'organisme souffrant de mammite clinique (mammite naturelle ou expérimentale)	132
(1)	Par voie parentérale	132
(2)	Par voie orale.....	132
(3)	Par voie intra-mammaire.....	133
	BILAN III.3	133

PARTIE 2 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	137
I. MATÉRIEL ET MÉTHODES	138
1. Déclarations éthiques.....	138
2. Animaux et conditions d'élevage	139
3. Procédure d'induction de l'inflammation mammaire	140
4. Schéma expérimental.....	142
a. Périodes de manipulation, d'observation et répartition des groupes et séries d'expérimentation.....	142
b. Validation du modèle d'inflammation mammaire.....	143
c. Collecte des données de production laitière	144
d. Collecte des données d'activité et de posture	147
5. Variables étudiées et analyses statistiques.....	151
a. Variables étudiées pour les données de production	151
b. Analyse des variables de production	153
c. Variables étudiées pour les données d'activité et de posture.....	154
d. Analyse des données d'activité et de posture	155
(1) Activités et postures journalières	155
II. RÉSULTATS	156
1. Résultats des paramètres de production laitière.....	157
a. Quantité de lait produite lors des traites du soir	157
(1) Effet du temps	157
(2) Effet du traitement	158
b. Quantité de lait produite lors des traites du matin	158
(1) Effet du temps	158
(2) Effet du traitement	159
c. Comptages en Cellules Somatiques	159
(1) Effet du temps	159
(2) Effet du traitement	161
2. Résultats des paramètres d'activité et de posture	162
a. Activités et postures journalières.....	162
(1) Ingestion	162
(a) Effet du temps	162
(b) Effet du traitement	165

(2)	Rumination	166
(a)	Effet du temps	166
(b)	Effet du traitement	168
(3)	Sans activité.....	168
(a)	Effet du temps	168
(b)	Effet du traitement	172
(4)	Posture debout	172
(a)	Effet du temps	172
(b)	Effet du traitement	175
b.	Activités et postures horaires	175
(1)	Ingestion	175
(a)	Effet du temps	175
(b)	Effet du traitement	178
(2)	Rumination	179
(a)	Effet du temps	179
(b)	Effet du traitement	182
(3)	Sans activité.....	183
(a)	Effet du temps	183
(b)	Effet du traitement	186
(4)	Posture debout	187
(a)	Effet du temps	187
(b)	Effet du traitement	190
	BILAN DES RÉSULTATS OBTENUS SUR LES PARAMÈTRES DE PRODUCTION	191
	BILAN DES RÉSULTATS OBTENUS SUR LES PARAMÈTRES D'ACTIVITÉ ET POSTURE JOURNALIERS ET HORAIRES.....	192
III.	DISCUSSION.....	193
	CONCLUSION.....	205
	Bibliographie.....	207
	Annexes	221

Liste des annexes

Annexe 1 : Résultats des tests de validité d'algorithmes d'accéléromètres pour la détection de paramètres comportementaux liés à la nourriture.	221
Annexe 2 : Résultats des tests de validité d'algorithmes d'accéléromètres pour la détection de paramètres comportementaux d'activité physique et de modifications de posture.	223
Annexe 3 : Graphiques présentant l'évolution de la cortisolémie (A), du cortisol dans le lait (B), du CCS (C), de la température rectale (D), de la fréquence cardiaque (E), de la fréquence respiratoire (F), de la fréquence de contraction ruminale (G) lors des 24 heures précédant et 48 heures suivant un challenge inflammatoire mammaire (inoculation de 25 µg de LPS dans un quartier sain).	225
Annexe 4 : Numéro de travail, référence du collier Medria, date du challenge, série du challenge et traitement reçu lors du challenge inflammatoire intra-mammaire.	226
Annexe 5 : Scripts encodés et résultats numériques et graphiques sur le logiciel R pour l'analyse statistique des effets du challenge inflammatoire mammaire sur la quantité de lait produite lors des traites du matin.	227
Annexe 6 : Scripts encodés et résultats numériques et graphiques sur le logiciel R pour l'analyse statistique des effets du challenge inflammatoire mammaire sur la quantité de lait produite lors des traites du soir.	234
Annexe 7 : Scripts encodés et résultats numériques et graphiques sur le logiciel R pour l'analyse statistique des effets du challenge inflammatoire mammaire sur les CCS lors des traites du matin et du soir.	240
Annexe 8 : résultats des modèles linéaires mixtes des variables explicatives de production laitière (quantité de lait produite le matin et le soir, CCS).	247
Annexe 9 : Scripts encodés des tests non paramétriques de Friedman et tableau résumant les résultats des tests non paramétriques de Friedman pour l'analyse statistique des variables d'activités et de postures journalières sur le logiciel R.	248
Annexe 10 : Scripts encodés (en bleu foncé) et résultats (en noir) des tests de Wilcoxon des données appariées par comparaisons multiples deux à deux pour l'analyse statistique des variables journalières d'ingestion (1.), de rumination (2.), sans activité (3.), de posture debout (4.) sur le logiciel R.	249
Annexe 11 : Scripts encodés et résultats des tests non paramétriques de Wilcoxon pour échantillons indépendants pour l'analyse statistique des variables journalières d'ingestion, de rumination, sans activité, de posture debout sur le logiciel R.	262
Annexe 12 : Scripts des tests non paramétriques de Friedman et de Wilcoxon des données appariées par comparaisons multiples deux à deux pour l'analyse statistique des variables horaires d'ingestion, de rumination, sans activité, de posture debout sur le logiciel R.	263
Annexe 13 : Scripts encodés et résultats des tests non paramétriques de Wilcoxon pour échantillons indépendants pour l'analyse statistique des variables horaires d'ingestion, de rumination, sans activité, de posture debout sur le logiciel R.	264

Liste des figures

Figure 1 : Localisation des acini mammaires au sein d'un quartier sain de vache et représentation schématique de la barrière sang-lait d'un acinus mammaire.....	51
Figure 2 : Mise en place de l'inflammation et altération de la barrière sang-lait lors de la phase aiguë d'une mammite clinique.	55
Figure 3 : Origines des pertes de production et des modifications de la composition du lait lors d'une mammite clinique.....	73
Figure 4 : Passage d'une inflammation mammaire locale à une inflammation systémique : mécanismes simplifiés de l'endotoxémie.	101
Figure 5 : Origines des modifications comportementales lors d'une endotoxémie.....	105
Figure 6 : Proposition de protocole de traitement sélectif des mammites cliniques.	113
Figure 7 : Mécanismes d'action et effets du kétoprofène sur la cascade inflammatoire.	118
Figure 8 : Organisation du parc accueillant les bovins inclus dans l'étude avec positionnement des (c) caméras, de la (b) brosse automatique, des (s) minéraux à lécher et de l'abreuvoir.	140
Figure 9 : photographie des deux quartiers arrière d'une vache laitière (le droit (flèche rouge) a reçu 25µg de LPS à J0 et a montré des signes d'inflammation locale ; le gauche n'a rien reçu).	144
Figure 10 : Calendrier de récolte des données de production et d'activité	145
Figure 11 : Photographie d'une vache laitière Prim'Holstein, équipée d'un collier Médria (capteur Axel, Medria/ITK, Châteaubourg, France), entouré en rouge sur l'image.	147
Figure 12 : Capture d'écran du tableau Microsoft Excel comprenant les données d'accélérométrie (ingestion, rumination, sans activité, debout) acquises par le collier Médria (AX009UZ), concernant la vache de race Prim'Holstein de numéro de travail 6601, pour une période d'acquisition allant du 06/02/2019-08 :00 au 06/02/2019-09 :00.	149
Figure 13 : Moyenne des productions laitières des traites du matin et du soir en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire) et du traitement reçu ..	157
Figure 14 : Moyenne des logarithmes décimaux des traites du matin et du soir en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire) et du traitement reçu..	160
Figure 15 : Temps moyen journalier passé à ingérer (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire) et du traitement reçu	163
Figure 16 : Temps moyen journalier passé à ruminer (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire) et du traitement reçu	166
Figure 17 : Temps moyen journalier passé sans activité (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire) et du traitement reçu	170
Figure 18 : Temps moyen journalier passé debout (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire) et du traitement reçu	173

Figure 19 : Temps moyen horaire passé à ingérer (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire (graphique A)) et du traitement reçu (graphique B).....	176
Figure 20 : Temps moyen horaire passé à ruminer (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire (graphique A)) et du traitement reçu (graphique B)	180
Figure 21 : Temps moyen horaire passé sans activité détectée (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire (graphique A)) et du traitement reçu (graphique B)	184
Figure 22 : Temps moyen horaire passé en posture debout (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire (graphique A)) et du traitement reçu (graphique B)	188

Certaines figures de cette thèse ont été créées avec BioRender.com. Elles sont utilisées conformément aux conditions de la licence académique de BioRender. Ces illustrations ne sont couvertes par aucune autre licence (notamment *Creative Commons*) et ne peuvent être réutilisées, reproduites ou modifiées sans autorisation préalable.

Liste des tableaux

Tableau I : Classement des agents pathogènes bactériens les plus fréquemment identifiés lors de mammites.....	33
Tableau II : Tableau résumant les objectifs, les durées d'observation, les logements et les traitements utilisés lors des principales études portant sur des mammites naturelles.....	34
Tableau III : Tableau de synthèse de la nature et la dose des agents inducteurs d'inflammation mammaire, des objectifs, des durées d'observation, des logements et des traitements utilisés lors des principales études portant sur des mammites induites expérimentalement.....	36
Tableau IV : Tableau de synthèse des types et doses d'endotoxines utilisés, de la sévérité des mammites induites, des durées d'observation, des logements et des traitements utilisés lors des principales études portant sur des mammites induites expérimentalement.....	46
Tableau V : Tableau de synthèse des modifications de la quantité de lait produite lors d'une mammite clinique naturelle ou induite expérimentalement.	59
Tableau VI : Tableau de synthèse des modifications des Comptages Cellulaires Somatiques (CCS) lors d'une mammite clinique naturelle ou induite expérimentalement. ...	65
Tableau VII : Tableau résumant les évolutions des comportements, activités et postures de vaches laitières lors des principales études portant sur des mammites cliniques naturelles ou expérimentales.....	81
Tableau VIII : Origines et effets des principales cytokines pro-inflammatoires.....	104
Tableau IX : Classification des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) disponibles pour les bovins en fonction de la sélectivité pour COX-1 ou COX-2 (d'après Ferran, Bousquet-mélou (2014)).	117
Tableau X : Paramètres pharmacocinétiques du kétoprofène chez la vache laitière en fonction de la voie d'administration.	120
Tableau XI : Tableau résumant les effets de différents AINS sur la quantité de lait produite, les CCS, les activités et les postures lors de mammites induites expérimentalement.....	127
Tableau XII : Description et rythme d'acquisition des paramètres relatifs aux données de production laitière.....	146
Tableau XIII : Performances de l'algorithme du capteur Axel Medria (capteur Axel, ITK/Medria, Châteaubourg, France) mesurées lors d'observations menées en bâtiment....	147
Tableau XIV : Périodes d'enregistrement et d'analyse des données d'activité	148
Tableau XV : Informations renvoyées toutes les cinq minutes pendant toute la période d'acquisition par les colliers d'accélérométrie Médria	150
Tableau XVI : Variables issues des mesures des paramètres de production, d'activités et de posture ou issues de la transformation mathématique de ces données sur le logiciel R.	152

Tableau XVII : Variables explicatives appliquées aux modèles linéaires mixtes utilisés pour les variables des données de production.	154
Tableau XVIII : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) de la quantité de lait observée à chaque traite du matin et du soir en fonction du statut (J-5 à J7)	158
Tableau XIX : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) des log10 des CCS lors des traites du matin et du soir en fonction du statut (J-2 à J7)	161
Tableau XX : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps journalier passé à ingérer en fonction du statut (de J-5 à J7)	164
Tableau XXI : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps journalier passé à ruminer en fonction du statut (de J-5 à J7)	167
Tableau XXII : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps journalier passé sans activité détectée en fonction du statut (de J-5 à J7).....	171
Tableau XXIII : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps journalier passé debout en fonction du statut (de J-5 à J7)	174
Tableau XXIV : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps horaire passé à ingérer en fonction du statut (de H-24 à H23).....	177
Tableau XXV : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps horaire passé à ruminer en fonction du statut (de H-24 à H23).....	181
Tableau XXVI : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps horaire passé sans activité en fonction du statut (de H-24 à H23)	185
Tableau XXVII : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps horaire passé en posture debout en fonction du statut (de H-24 à H23)	189

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, de l'Environnement et du Travail

apoA-1 : Alipoprotéine A-1

B_{absolue} : Biodisponibilité absolue

BSA : *Bovine Serum Albumine* = Albumine de Sérum Bovin

CEMEA : Comité d'Ethique en Matière d'Expérimentation Animale Auvergne

CCS : Comptage des Cellules Somatiques

cf : *confer*

CFU : *Colony Forming Unit* = Unité Formant Colonie

Cl : Clairance

Cl⁻ : ion chlorure

COX : Cyclo-OXYgénase

CRP : *C-Reactiv Protein* = Protéine C-Réactive

E. coli : *Escherichia coli*

ES : Erreur Standard

FC : Fréquence Cardiaque

FR : Fréquence Respiratoire

GISA : Gestion Intégrée de la Santé Animale

HCO₃⁻ : ion bicarbonate

HDL : *High Density Lipoprotein*

HHS : Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien

Hp : Haptoglobine

IgA : ImmunoGlobuline A

IgG : ImmunoGlobuline G

IgM : ImmunoGlobuline M

IL : Interleukine

IM : IntraMusculaire

IMM : IntraMaMmaire

INRAE : Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement

iCa⁺ : Calcium ionisé

iNOS : *inductible Nitric Oxide Synthase* = Oxyde Nitrique Synthase inductible

IV : IntraVeineux

K⁺ : ion potassium

LBP : *Lipopolysaccharide Binding Protein* = protéine de liaison au lipopolysaccharide

LDH : Lactate Déshydrogénase

LOX : LipOXYgénase

LPS : LipoPolySaccharide

LTA : Acide LipoTéchoïque

MS : Matière Sèche

Na⁺ : ion sodium

NAGase : N-Acétyle-β-Glucosaminidase

NF-κB : Nuclear Factor kappa B = Facteur Nucléaire kappa B

NO : *Nitric Oxide* = Monoxyde d'Azote

PAMP : *Pathogen Associated Molecular Pattern*

PC : Post-Challenge

PGD₂ / PGE₂ / PGF_{2α} : ProstaGlandine D₂ / E₂ / F_{2α}

PGI₂ : Prostacycline

PNN : PolyNucléaire Neutrophile

PO : *Per Os*

PRR : *Pattern Recognition Receptor*

PT : Post-Traitement

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RFID : Radio Frequency Identification = Identification par RadioFréquence

ROS : *Reactive Oxygen Species* = Dérivés Réactifs de l'Oxygène

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

SAA : Sérum Amyloïde A

SC : Sous-Cutané

SNC : Système Nerveux Central

TB : Taux Butyreux

TEER : *TransEpithelial Electric Resistance* = Résistance Électrique TransÉpithéliales

t_{\max} : temps d'atteinte de la concentration maximale

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor alpha* = Facteur de Nécrose Tumorale alpha

TP : Taux Protéique

TLR : *Toll-Like-Receptor*

$t_{1/2}$: *temps de demie-vie d'élimination*

UTC : *Coordinated Universal Time* ou Temps Universel Coordonné

Vache AINS : vache ayant reçu du kétoprofène par voie intramusculaire.

Vache PHY : vache ayant reçu du sérum physiologique à la place du kétoprofène par voie intramusculaire.

Vd : Volume de distribution

INTRODUCTION

Une mammites clinique est une inflammation de la glande mammaire, dont les manifestations sont macroscopiquement visibles sur la production de lait (diminution de la quantité et modification de la composition) et éventuellement via des signes cliniques locaux, voire généraux. Les mammites cliniques sont reconnues comme l'une des maladies les plus fréquentes et pénalisantes chez les vaches laitières (Panchal et al., 2024; Rémy, 2010), bien que leur prévalence varie selon les pays et les conditions de logement (EFSA Panel on Animal Health and Animal Welfare (AHAW) et al., 2023).

Les conséquences des mammites cliniques interviennent à l'échelle animale, humaine et économiques. Maladies douloureuses, elles ont des conséquences sur le bien-être des vaches laitières (De Vliegher et al., 2018). Leur détection et les traitements parfois difficiles sont sources de travail supplémentaire, de stress et de frustration chez les éleveurs (Jansen et al., 2009). Les traitements antibiotiques des mammites ont des conséquences sur la santé publique humaine, en favorisant l'émergence et le maintien de résistances aux antimicrobiens (De Jong, McCubbin, et al., 2023; Panchal et al., 2024). Les conséquences économiques sont lourdes, non seulement par les pertes de production directes, mais aussi à cause de l'écartement du lait non sain issu d'une mamelle inflammée, du coût des traitements et des réformes anticipées (Durel et al., 2011; Wagner & Apley, 2004).

Il est dans l'intérêt de tous les acteurs de l'industrie laitière que les éleveurs puissent repérer et que les vétérinaires puissent diagnostiquer de la manière la plus sensible, spécifique et précoce possible les mammites cliniques afin de pouvoir soulager la vache atteinte. La démarche clinique classique d'un vétérinaire au chevet d'un bovin malade comprend systématiquement l'évaluation de son comportement. Il note si des signes cliniques locaux ou généraux sont présents, si des zones douloureuses se distinguent, la posture de l'animal, ou encore sa rumination. Cependant, il est difficile d'évaluer de manière précoce et fiable des modifications comportementales détectées par des observations ponctuelles réalisées par l'éleveur ou lors de la visite d'un vétérinaire. Les élevages étant de plus en plus équipés d'objets connectés, des systèmes de suivi automatisés tels que les accéléromètres trouvent leur utilité en fournissant des informations en continu sur les activités et les postures des vaches laitières (Faverdin et al., 2021; Veissier et al., 2019). Ces nouvelles données sont étudiées – seules, ou en association avec des indicateurs plus anciens et maîtrisés tel que le CCS – dans le cadre de l'évaluation de l'état de santé des bovins. Les outils connectés participent à l'élaboration d'une approche multiparamétrique - mêlant éléments anamnestiques, cliniques et comportementaux - qui permet d'améliorer la précocité du diagnostic (Ledoux et al., 2023; Prunier et al., 2013).

Il est également dans l'intérêt de tous les acteurs de la filière de l'industrie laitière que les traitements utilisés soient les plus efficaces et économiques possible, tout en limitant au maximum le

recours aux antibiotiques (*Référentiel de traitement des mammites bovines*, 2025). C'est dans cette veine que s'inscrit le très récent protocole de traitement sélectif des mammites cliniques aujourd'hui recommandé (De Jong, McCubbin, et al., 2023) : un traitement à base d'Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) par voie parentérale devrait être systématiquement réalisé dès l'observation des premiers signes cliniques, suivi ou non d'un antibiotique après identification de l'agent pathogène en cause, sauf en cas d'atteinte de l'état général. Cependant, bien que les AINS soient désormais en première ligne dans l'arsenal thérapeutique des mammites cliniques, leur fréquence d'utilisation – par les vétérinaires et encore davantage par les éleveurs - reste faible, particulièrement en cas de mammites cliniques non sévères (Browne et al., 2022), notamment parce qu'elles sont considérées comme des maladies faiblement douloureuses (Huxley & Whay, 2006; Remnant et al., 2017). Les bénéfices de plusieurs AINS ont été prouvés pour la réduction de certains signes cliniques en cas de mammites (hyperthermie, tachycardie, hypomotilité ruminale, ...) (De Jong, Creytens, et al., 2023; De Jong, McCubbin, et al., 2023), mais il reste encore beaucoup à apprendre sur leurs effets sur les paramètres de production laitière, les activités et les postures des vaches laitières souffrant d'inflammation mammaire.

Cette thèse vise à enrichir les connaissances sur les conséquences des mammites cliniques sur la production et le comportement de vaches laitières et sur l'intérêt de l'utilisation d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. Elle comporte deux objectifs :

- caractériser l'effet d'une inflammation mammaire induite sur les paramètres de production du lait – quantité de lait produite, CCS – et sur les activités et les postures – suivies de manière continue par des accéléromètres - de vaches laitières de race Prim'Holstein en stabulation libre avec logettes, pendant les sept jours suivant un challenge inflammatoire mammaire.
- étudier les effets d'un AINS par voie parentérale (kétoprofène), administré immédiatement après l'induction d'un challenge inflammatoire.

Ce travail se décompose en deux grandes parties.

La première partie est bibliographique. Elle synthétise tout d'abord les connaissances actuelles sur la physiopathologie et les conséquences des mammites cliniques à l'échelle de la mamelle et à l'échelle de l'organisme. Puis, elle décrit les molécules de la classe des AINS et leurs bénéfices démontrés dans le cadre du traitement des mammites cliniques, en s'attardant particulièrement sur le kétoprofène.

La seconde partie est expérimentale. Elle présente les résultats d'un challenge inflammatoire mammaire conduit sur 28 vaches laitières, soulagées ou non par l'administration parentérale de kétoprofène.

PARTIE 1 :

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

PRÉAMBULE

Une **mammite** est définie comme étant une **inflammation de la glande mammaire** (Académie nationale de médecine, 2020). Chez la vache laitière, une mammite peut concerner **un ou plusieurs quartiers** (Rémy, 2010).

Il existe **différentes façons de définir et de classer les mammites** chez les vaches laitières : selon la source de l'infection et la contagiosité des mammites infectieuses, selon l'expression clinique de l'inflammation et selon sa temporalité.

Une mammite est une maladie **individuelle**, qui impacte la production voire provoque des signes cliniques chez la vache affectée. Cependant, elle est parfois également considérée comme une maladie **contagieuse**, lorsqu'une mamelle saine est infectée par des bactéries provenant de vaches présentant une infection mammaire (Rémy, 2010).

D'autre part, une infection mammaire peut se traduire par diverses manifestations, visibles ou non. Lorsque l'infection ne provoque pas de signe clinique macroscopiquement visibles, la mammite est qualifiée de **subclinique**. Une mammite subclinique est mise en évidence grâce à une augmentation des CCS dans le ou les quartiers infectés, au-delà d'un certain seuil, sans signe clinique macroscopiquement visible. Le seuil permettant de diagnostiquer une mammite subclinique est encore discuté, mais des valeurs supérieures à 200 000 cellules/mL pour des multipares et 150 000 cellules/mL pour une primipare sont souvent utilisées. Lors de manifestations visibles de l'infection, la mammite est qualifiée de **clinique**. Elle est caractérisée par des modifications de l'aspect du lait, par la présence de signes d'inflammation sur le quartier infecté et parfois par la présence de signes cliniques généraux (De Vlieghe et al., 2018; Rémy, 2010).

Les mammites cliniques sont classées en **trois catégories** selon la **sévérité des signes cliniques locaux ou systémiques** :

- **bénigne (grade 1)**, pour lesquelles les seuls changements visibles sont ceux du lait (modifications quantitatives et/ou qualitatives de la sécrétion lactée, modifications de l'aspect ou de la texture du lait, décoloration, présence de flocons de fibrine, coagulation, ...),
- **modérée (grade 2)**, pour lesquelles des signes d'inflammation (douleur, rougeur, chaleur, gonflement, induration) sont visibles uniquement au niveau du quartier infecté,
- **sévère (grade 3)**, lorsqu'une atteinte de l'état général est observée (hyperthermie ou hypothermie, abattement, anorexie partielle ou totale, diminution ou absence de la motricité ruminale, déshydratation, difficultés à se tenir debout). Il est à noter qu'une diminution de la production laitière – même marquée – n'est pas considérée comme un signe général (De Jong, McCubbin, et al., 2023; *Référentiel de traitement des mammites bovines*, 2025).

Enfin, les mammites cliniques peuvent également être classées selon la **temporalité de l'infection** :

- **suraiguë**, pour lesquelles les signes généraux, l'inflammation locale et les modifications de la sécrétion lactée sont d'apparition très rapide (en quelques heures), très violents et parfois mortels,
- **aiguë**, pour lesquelles les signes généraux sont peu marqués, l'inflammation locale et les modifications de la sécrétion lactée sont modérées mais bien détectables et évoluent en quelques jours,
- **subaiguë/chroniques** - souvent secondaires à des mammites aiguës -, pour lesquelles les signes généraux sont absents, l'inflammation locale est discrète voire absente, et les modifications de la sécrétion lactée discrètes. Elles évoluent sur des semaines voire des mois (Noireterre, 2006).

Cette thèse s'intéresse particulièrement aux **mammites cliniques aiguës, modérées à sévères**.

I. RÉPONSE DE LA MAMELLE LORS D'UNE MAMMITE CLINIQUE

1. Étiologies des mammites

Les mammites sont des maladies complexes, multifactorielles et d'étiologies variées. Elles sont, la plupart du temps, le résultat de l'entrée d'agents pathogènes – majoritairement des bactéries – via le canal du trayon. Cela engendre une infection intra-mammaire et provoque une réaction inflammatoire (De Vlieghe et al., 2018). Par ailleurs, dans le cadre de l'étude des mammites, il est possible de contrôler expérimentalement leur induction afin de provoquer une inflammation intra-mammaire. Sont donc décrites ici les origines naturelles et expérimentales des inflammations intra-mammaires.

a. Mammites d'origine naturelle

(1) Mammites d'origine bactérienne

De nombreuses bactéries sont à l'origine d'une mammite, mais un faible nombre de bactéries sont responsables de la majorité des mammites.

Les bactéries les plus fréquemment impliquées dans les mammites peuvent être classées en deux catégories (tableau I) : les agents pathogènes majeurs – fréquents et potentiellement responsables de mammites cliniques – et les pathogènes mineurs – fréquents mais rarement responsables de mammites cliniques - (Rémy, 2010).

Tableau I : Classement des agents pathogènes bactériens les plus fréquemment identifiés lors de mammites.

Pathogènes MAJEURS (fréquents et à fort pouvoir pathogène)	Pathogènes MINEURS (fréquents et à faible pouvoir pathogène)
<i>Escherichia Coli</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Corynebacterium bovis</i>
<i>Streptococcus uberis</i>	
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	

La pathogénicité des agents pathogènes bactériens dépend de leurs facteurs de virulence, c'est-à-dire de toute substance - protéine, glycoprotéine ou lipide – exprimée ou sécrétée par la bactérie qui influence sa survie et sa pathogénicité. Il peut s'agir de molécules permettant l'évitement du système immunitaire, l'adhérence et l'invasion des cellules épithéliales et des tissus mammaires ou encore la croissance rapide de la bactérie (Oliver et al., 1998). Ces facteurs de virulence varient selon l'appartenance taxonomique des bactéries (espèces, souches, ...) et leur classification (notamment de Gram). À titre d'exemple, différents facteurs de virulence sont connus pour la bactérie *Streptococcus uberis* et expliquent son fort pouvoir pathogène et sa longue persistance dans la mamelle : une molécule d'adhésion de surface permettant l'internalisation, des protéines de surface se liant à la matrice extracellulaire, une capsule d'acide hyaluronique protégeant de la phagocytose, des enzymes protéolytiques permettant la formation d'un biofilm (Dupont, 2024)...

Dans le cadre de la recherche scientifique, les mammites naturelles sont régulièrement étudiées. Le tableau II résume les objectifs de certaines études portant sur des mammites naturelles.

Tableau II : Tableau résumant les objectifs, les durées d'observation, les logements et les traitements utilisés lors des principales études portant sur des mammites naturelles.

	Objectifs de l'étude	Durée d'observation	Étude +/- logement, +/- traitement associé
Mammites naturelles	<p><u>Suivi TEMPOREL :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • activité • comportement de couchage • comportements et positions lors de la traite 	[-5j PD ; +9j PD]	<p>(Medrano-Galarza et al., 2012)</p> <p>→ stabulation libre</p>
	<p><u>Suivi TEMPOREL :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • signes cliniques • comportements et activités (hors et pendant la traite) 	[-10j PT ; +10j PT]	<p>(Fogsgaard et al., 2015)</p> <p>→ stabulation libre</p> <p>→ traitement antibiotique (+0j PT)</p>

	<p><u>Suivi TEMPOREL :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • production laitière <ul style="list-style-type: none"> • score de santé • rumination • activité 	[-5j PD ; +5j PD]	(Stangaferro et al., 2016) → stabulation libre
	<p><u>Suivi TEMPOREL :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • production laitière • temps de rumination <ul style="list-style-type: none"> • activité • température du lait • fréquence de traite <ul style="list-style-type: none"> • refus de traite • prise de concentrés 	[-15j PD ; +5j PD]	(King et al., 2018) → stabulation libre

Légende : PD : Post-Diagnostic ; PT ; Post-Traitement ; j : jour.

(2) Mammites d'origine mycosique

Des mammites mycosiques sont régulièrement identifiées, principalement liées à des levures telles que *Candida spp.* (Panchal et al., 2024; Zhou et al., 2013).

(3) Mammites d'origine non infectieuse

Des inflammations mammaires non infectieuses existent et elles sont souvent d'origine traumatique (Villard, 2017). Un exemple fréquent est une lésion du canal du trayon, liée à un dysfonctionnement de la machine à traire (Rémy, 2010).

b. Mammites d'origine expérimentale

Dans le cadre de la recherche scientifique, les mammites peuvent être induites expérimentalement, par inoculation de micro-organismes ou de molécules stimulant une réponse inflammatoire dans le parenchyme mammaire. Le tableau III résume la nature de l'agent inducteur, la dose de l'agent inducteur et les objectifs d'études portant sur des mammites expérimentales.

Tableau III : Tableau de synthèse de la nature et la dose des agents inducteurs d'inflammation mammaire, des objectifs, des durées d'observation, des logements et des traitements utilisés lors des principales études portant sur des mammites induites expérimentalement.

Type d'induction + dose	Objectifs de l'étude	Durée d'observation	Étude +/- logement, +/- traitement associé
Bactéries vivantes	<i>E. coli</i> → 10-30 CFU/glande	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCS • composition biochimique du lait • paramètres de coagulation du lait • modifications histologiques des glandes 	[+0j PC ; +35 j PC] (Blum et al., 2020)
	<i>E. coli</i> → 20-40 CFU/glande	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • température rectale • production laitière • CCS • CFU en <i>E.coli</i> du lait • activités / comportement • prise de nourriture 	[-2j PC ; +3j PC] (Fogsgaard et al., 2012) → stabulation entravée
	<i>E. coli</i> → 100 CFU/glande	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • production laitière • CCS • CFU en <i>E.coli</i> du lait • activités comportementales • prise de nourriture <p>+ Effet d'un AINS systémique (flunixin méglumine IV) sur ces paramètres</p>	[-1j PC ; +10j PC]

Type d'induction + dose	Objectifs de l'étude	Durée d'observation	Étude +/- logement, +/- traitement associé
<p><i>E. coli</i> → 10⁴ CFU/glande dans 1 glande</p>	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • température intra-ruminale • signes cliniques mammaires et systémiques <ul style="list-style-type: none"> • signes échographiques d'inflammation • production laitière <ul style="list-style-type: none"> • CCS • comptage bactériologique du lait <ul style="list-style-type: none"> • leucocytes et marqueurs inflammatoires du sang et du lait • titrage des anticorps spécifiques anti-<i>E.coli</i> • efficacité des neutrophiles (phagocytose) • comportement de couchage 	<p>[+0h PC ; +80h PC]</p> <p>OU</p> <p>[+0h PC ; +176h PC]</p>	<p>(De Boyer Des Roches et al., 2017, 2018; Herry et al., 2017)</p> <p>→ stabulation libre</p>
<p><i>E. coli</i> → 10⁴ CFU/glande dans 2 glandes</p>	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • signes cliniques : température rectale, FC, FR • production laitière <ul style="list-style-type: none"> • CCS • composition biochimique du lait : lactose, Na⁺, Cl⁻, ... • facteurs inflammatoires du sang et du lait <ul style="list-style-type: none"> • numération leucocytes sanguins • comportement de couchage + Effet d'un AINS systémique (carprofène IV) sur ces paramètres 	<p>[-4j PC ; +6j PC]</p>	<p>(Vangroenweghe et al., 2005)</p> <p>→ traitement AINS (carprofène; 1,4 mg/kg IV +9h PC (signes cliniques déjà présents)</p>

Type d'induction + dose	Objectifs de l'étude	Durée d'observation	Étude +/- logement, +/- traitement associé
Endotoxines	LTA → 20 <i>µg/glande</i>	<p>COMPARAISON pour une inflammation équivalente du suivi TEMPOREL :</p> <ul style="list-style-type: none"> • température rectale • CCS 	<p>[+0h PC ; +12h PC]</p> <p>(Wellnitz et al., 2011) → stabulation entravée</p>
	LPS → 0,2 <i>µg/glande</i>		
	LTA → 20 <i>µg/glande</i>	<p>COMPARAISON pour une inflammation équivalente du suivi TEMPOREL :</p> <ul style="list-style-type: none"> • signes cliniques : température rectale, FC, FR • signes d'inflammation de la mamelle : œdème, température, nociception • CCS • activité alimentaire et posture : ingestion, rumination, posture couchée 	<p>[+0h PC ; +8h PC]</p> <p>(Giovannini et al., 2017) → stabulation entravée</p>
	LPS d' <i>E. coli</i> O26 :B6 → 0,2 <i>µg/glande</i>		

Type d'induction + dose	Objectifs de l'étude	Durée d'observation	Étude +/- logement, +/- traitement associé
<p>LPS d'<i>E. coli</i> O26 :B6 → 0,1 <i>µg/glande</i></p>	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCS • composition biochimique du lait • facteurs inflammatoires du lait • concentration en IgG du lait • expression en ARNm de la glande mammaire <p>+ Effet d'un AINS systémique (méloxicam IV) ou local (méloxicam IMM) sur ces paramètres</p>	<p>[-24h PC ; +9h PC]</p>	<p>(Caldeira et al., 2021)</p> <p>→ stabulation entravée</p> <p>→ traitement AINS parentérale (méloxicam 0,5 mg/kg IV, immédiatement après l'inoculation de LPS)</p> <p>OU</p> <p>→ traitement AINS intra-mammaire (méloxicam 50 mg/quartier IMM, immédiatement après l'inoculation de LPS)</p>
<p>LPS d'<i>E. coli</i> O26 :B6 → 0,2 <i>µg/glande</i></p>			<p>(Dan et al., 2018)</p> <p>→ stabulation entravée</p> <p>→ traitement AINS intra-mammaire (kétoprofène 50 mg/quartier IMM, immédiatement après l'inoculation de LPS)</p>
<p>LPS d'<i>E. coli</i> O26 :B6 → 0,2 <i>µg/glande</i></p>	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCS • marqueur inflammatoire du lait <p>+ Effet d'un AINS local (kétoprofène IMM) sur ces paramètres</p>	<p>[+0h PC ; +9h PC]</p>	

Type d'induction + dose	Objectifs de l'étude	Durée d'observation	Étude +/- logement, +/- traitement associé
<p>LPS d'<i>E. coli</i> O26 :B6 → 1 <i>μg/glande</i></p>	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCS et analyse des leucocytes du lait • composition biochimique : lactose, Na⁺, Cl⁻ • conductivité du lait • expression ARNm de facteurs inflammatoires du lait 	[+12h PC ; +108h PC]	(Werner-Misof et al., 2007) → stabulation entravée
<p>LPS d'<i>E. coli</i> O26 :B6 → 3 <i>μg/glande</i></p>			
<p>LPS d'<i>E. coli</i> O26 :B6 → 10 <i>μg/glande</i></p>	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • signes cliniques locaux + systémiques • CCS • production laitière • concentration sanguine en salicylate de sodium • marqueurs inflammatoires du lait • concentration en prostaglandines dans le plasma / lymph <p>+ Effet d'un AINS systémique (salicylate de sodium IV) sur ces paramètres</p>	[+0h PC ; +55h PC]	(Morkoç et al., 1993) → stabulation entravée → traitement AINS (salicylate de sodium; 12 heures de perfusion IV, dès 1h avant l'inoculation de LPS)
<p>LPS d'<i>E. coli</i> O26 :B6 → 10 <i>μg/glande</i></p>	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCS et analyse des leucocytes du lait • composition biochimique du lait 	[+0h PC ; +76h PC]	(Moussaoui et al., 2002)

Type d'induction + dose	Objectifs de l'étude	Durée d'observation	Étude +/- logement, +/- traitement associé
LPS d' <i>E. coli</i> O55 :B5 → 10 µg/glande	<p><u>Suivi TEMPOREL :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> signes cliniques : température rectale, mammaire, ... • CCS conductivité électrique du lait activité de la NGAase du lait • comportement : budget-temps + rythme journalier 	[-24h PC ; +24h PC]	(Hovinen et al., 2008; Siivonen et al., 2011) → stabulation entravée
LPS d' <i>E. coli</i> O26 :B6 → 25 µg/glande	<p><u>Suivi TEMPOREL :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> signes cliniques : température rectale ; sons ruminiaux • SCC • production laitière marqueurs inflammatoires du lait <ul style="list-style-type: none"> cortisol sérique score de mammité <p>+ Effet d'un AINS systémique (flunixin méglumine IV) sur ces paramètres</p>	[+0h PC ; +24h PC]	(Zimov et al., 2011) → stabulation entravée → traitement AINS (flunixin méglumine; 1,1 mg/kg IV, +4h PC)
LPS d' <i>E. coli</i> O111 :B4 → 25 µg/glande	<p><u>Suivi TEMPOREL :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> signes cliniques : température vaginale, douleur mammaire, œdème mammaire • CCS • activité alimentaire: ingestion <p>+ Effet d'un AINS systémique (méloxicam SC) sur ces paramètres</p>	[+0h PC ; +24h PC]	(Fitzpatrick et al., 2013) → stabulation entravée → traitement AINS (méloxicam; 0,5 mg/kg SC, +0h PC)

Type d'induction + dose	Objectifs de l'étude	Durée d'observation	Étude +/- logement, +/- traitement associé
<p>LPS d'<i>E. coli</i> O111 :B4 → 25 <i>μg/glande</i></p>	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • signes cliniques : température rectale ; FC ; FR ; fréquence de contraction ruminale • SCC • marqueurs inflammatoires et bactériologie du lait • marqueurs inflammatoires sanguins • comportement général + lors de la traite <p>+ Effet d'un AINS systémique (kétoprofène IM) sur ces paramètres</p>	<p>[-24h PC ; +48h PC]</p>	<p>(Ginger et al., 2023) → stabulation libre → traitement AINS (kétoprofène; 3 mg/kg IM, +0h PC)</p>
<p>LPS d'<i>E. coli</i> O111 :B4 → 25 <i>μg/glande</i></p>			
<p>LPS d'<i>E. coli</i> O111 :B4 → 100 <i>μg/glande</i></p>	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • comportement de couchage : fréquence, durée, côté de couchage 	<p>[-2j PC ; +3j PC]</p>	<p>(Cyples et al., 2012) → stabulation entravée</p>

Type d'induction + dose	Objectifs de l'étude	Durée d'observation	Étude +/- logement, +/- traitement associé
LPS d' <i>E. coli</i> O111 :B4 → 100 $\mu\text{g/glande}$	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • température rectale, FC, fréquence ruminale, aire de surface mammaire • CCS et analyse des leucocytes du lait • production laitière <p>+ Effet d'un AINS systémique (flunixinine méglumine IV) sur ces paramètres</p>	[-5j PC ; +10j PC]	(Wagner & Apley, 2004) → stabulation libre → traitement AINS (flunixinine méglumine ; 2,2 mg/kg IV dès les premiers signes cliniques)
LPS d' <i>E. coli</i> O26 :B6 → 100 $\mu\text{g/glande}$	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • attitude générale ; température rectale ; FR ; fréquence ruminale • CCS • signes d'inflammation mammaire • aspect du lait • concentration en thromboxane dans le plasma et le lait <p>+ Effet d'un AINS systémique (kétoprofène IM ou PO) sur ces paramètres</p>	[+0h PC ; +72h PC]	(Banting et al., 2008) → vaches en pâture → traitement AINS (kétoprofène ; 3 mg/kg IM ; +2h PC) OU (kétoprofène ; 3 mg/kg PO ; +2h PC)

Type d'induction + dose	Objectifs de l'étude	Durée d'observation	Étude +/- logement, +/- traitement associé
LPS d' <i>E. coli</i> O111 :B4 → 500 <i>µg/glande</i>	<p><u>Suivi TEMPOREL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • température rectale • CCS et analyse des leucocytes du lait • concentration en endotoxines dans le sang et le lait • typage des PNN dans le sang et dans le lait 	[+0h PC ; +48h PC]	(Yagi et al., 2002)

Légende : PC : Post-Challenge ; PT ; Post-Traitement ; h : heure ; j : jour ; IV : Intra-Veineux ; IM : Intra-Musculaire ; IMM : Intra-Mammaire ; PO : Per Os ; SC : Sous-Cutané ; FC : Fréquence Cardiaque ; FR : Fréquence Respiratoire.

(1) Induction par des bactéries vivantes

Des bactéries vivantes pathogènes pour le tissu mammaire peuvent être utilisées pour déclencher des mammites subcliniques et cliniques (tableau III).

Inoculer des doses contrôlées de bactéries *Escherichia coli* ou *Staphylococcus aureus* dans des quartiers sains a permis d'étudier la pathogénèse des mammites naturelles à ces bactéries (Blum et al., 2020; Whelehan et al., 2011), mais aussi d'évaluer l'efficacité de molécules pour la prévention et le traitement de ces maladies (Gurjar et al., 2013). Ces micro-organismes sont capables de réplication : ils représentent un stimulus persistant sur plusieurs jours, ce qui a permis d'étudier l'évolution d'une mammite au fur et à mesure du temps (Blum et al., 2020).

(2) Induction par des endotoxines bactériennes

Des mammites peuvent être également induites par inoculation de solutions d'endotoxines purifiées issues de bactéries pathogènes mammaires (tableau III). Le LPS (LipoPolySaccharide) et le LTA (Acide LipoTéichoïque) sont des facteurs de virulence appartenant respectivement à la paroi cellulaire externe des bactéries à Gram négatif et à la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif. Ces toxines stimulent la réponse inflammatoire dans le parenchyme mammaire, mais induisent des mécanismes immunitaires et des signes cliniques dont la nature et la sévérité dépendent du type et de la dose d'endotoxines utilisées (Giovannini et al., 2017; Wellnitz et al., 2011).

Contrairement aux inductions expérimentales avec des bactéries vivantes, les endotoxines ne se répliquent pas. Leur inoculation intra-mammaire représente donc un stimulus unique, surtout utile pour étudier la phase aiguë d'une inflammation mammaire (Blum et al., 2020).

(a) Lipopolysaccharide

Le LPS est constitué de trois segments : une chaîne latérale constituée d'oses, un « *core* » qui est un olisaccharide et le lipide A (disaccharide) qui est responsable de la majorité des effets toxiques de la toxine. La configuration spatiale du lipide A influe significativement sa capacité à former des agrégats et sa toxicité (Cavaillon, 2018).

Le LPS est relargué soit par formation de vésicules de la membrane externe lors de la multiplication des bactéries, soit lors de leur mort (Eckel & Ametaj, 2016).

Le tableau IV résume les doses, les objectifs, la sévérité de mammites induites expérimentalement de certaines études portant sur des mammites induites par inoculation de LPS intra-mammaire.

Tableau IV : Tableau de synthèse des types et doses d'endotoxines utilisés, de la sévérité des mammites induites, des durées d'observation, des logements et des traitements utilisés lors des principales études portant sur des mammites induites expérimentalement.

Type + dose d'endotoxine	Sévérité de la mammite induite	Durée d'observation	Étude +/- logement, +/- traitement associé
LTA → 20 <i>µg/glande</i>	mammite subclinique ou clinique légère : pas de signe clinique d'inflammation mammaire, pas d'hyperthermie	[+0h PC ; +12h PC]	(Wellnitz et al., 2011) → stabulation entravée
LPS → 0,2 <i>µg/glande</i>			
LTA → 20 <i>µg/glande</i>	mammite clinique légère : signes cliniques d'inflammation mammaire présents, pas d'hyperthermie	[+0h PC ; +8h PC]	(Giovannini et al., 2017) → stabulation entravée
LPS d'<i>E. coli</i> O26 :B6 → 0,2 <i>µg/glande</i>			
LPS d'<i>E. coli</i> O26 :B6 → 0,1 <i>µg/glande</i>	mammite subclinique ou clinique légère : pas de signe clinique d'inflammation mammaire, pas d'hyperthermie	[-24h PC ; +9h PC]	(Caldeira et al., 2021) → stabulation entravée → traitement AINS parentérale (meloxicam 0,5 mg/kg IV, immédiatement après l'inoculation de LPS) OU → traitement AINS intra- mammaire (meloxicam 50 mg/quartier IMM, immédiatement après l'inoculation de LPS)
LPS d'<i>E. coli</i> O26 :B6 → 0,2 <i>µg/glande</i>			

Type + dose d'endotoxine	Sévérité de la mammite induite	Durée d'observation	Étude +/- logement, +/- traitement associé
LPS d' <i>E. coli</i> O26 :B6 → 0,2 $\mu\text{g/glande}$	mammite clinique modérée à sévère : hyperthermie	[+0h PC ; +9h PC]	(Dan et al., 2018) → stabulation entravée → traitement AINS intra-mammaire (kétoprofène 50 mg/quartier IMM, immédiatement après l'inoculation de LPS)
LPS d' <i>E. coli</i> O26 :B6 → 1 $\mu\text{g/glande}$	mammite subclinique ou clinique légère : pas de signe clinique d'inflammation mammaire	[+12h PC ; +108h PC]	(Werner-Misof et al., 2007) → stabulation entravée
LPS d' <i>E. coli</i> O26 :B6 → 3 $\mu\text{g/glande}$	mammite subclinique ou clinique légère : pas de signe clinique d'inflammation mammaire		
LPS d' <i>E. coli</i> O26 :B6 → 10 $\mu\text{g/glande}$	mammite clinique modérée à sévère : modifications du lait + hyperthermie	[+0h PC ; +76h PC]	(Moussaoui et al., 2002)
	mammite clinique modérée à sévère : gonflement de la mamelle + hyperthermie / tachycardie / baisse de la fréquence ruminale	[+0h PC ; +55h PC]	(Morkoç et al., 1993) → stabulation entravée → traitement AINS (salicylate de sodium; 12 heures de perfusion IV, dès 1h avant l'inoculation de LPS)
LPS d' <i>E. coli</i> O55 :B5 → 10 $\mu\text{g/glande}$	mammite clinique modérée à sévère : signes d'inflammation de la mamelle + hyperthermie	[-24h PC ; +24h PC]	(Hovinen et al., 2008; Siivonen et al., 2011) → stabulation entravée

Type + dose d'endotoxine	Sévérité de la mammite induite	Durée d'observation	Étude +/- logement, +/- traitement associé
LPS d' <i>E. coli</i> O26 :B6 → 25 µg/glande	mammite clinique modérée à sévère : signes d'inflammation de la mamelle + hyperthermie	[+0h PC ; +24h PC]	(Zimov et al., 2011) → stabulation entravée → traitement AINS (flunixin méglumine; 1,1 mg/kg IV, +4h PC)
LPS d' <i>E. coli</i> O111:B4 → 25 µg/glande	mammite clinique modérée à sévère : signes d'inflammation de la mamelle + hyperthermie	[+0h PC ; +24h PC]	(Fitzpatrick et al., 2013) → stabulation entravée → traitement AINS (méloxicam; 0,5 mg/kg SC, +0h PC)
LPS d' <i>E. coli</i> O111:B4 → 25 µg/glande	mammite clinique modérée à sévère : hyperthermie	[-24h PC ; +48h PC]	(Ginger et al., 2023) → stabulation libre → traitement AINS (kétoprofène; 3 mg/kg IM, +0h PC)
LPS d' <i>E. coli</i> O111 :B4 → 25 µg/glande	mammite clinique modérée à sévère : signes d'inflammation de la mamelle + hyperthermie	[-2j PC ; +3j PC]	(Cycles et al., 2012) → stabulation entravée
LPS / d' <i>E. coli</i> O111 :B4 / d' <i>E. coli</i> O111 :B4	mammite clinique modérée à sévère : signes d'inflammation de la mamelle + hyperthermie		
/ d' <i>E. coli</i> O26 :B6 → 100 µg/glande	mammite clinique modérée à sévère : signes d'inflammation de la mamelle + hyperthermie	[-5j PC ; +10j PC]	(Wagner & Apley, 2004) → stabulation libre → traitement AINS (flunixin méglumine ; 2,2 mg/kg IV dès les premiers signes cliniques)

Type + dose d'endotoxine	Sévérité de la mammite induite	Durée d'observation	Étude +/- logement, +/- traitement associé
	mammite clinique modérée à sévère : signes d'inflammation de la mamelle + hyperthermie	[+0h PC ; +72h PC]	(Banting et al., 2008) → vaches en pâture → traitement AINS (kétoprofène ; 3 mg/kg IM ; +2h PC) OU (kétoprofène ; 3 mg/kg PO ; +2h PC)
LPS d'<i>E. coli</i> O111 :B4 → 500 µg/glande	mammite clinique légère à modérée : rougeur, chaleur, œdème mammaire ; pas de mention d'hyperthermie	[+0h PC ; +48h PC]	(Yagi et al., 2002)

Légende : PC : Post-Challenge ; PT ; Post-Traitement ; h : heure ; j : jour ; IV : Intra-Veineux ; IM : Intra-Musculaire ; PO : Per Os ; SC : Sous-Cutané.

(b) Acide lipotéchoïque

Le LTA est constitué par un polyglycérol phosphate lié à la membrane bactérienne des bactéries Gram + par un ancrage glycolipidique (Reichmann & Gründling, 2011).

Le LTA est une toxine qui partage de nombreuses propriétés pathogènes avec le LPS, mais ses effets sont beaucoup moins connus (Eckel & Ametaj, 2016). Il joue un rôle essentiel dans la pathogénèse de *S. aureus* : il participe à l'adhésion et à la colonisation de cette bactérie aux cellules de l'hôte (Xu et al., 2023).

BILAN I.1

- Les mammites sont majoritairement d'origine **bactérienne**.
→ Les **facteurs de virulence** bactériens (notamment les endotoxines) influencent la **sévérité** des mammites.
- Il est possible de **reproduire expérimentalement** des inflammations mammaires, en inoculant des **bactéries vivantes** ou des **endotoxines seules** (LPS et LTA) par voie diathélique.

2. Processus physiopathologiques au sein de la mamelle souffrant d'une mammite clinique

a. Production normale du lait

(1) Organisation d'un acinus mammaire sain

Le parenchyme glandulaire est le lieu de synthèse du lait dans la mamelle. Son unité fonctionnelle est l'acinus mammaire qui est le principal lieu de production du lait.

Chaque acinus est composé par des couches de cellules et de tissu. En partant de la couche la plus éloignée de la lumière de l'acinus jusqu'à la plus proche, sont retrouvées successivement : une trame de cellules myo-épithéliales, du tissu conjonctif contenant un réseau artério-veineux, une membrane basale et enfin une unique couche de cellules épithéliales (lactocytes). Les lactocytes sont des cellules épithéliales mammaires très actives, reliées entre elles par des jonctions serrées. Ils produisent et/ou excrètent de nombreuses molécules sécrétées dans le lait : protéines, globules lipidiques, minéraux, (Wellnitz & Bruckmaier, 2021)...

Les cellules endothéliales du réseau artério-veineux du tissu conjonctif, le tissu conjonctif, la membrane basale et les lactocytes des acinis mammaires forment la barrière sang-lait (figure 1). L'intégrité et la semi-perméabilité de cette dernière sont nécessaires pour assurer la production normale de lait (Wellnitz & Bruckmaier, 2021).

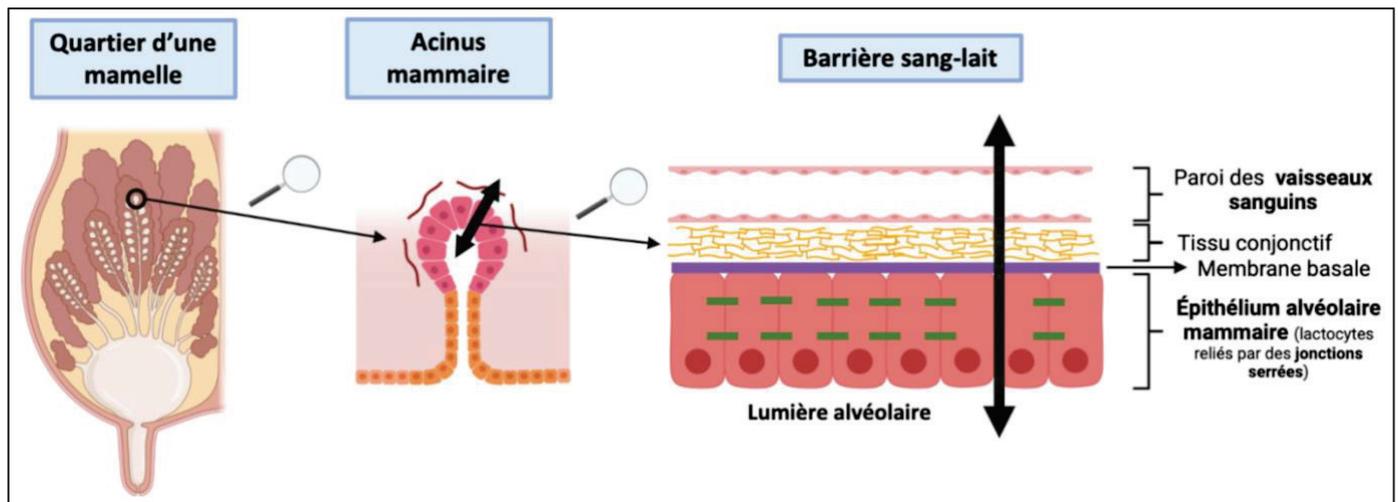


Figure 1 : Localisation des acini mammaires au sein d'un quartier sain de vache et représentation schématique de la barrière sang-lait d'un acinus mammaire.

Source : Maison Jean-Baptiste, figure créée sur BioRender (2025) et modifiée sur *Power Point* – usage académique, non commercial ; <https://BioRender.com/je6hhrk>

(2) Mécanismes de formation du lait au sein d'un acinus sain

Le lait normal est constitué à la fois de composés produits par les lactocytes, mais aussi de molécules transitant du sérum vers le lait par voie transcellulaire (Carlin, 2018).

À partir de molécules issues du flux sanguin (acides aminés, glucides, lipides), les lactocytes synthétisent des composants du lait (lactose, caséines, acides gras à chaîne courte ou moyenne) dans leur réticulum endoplasmique et les exportent via des vésicules golgiennes vers la lumière alvéolaire. Les vésicules sécrétoires contiennent également de l'eau, attirée par le gradient osmotique principalement lié au lactose (Carlin, 2018).

Une partie des composants du lait va transiter depuis le sérum vers le colostrum par voie transcellulaire. Ce sont soit des éléments de très petite taille tels que les ions Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- et l'eau qui peuvent traverser directement la membrane cellulaire ; soit des molécules passant par transcytose (IgA, albumine, transferrine, hormones et facteurs de croissance) (Carlin, 2018).

Le passage de composants par voie paracellulaire est très limité au sein d'un acinus saine, car des jonctions serrées présentes entre les lactocytes assurent une quasi-imperméabilité (Carlin, 2018).

b. Réponse inflammatoire lors d'une mammite clinique

Des inductions expérimentales de mammites cliniques par inoculation intra-mammaire de bactéries *E.coli* vivantes ont permis d'identifier deux stades d'infection lors d'une mammite clinique :

une phase aiguë (de quelques heures jusqu'à 15 jours après l'inoculation) et une phase chronique (de la fin de la phase aiguë, jusqu'à des mois après l'inoculation) (Blum et al., 2020).

(1) Phase aiguë lors d'une mammite clinique

(a) Contamination de l'agent pathogène

Les micro-organismes peuvent se retrouver dans la mamelle soit en pénétrant à travers le canal du trayon, soit à travers une blessure de la mamelle (Panchal et al., 2024). Ils progressent dorsalement vers les acinis mammaires et leur épithélium alvéolaire (Ballou, 2012).

(b) Reconnaissance de l'agent pathogène

Contrairement à la plupart des tissus épithéliaux (épithélium intestinal, épithélium utérin, ...), l'épithélium mammaire ne possède pas de flore commensale et n'est normalement pas exposé à des composants bactériens. De ce fait, ce tissu n'est pas tolérogène aux immunogènes et une réponse immunitaire est initiée à la moindre exposition aux composants bactériens (Ayril, 2004; Eckel & Ametaj, 2016).

En effet, les macrophages résidents du tissu mammaire portent dans leur membrane plasmique des récepteurs PRR (*Pattern Recognition Receptor*, comme le mCD14) aux « signaux de danger liés aux pathogènes » d'origine bactérienne, virale ou fongique. Lors de la phase aiguë, les endotoxines des bactéries Gram – (LPS) et Gram + (LTA) constituent des motifs antigéniques PAMP (*Pathogen Associated Molecular Pattern*) libérés lors de la multiplication ou lors de l'élimination des bactéries (Ayril, 2004; Eckel & Ametaj, 2016). Ces dernières se lient aux récepteurs PRR (*Toll-Like Receptor-2* (TLR-2) et *Toll-Like Receptor-4* (TLR-4)) présents sur les macrophages résidents (Blum et al., 2020).

La liaison entre un motif PAMP et un récepteur PRR active des voies de signalisation. Cela provoque la synthèse et la sécrétion de nombreux pro-médiateurs et médiateurs inflammatoires par les macrophages et les cellules épithéliales mammaires : cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1- α , IL- β , IL-6 et IL-8), chemokines et eicosanoïdes ayant des effets autocrines, paracrines et endocrines (Ballou, 2012). À titre d'exemple, la liaison entre un motif PAMP tels que le LTA et un récepteur TLR-2 induit l'activation de la voie de signalisation du pro-médiateur inflammatoire NF- κ B. Ainsi, l'activation du facteur nucléaire NF- κ B régule la réponse immunitaire, augmente l'expression de gènes inflammatoires et induit le relargage de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1- α , IL- β , IL-6 et IL-8) (Zhao et al., 2017).

(c) Coordination et conséquences de la réponse inflammatoire

Les pro-médiateurs et médiateurs inflammatoires cités précédemment coordonnent la réponse inflammatoire, à l'origine des signes cliniques locaux observés, du recrutement de cellules leucocytaires sur le site de l'infection et de l'altération de la barrière sang-lait (Ballou, 2012).

(i) Apparition de signes cliniques locaux

Les médiateurs pro-inflammatoires provoquent une vasodilatation sanguine qui explique les signes locaux de rougeur, chaleur et de gonflement du quartier infecté (Ballou, 2012). Ils stimulent et sensibilisent également les nocicepteurs et participent aux phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie, à l'origine de la sensation douloureuse.

(ii) Attraction des leucocytes sur le site infecté

Les chemokines (notamment IL-8) exercent un chimiotactisme positif sur les neutrophiles (Eckel & Ametaj, 2016) et augmentent le nombre de molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales (Ayrat, 2004). Les cytokines augmentent le débit sanguin et la perméabilité vasculaire, ce qui permet un apport plus important de PNN (Ballou, 2012). Ces neutrophiles quittent la circulation générale par diapédèse et s'infiltrent dans le parenchyme mammaire selon le gradient de concentration en molécules chimio-attractives dans la mamelle. Ils s'accumulent tout d'abord autour des alvéoles, avant de traverser la barrière alvéolo-alvéolaire soit au travers de jonctions serrées ouvertes, soit au travers de brèches issues de la lyse individuelle de cellules épithéliales ou de décollement de portions du revêtement épithélial. Les PNN migrent dans la lumière alvéolaire, dans la lumière du canal lactifère ou dans la citerne (Ballou, 2012).

Lorsque les PNN sont sur le site infecté, ils reconnaissent les agents pathogènes via leur PAMP ou via des opsonines adhérentes aux pathogènes (anticorps, ...). Une fois la liaison effectuée, le PNN phagocyte et tue le pathogène via des réactions enzymatiques ou oxydatives (Ballou, 2012).

Avec le temps, la nature des leucocytes attirés évolue. Quelques jours après le début de l'infection, les PNN sur place dégénèrent et des macrophages et lymphocytes arrivent dans la mamelle de la même manière que les PNN (Akers & Nickerson, 2011).

(iii) Altération de la barrière sang-lait

L'altération de la barrière sang-lait est provoquée par les agents pathogènes eux-mêmes, mais aussi par la réponse inflammatoire qu'ils induisent (figure 2). Les toxines bactériennes, les cytokines de l'inflammation et les cellules de l'immunité de l'hôte participent à l'augmentation de la perméabilité de la barrière. Ces dernières provoquent soit une ouverture persistante des jonctions serrées de l'épithélium, soit la mort et le décollement des cellules épithéliales (Wellnitz & Bruckmaier, 2021). Cela autorise une infiltration moléculaire et cellulaire du sang vers le lait et le passage de molécules du lait dans le sang (Bao et al., 2023; Blum et al., 2020). Certains de ces composants ont des effets importants dans la réponse immunitaire. Par exemple, les immunoglobulines IgG-1 et IgG-2, une fois dans le lait, jouent le rôle d'opsonines et aident à la destruction des agents pathogènes en les présentant aux cellules phagocytaires (Ballou, 2012; Wellnitz & Bruckmaier, 2021).

1. Par les agents pathogènes

Les dommages provoqués par les bactéries et leurs toxines sont spécifiques de l'agent pathogène en question. À titre d'exemple, les mammites induites expérimentalement avec du LPS ou des *E. coli* provoquent des ruptures de la barrière sang-lait plus importantes que les mammites induites respectivement avec du LTA et des *S. aureus*, et ce pour une augmentation identique des CCS. Le LPS est, en effet, à l'origine d'une ouverture plus rapide et prononcée des jonctions serrées et d'une destruction cellulaire beaucoup plus importante que le LTA (Wellnitz & Bruckmaier, 2021; Werner-Misof et al., 2007).

2. Par les cytokines pro-inflammatoires

La cytokine IL-1 relarguée par les leucocytes et les cellules épithéliales provoque l'ouverture de jonctions serrées des cellules épithéliales mammaires bovines. Dans l'intestin, après activation du facteur de transcription NF- κ B, la cytokine TNF- α est produite et provoque l'ouverture des jonctions serrées par contraction du cytosquelette des cellules épithéliales intestinales. Un mécanisme identique est fortement suspectée pour l'épithélium mammaire (Wellnitz & Bruckmaier, 2021).

3. Par les leucocytes

L'infiltration excessive de neutrophiles provoque la production d'Espèces Réactives à l'Oxygène (ROS) et d'enzymes hydrolytiques lysosomales lors de leur activation ou de leur dégénérescence. C'est à l'origine de la lyse des cellules épithéliales sécrétoires et donc de la destruction tissulaire (Akers & Nickerson, 2011; Ballou, 2012).

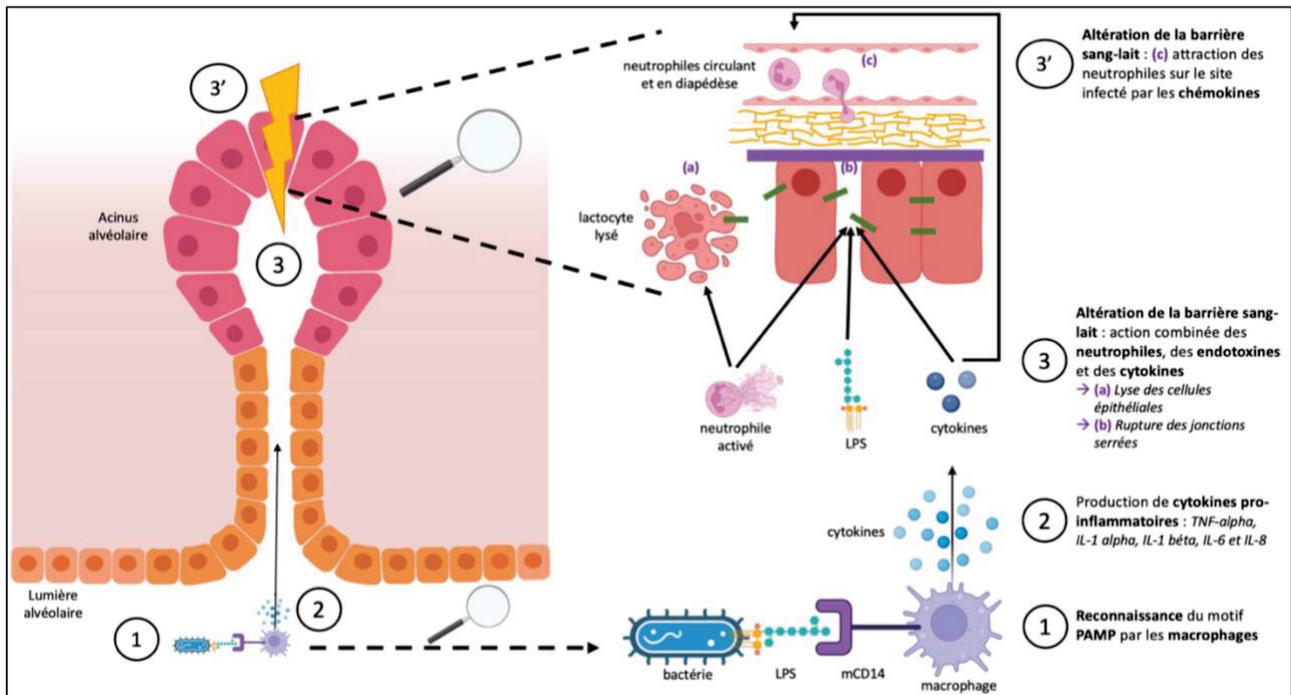


Figure 2 : Mise en place de l'inflammation et altération de la barrière sang-lait lors de la phase aiguë d'une mammite clinique.

Source : Maison Jean-Baptiste, figure créée sur BioRender (2025) et modifiée sur Power Point – usage académique, non commercial ; <https://BioRender.com/5kmaptv>

(2) Phase chronique lors d'une mammite initialement clinique

Lors de la phase chronique, les concentrations en médiateurs de l'inflammation sont retournées à des valeurs basales (Ballou, 2012). Les jonctions serrées dans les alvéoles mammaires sont majoritairement fermées, sauf dans les zones de dommage profonds, où les jonctions restent partiellement ouvertes. Cela explique les altérations permanentes dans le lait avec une infiltration cellulaire active, même après la guérison clinique et bactériologique de la glande mammaire. De ce fait, les CCS restent élevées pendant des semaines (Blum et al., 2020).

BILAN I.2

- La **production normale de lait** nécessite l'**intégrité** de la **barrière sang-lait**.
 - La barrière sang-lait est constituée par : des **lactocytes** reliés par des **jonctions serrées** (épithélium mammaire), une **membrane basale**, du **tissu conjonctif** et les **cellules endothéliales** du réseau artério-veineux.

- Une mammite clinique comprend **deux phases** successives : **aiguë** (moins de 15 jours) et **chronique** (de plusieurs mois).
 - Phase **AIGUË** :
 - **Reconnaissance** des motifs **PAMP** (endotoxines, ...) par les **macrophages** résidents.
 - **Production** de **cytokines pro-inflammatoires** (TNF- α , IL-1 α et β , IL-6, IL-8) à l'origine des **signes cliniques locaux** et de l'**attraction des neutrophiles** (augmentation des CCS).
 - **Altération de la barrière sang-lait** par l'action combinée des toxines bactériennes, des cytokines pro-inflammatoires et des leucocytes : **ouverture des jonctions serrées, lyse cellulaire, ...**
 - **Modification** de la **composition** et de la **quantité de lait** produite.
 - Phase **CHRONIQUE** :
 - **Fermeture partielle des jonctions serrées** : ouverture persistante dans des zones de dommages permanents.
 - **Infiltrations cellulaires** permanentes : **anomalies de composition** du lait toujours présentes, avec des **CCS élevés**.
 - **Peu ou pas de signes cliniques**.

3. Modification des paramètres de production lors d'une mammite clinique

Lors d'une mammite clinique, la production laitière est diminuée et la composition du lait est modifiée.

a. Paramètre quantitatif : production laitière

(1) Origines de la diminution de la production laitière

La diminution de la production laitière lors d'une mammite est liée aux conséquences systémiques et locales de l'inflammation (figure 3).

Lors de la phase aiguë, ce sont les effets systémiques de l'inflammation (baisse d'appétit et de rumination, inactivité, léthargie, cf paragraphe II.1.b(2)(b)) qui contribuent le plus à la perte de production. Une vision finaliste et simplifiée interprète la perte de production laitière comme étant le fruit d'un compromis entre performance laitière et la survie de l'organisme face au pathogène. Au niveau systémique, l'inflammation provoque un syndrome fébrile, une baisse de la prise de nourriture et une redistribution des nutriments dans l'organisme. Ainsi, les vaches laitières compensent la baisse d'énergie disponible en diminuant la production laitière au profit de la réponse immunitaire (Ballou, 2012).

Dans des phases plus tardives de mammite, ce sont surtout les effets locaux de l'inflammation sur les cellules épithéliales alvéolaires et sur les canaux mammaires qui diminuent la production laitière. L'inflammation provoque une diminution du développement, de la différenciation structurale et biochimique, des capacités d'absorption des nutriments, de synthèse et d'excrétion des cellules épithéliales. Les canaux mammaires peuvent également se boucher, ce qui empêche la descente du lait. *A contrario*, la rupture de la barrière sang-lait ou les dépenses énergétiques des cellules somatiques n'influencent pas de manière significative le rendement laitier (Akers & Nickerson, 2011; Ballou, 2012; Kobayashi et al., 2013).

La modification de la composition biochimique du lait a également un lien avec la baisse de la quantité de lait produite. En effet, en temps normal, la production de lait dans le tissu épithélial mammaire est en lien avec la balance osmotique entre le sang et les cellules épithéliales. Le lactose étant le principal responsable de l'osmolarité du lait, il est donc le principal déterminant du volume de lait produit. Ainsi, la diminution de la concentration en lactose dans le lait lors d'une inflammation

mammaire est un facteur explicatif de la diminution de la quantité de lait produite (Werner-Misof et al., 2007).

(2) Lors de mammites naturelles

Le tableau V reprend des résultats d'études portant sur les modifications de quantité de lait produit lors d'une mammite naturelle.

L'article de synthèse de Hortet et Seegers (1998) reprend les résultats d'une vingtaine d'études portant sur les mammites naturelles. Il démontre qu'il est difficile de quantifier précisément les pertes de production à la suite de mammites cliniques naturelles tant les facteurs de variation sont importants.

Parmi les facteurs affectant négativement la production laitière lors de mammites cliniques, sont retrouvés (Hortet & Seegers, 1998) :

- la nature et le nombre de pathogènes impliqués
- la sévérité des signes cliniques
- un haut niveau de production laitière
- le statut de primipare
- la persistance subclinique ou la récurrence d'une infection intra-mammaire clinique au sein de la même lactation.

Les pertes de lait à l'échelle de la lactation semblent peu ou pas significatives à court terme, c'est-à-dire dans le mois suivant le diagnostic de mammite clinique. Les pertes sont significatives quand elles sont étudiées à plus long terme. Cela est particulièrement vrai pour les mammites ayant lieu avant le pic de lactation, par rapport aux mammites ayant lieu au milieu ou à la fin de la lactation (Hortet & Seegers, 1998).

Tableau V : Tableau de synthèse des modifications de la quantité de lait produite lors d'une mammite clinique naturelle ou induite expérimentalement.

	Type de mammite (naturelle / induite)	Période d'observation	Phases temporelles des modifications	Valeurs mesurées (approximations)	Étude expérimentale, année, logement
Quantité de lait produite	Mammites naturelles	[-5J PD ; +0J PD]	début des modifications : -3j PD	Entre -9% et -18%	(Stangaferro et al., 2016) → stabulation libre
			nadir : entre -1j et 0j PD	Entre -30% et -35%	
		[-15J PD ; -1J PD]	début des modifications : [-7j PD ; -8j PD]	-1,5 kg/jour	(King et al., 2018) → stabulation libre
	nadir : -1j PD				
	fin des observations : -1j PD				
	E. coli → 10-30 CFU/glande	[-0j PC ; +35j PC] → suivi 1 fois / jour	début des modifications = nadir : +1j PC	-70%	(Blum et al., 2020)
fin des observations : +35j PC			-20%		
moyenne sur toute la durée d'observation			-35%		

	Type de mammité (naturelle / induite)	Période d'observation	Phases temporelles des modifications	Valeurs mesurées (approximations)	Étude expérimentale, année, logement
	<i>E. coli</i> → 20-40 CFU/glande	[-36h PC ; +72h PC] → suivi 2 fois / jour	<u>avant inoculation</u>	Entre 12 et 16 kg / traite	(Fogsgaard et al., 2012) → stabulation entravée
			<u>début des modifications :</u> +24h PC	7 kg → -40%	
			<u>nadir :</u> +24h PC	7 kg → -50%	
			<u>fin des modifications :</u> non renseignée, mais supérieur à +72h PC	Niveau de production quasi-identique au pré-challenge dès +60h PC	
			<u>fin des observations :</u> +72h PC	11 kg → -10%	
	<i>E. coli</i> → 100 CFU/glande	[+0j PC ; +90j PC] → suivi 1 fois / jour	<u>avant inoculation</u>	C = PHY = AINS = 30 kg	(Yeiser et al., 2012) → stabulation libre → traitement AINS (flunixinine méglumine; 2,2 mg/kg IV à apparition signes cliniques (modifications du lait uniquement))
			<u>début des modifications :</u> +1j PC	PHY = AINS : 16 kg → - 45%	
			<u>nadir :</u> +1j PC		
			+3j PC	→ C : 31 kg > AINS = 26 kg > PHY = 17 kg	
			<u>fin des modifications :</u> +4j PC pour AINS ; supérieure à +6j PC pour PHY	C = AINS = 28 kg (retour à niveau de production basal dès +4j PC) > PHY = 21,5 (significativement inférieur au niveau de production basal)	

	Type de mammité (naturelle / induite)	Période d'observation	Phases temporelles des modifications	Valeurs mesurées (approximations)	Étude expérimentale, année, logement
			fin des observations : 90j PC	C = PHY = AINS : <i>pas de différence observée = retour à niveau de production initial</i>	
	E. coli → 10 ⁴ CFU/glande dans 1 glande	[+14j PC ; +14h PC]	début des modifications : +2j PC	-35%	(De Boyer Des Roches et al., 2017, 2018; Herry et al., 2017) → stabulation libre
pic : +2j PC					
fin des observations : +14j PC (production restée + basse que contrôle)			-10%		
	E. coli → 10 ⁴ CFU/glande dans les 2 glandes	[-4J PC ; +6J PC]	Non précisées	Diminution au jour dès +0J PC	(Vangroenweghe et al., 2005) → traitement AINS (carprofène; 1,4 mg/kg IV +9h PC (signes cliniques déjà présents)

	Type de mammité (naturelle / induite)	Période d'observation	Phases temporelles des modifications	Valeurs mesurées (approximations)	Étude expérimentale, année, logement
	LPS d' <i>E. coli</i> O26 :B6 → 10 µg/glande	[-2j PC ; +55h PC] → suivi 2 fois par jour	<u>avant inoculation</u>	<u>Déviaton du niveau de base du lait total et du quartier infecté</u> : AINS = PHY = 0 kg	(Morkoç et al., 1993) → stabulation entravée → traitement AINS (salicylate de sodium; 12 heures de perfusion IV, dès 1h avant l'inoculation de LPS)
			<u>début des modifications</u> : +21h PC	<u>Déviaton du niveau de base du lait total</u> : AINS = PHY = -4 kg → -18% <u>Déviaton du niveau de base du quartier infecté</u> : AINS = PHY = -1,5 kg → -28%	
			<u>nadir</u> : +21h PC	<u>Déviaton du niveau de base du lait total et du quartier infecté</u> : AINS = PHY = 0 kg (retour plus rapide au niveau de base pour les AINS que pour les PHY)	
	LPS d' <i>E. coli</i> O26 :B6 → 25 µg/glande	[+0h PC ; +24h PC] → suivi 1 fois/jour	<u>avant inoculation</u>	C = PHY = AINS	(Zimov et al., 2011) → stabulation entravée → traitement AINS (flunixin méglumine; 1,1 mg/kg IV, +4h PC)
			<u>début des modifications</u> : +1j PC • <u>nadir</u> : +1j PC	C > PHY = AINS → -25%	
			<u>fin des modifications</u> : +3j PC	C = PHY = AINS	

	Type de mammite (naturelle / induite)	Période d'observation	Phases temporelles des modifications	Valeurs mesurées (approximations)	Étude expérimentale, année, logement
	LPS d'<i>E. coli</i> O111 :B4 → 100 µg/glande	[-5j PC ; +10j PC] → suivi 1 fois/jour	<u>avant inoculation</u>	C = AINS = PHY = 45 kg	(Wagner & Apley, 2004) → stabulation libre → traitement AINS (flunixinine méglumine ; 2,2 mg/kg IV dès les premiers signes cliniques)
<u>début des modifications :</u> +1j PC <u>nadir :</u> +1j PC			C > AINS = PHY = 35 kg → -23%		
<u>fin des modifications :</u> [+5j PC ; +7j PC]			C = AINS = PHY = 45 kg		

Légende : PC : Post-Challenge ; h : heure ; j : jour ; IV : Intra-Veineux ; IM : Intra-Mammaire ; C : vaches sans inflammation mammaire (non challengées) ; PHY : vache challengées n'ayant pas reçu d'AINS ; AINS : vaches challengées ayant reçu un AINS.

(3) Lors de mammites induites expérimentalement

La sévérité et la durée de la diminution de la production du lait dépendent du type d'agent inducteur (souches bactériennes de pathogénicité variable ou endotoxines différentes) et de la dose administrée.

Le tableau V de synthèse reprend des résultats d'études portant sur les modifications de quantité de lait produit lors de mammites expérimentales. Il en ressort plusieurs tendances générales :

- la diminution de quantité de lait produit lors de la phase aiguë de l'inflammation ne semblait pas proportionnelle à la nature ou à la dose de l'agent inducteur utilisé.
- lorsque des bactéries vivantes ont été utilisées, la quantité de lait produite a diminué dès le premier jour du challenge inflammatoire. La production des quartiers infectés n'a pas retrouvé sa valeur initiale avant des semaines, voire des mois.

- lorsque des endotoxines (LPS ou LTA) ont été utilisées, la quantité de lait produite a diminué dès le premier jour du challenge inflammatoire. La production des quartiers infectés a retrouvé sa valeur initiale au bout de quelques jours.

b. Paramètres qualitatifs : CCS, matières utiles et autres molécules

(1) Origines des modifications de la composition du lait

Deux phénomènes participent à la modification de la composition du lait lors de mammite clinique (figure 3) :

- la perturbation - par des toxines bactériennes comme le LPS - des activités de captation de nutriments du sang, de synthèse et de sécrétion des composants du lait (matières grasses, lactose, caséine, ...) des lactocytes suite à la diminution de l'expression des gènes associés à ces activités (Kobayashi et al., 2013)
- l'augmentation de la présence d'éléments moléculaires et cellulaires sanguins dans le lait suite à l'altération de la barrière sang-lait et au chimiotactisme des cytokines pro-inflammatoires (Blum et al., 2020; Hortet & Seegers, 1998).

(2) Modifications des CCS du lait

Lors d'une mammite, le CCS du lait augmente suite à l'arrivée massive de leucocytes – majoritairement des neutrophiles - (Akers & Nickerson, 2011).

(a) Lors de mammites naturelles

La cinétique d'évolution des CCS lors d'une mammite naturelle dépend de la nature de l'agent pathogène en cause. En effet, certains pathogènes (comme *S. aureus*) induisent des infections récurrentes ou chroniques (Whelehan et al., 2011), qui expliquent une très longue persistance de taux élevés en CCS – même après la guérison bactériologique de la mamelle - par rapport à des pathogènes induisant des mammites plus aiguës (*E. coli*, ...).

(b) Lors de mammites induites expérimentalement

Tout comme la diminution de la production laitière, la sévérité et la durée de l'augmentation des CCS du lait dépend du type d'agent inducteur (souches bactériennes de pathogénicité variable ou endotoxines différentes) et de la dose administrée (tableau VI).

Lorsque des bactéries vivantes ont été utilisées, les CCS ont augmenté très rapidement (avec un pic lors de la première journée de challenge) et ont atteint une phase de plateau qui a duré plusieurs jours. La diminution des CCS a été progressive et a duré plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

Lorsque des endotoxines (LPS ou LTA) ont été utilisées, les CCS ont augmenté très rapidement (dès les premières heures de challenge) avant d'atteindre une phase de plateau qui a duré plusieurs jours. La diminution des CCS a été progressive, mais les faibles périodes d'observation n'ont jamais permis de déterminer au bout de combien de temps les CCS revenaient au niveau basal.

Tableau VI : Tableau de synthèse des modifications des Comptages Cellulaires Somatiques (CCS) lors d'une mammite clinique naturelle ou induite expérimentalement.

	Type d'induction et dose	Durée et fréquence du suivi des CCS	Phases temporelles des modifications	Valeurs mesurées	Étude expérimentale, année, logement
CCS	<i>E. coli</i> → 10-30 CFU/glande	[-0j PC ; +35j PC] → <u>prélèvements</u> : +0h ; +4h ; + 8h ; +12h ; +16h ; +1j ; +2j ; +4j ; +7j ; +10j ; +14j ; +17j ; +21j ; +29j ; +35j PC	<u>avant inoculation</u> :	<10 ⁵ c/mL	(Blum et al., 2020)
			<u>début des modifications</u> : + 6h PC	>10 ⁶ c/mL	
			<u>pic</u> : + 1j PC et plateau jusqu'à +7j PC	>10 ⁷ c/mL	
			<u>fin des observations</u> : +35j PC	10 ⁶ c/mL	

<p>E. coli</p> <p>→ 20-40 CFU/glande</p>	<p>[-2j PC ; +3j PC]</p> <p>→ <u>prélèvements</u> :</p> <p>-12 ; -6 ; 0 ; +3 ; +6 ; +12 ; +18 ; +24 ; +36 ; 60h PC</p>	<p>avant inoculation :</p>	<p>< 27 x10³ c/mL</p>	<p>(Fogsgaard et al., 2012)</p> <p>→ stabulation entravée</p>
		<p>début des modifications :</p> <p>entre +6 et +12h PC</p>	<p>>1,5 x 10⁶ c/mL</p>	
		<p>pic : +18 h PC</p>	<p>>3,5 x 10⁶ c/mL (plateau jusqu'à +36h PC)</p>	
		<p>fin des observations :</p> <p>+60h PC</p>	<p>>3 x 10⁶ c/mL</p>	
<p>E. coli</p> <p>→ 100 CFU/glande</p>	<p>[0h PC ; +144h PC]</p> <p>→ <u>prélèvements</u> : +0 ; +3 ; +6 ; +9 ; +15 ; +18 ; +21 ; +24 ; +36 ; +48 ; +72 ; +96 ; +120 ; +144h PC</p>	<p>avant inoculation :</p>	<p>Non renseignées</p>	<p>(Yeiser et al., 2012)</p> <p>→ stabulation libre</p> <p>→ traitement AINS (flunixin méglumine; 2,2 mg/kg IV à apparition signes cliniques)</p>
		<p>début des modifications :</p> <p>+9h PC</p>	<p>Non renseignées</p>	
		<p>pic : non renseigné</p>	<p>Non renseignées</p>	
		<p>fin des observations :</p> <p>+144h PC</p>	<p>Non renseignées</p>	
<p>E. coli</p> <p>→ 10⁴ CFU/glande dans 1 glande</p>	<p>[+0h PC ; +176h PC]</p> <p>→ <u>prélèvements</u> : 0 ; +4 ; +8 ; +12 ; +16 ; +24 ; +32 ; +40 ; +56 ; +64 ; +72 ; +80 ; +104 ; +128 ; +176h PC</p>	<p>avant inoculation :</p>	<p><5 x 10⁵ c/mL</p>	<p>(De Boyer Des Roches et al., 2017, 2018; Herry et al., 2017)</p> <p>→ stabulation libre</p>
		<p>début des modifications :</p> <p>+12h PC</p>	<p>>10⁷ c/mL</p>	
		<p>pic : +24h PC</p>	<p>>10¹¹ c/mL jusqu'à +48h</p>	
		<p>fin des observations :</p> <p>+176h PC</p>	<p>>10⁶ c/mL</p>	

<p>E. coli → 10⁴ CFU/glande dans 2 glandes</p>	<p>[+0h PC ; +144h PC] → <u>prélèvements</u> : 0 ; +3 ; +6 ; +9 ; +12 ; +15 ; +18 ; + 21 ; +24 ; +48 ; +72 ; +144h PC</p>	<p>avant inoculation :</p>	Non renseignées	<p>(Vangroenweghe et al., 2005) → traitement AINS (carprofène; 1,4 mg/kg IV +9h PC (signes cliniques déjà présents))</p>
		<p>début des modifications :</p>	>10 ⁵ c/mL	
		<p>pic : +9h PC</p>	>10 ⁶ c/mL (phase de plateau jusqu'à +72h PC)	
		<p>fin des observations :</p>	>10 ^{5,5} c/mL	
<p>LTA → 20 µg/glande</p>	<p>[+0h PC ; +12h PC] → <u>prélèvements</u> : +0 ; +1 ; +2 ; +3 ; +4 ; +5 ; +6 ; +7 ; +8 ; +9 ; +10 ; +11 ; +12h PC</p>	<p>avant inoculation :</p>	<5 x 10 ⁵ c/mL	<p>(Wellnitz et al., 2011) → stabulation entravée</p>
<p>LPS → 0,2 µg/glande</p>		<p>début des modifications :</p>	[2 x 10 ⁵ c/mL – 1,5 x 10 ⁶ c/mL]	
		<p>pic : +7h PC</p>	>3 x 10 ⁶ c/mL	
		<p>fin des observations :</p>	>3 x 10 ⁶ c/mL (plateau depuis le pic)	
<p>LTA → 20 µg/glande</p>	<p>[+0h PC ; +8h PC] → <u>prélèvements</u> : +0 ; +2 ; +4 ; +6 ; +9h PC</p>	<p>avant inoculation :</p>	<1,5 x 10 ⁵ c/mL	<p>(Giovannini et al., 2017) → stabulation entravée</p>
<p>LPS → 0,2 µg/glande</p>		<p>début des modifications :</p>	+4h PC	
		<p>pic : +6h PC</p>	>10 ⁶ c/mL	
		<p>fin des observations :</p>	+8h PC	

LPS → 0,1 <i>μg/glande</i>	[+0h PC ; +9h PC] → <u>prélèvements</u> : +0 ; +0,5 ; +1 ; +1,5 ; +2 ; +2,5 ; +3 ; +3,5 ; +4 ; +4,5 ; +5 ; +5,5 ; <u>+6 ; +9 h PC</u>	<u>avant inoculation</u> :	<1,5 x 10 ⁵ c/mL	(Caldeira et al., 2021) → stabulation entravée → traitement AINS parentérale (meloxicam 0,5 mg/kg IV, immédiatement après l'inoculation de LPS) OU → traitement AINS intra-mammaire (meloxicam 50 mg/quartier IMM, immédiatement après l'inoculation de LPS)
		<u>début des modifications</u> : +6h PC	>10 ⁶ c/mL	
LPS → 0,2 <i>μg/glande</i>	[+0h PC ; +9h PC] → <u>prélèvements</u> : +0 ; +0,5 ; +1 ; +1,5 ; +2 ; +2,5 ; +3 ; +3,5 ; +4 ; +4,5 ; +5 ; +5,5 ; <u>+6 ; +9 h PC</u>	<u>avant inoculation</u> :	AINS = PHY <1,5 x 10 ⁵ c/mL	(Dan et al., 2018) → stabulation entravée → traitement AINS intra-mammaire (kétoprofène 50 mg/quartier IMM, immédiatement après l'inoculation de LPS)
		<u>début des modifications</u> : +3,5h PC	AINS = PHY >10 ⁶ c/mL	
LPS → 0,2 <i>μg/glande</i>	[+0h PC ; +9h PC] → <u>prélèvements</u> : +0 ; +0,5 ; +1 ; +1,5 ; +2 ; +2,5 ; +3 ; +3,5 ; +4 ; +4,5 ; +5 ; +5,5 ; <u>+6 ; +9h PC</u>	<u>avant inoculation</u> :	AINS = PHY <1,5 x 10 ⁵ c/mL	(Dan et al., 2018) → stabulation entravée → traitement AINS intra-mammaire (kétoprofène 50 mg/quartier IMM, immédiatement après l'inoculation de LPS)
		<u>début des modifications</u> : +4h PC	AINS < PHY >2 x 10 ⁶ c/mL	
LPS → 0,2 <i>μg/glande</i>	[+0h PC ; +9h PC] → <u>prélèvements</u> : +0 ; +0,5 ; +1 ; +1,5 ; +2 ; +2,5 ; +3 ; +3,5 ; +4 ; +4,5 ; +5 ; +5,5 ; <u>+6 ; +9h PC</u>	<u>avant inoculation</u> :	AINS = PHY <1,5 x 10 ⁵ c/mL	(Dan et al., 2018) → stabulation entravée → traitement AINS intra-mammaire (kétoprofène 50 mg/quartier IMM, immédiatement après l'inoculation de LPS)
		<u>fin des observations</u> : +9h PC	AINS < PHY >2 x 10 ⁶ c/mL	

	<p>LPS → 1 μg/glande</p>		<p><u>avant</u> <u>inoculation</u> :</p>	<p><1,5 x 10⁵ c/mL</p>	
			<p><u>après</u> <u>inoculation</u></p>	<p>Pas de différence observée avec le groupe contrôle sur toute la période d'étude</p>	
	<p>LPS → 3 μg/glande</p>	<p>[+12h PC ; +108h PC] → <u>prélèvements</u> : +12 ; +24 ; +36 ; +48 ; +60 ; +94 ; +108h PC</p>	<p><u>avant</u> <u>inoculation</u> :</p>	<p>< 1,5 x 10⁵ c/mL</p>	<p>(Werner-Misof et al., 2007) → stabulation entravée</p>
			<p><u>début des</u> <u>modifications</u> :</p> <p>+12 h PC</p>	<p>>10⁶ c/mL</p>	
			<p><u>pic</u> : +12h PC</p>	<p>>10⁶ c/mL <i>(plateau jusqu'à +36h PC, puis décroissance progressive avec dernière différence significative à +84h)</i></p>	
			<p><u>fin des</u> <u>modifications /</u> <u>observations</u> :</p> <p>+108h PC</p>	<p><1,5 x 10⁵ c/mL</p>	

		[+0h PC ; +76h PC] → <u>prélèvements</u> : +0 ; +4 ; + 8 ; +12 ; +16 ; +25 ; 36 ; +52 ; +64 ; +76h PC	<u>avant inoculation</u> :	<10 ⁵ c/mL	(Moussaoui et al., 2002)
			<u>pic 1</u> : [+12h PC ; +16h PC] +/- <u>pic 2</u> : [16h PC; 25h PC]	>27 x 10 ⁶ c/mL	
			<u>fin des observations</u> : +76h PC	>7,5 x 10 ⁵ c/mL	
LPS → 10 µg/glande	[+0h PC ; +55h PC] → <u>prélèvements</u> : suivi 2 fois par jour	<u>avant inoculation</u> :	AINS = PHY < 3 x 10 ⁵ c/mL	(Morkoç et al., 1993) → stabulation entravée → traitement AINS (salicylate de sodium; 12 heures de perfusion IV, dès 1h avant l'inoculation de LPS)	
		<u>début des modifications</u> : +3 h PC	AINS = PHY >2 x 10 ⁶ c/mL		
		<u>pic</u> : +10h PC	AINS = PHY >10 x 10 ⁶ c/mL		
		<u>fin des observations</u> : +55h PC	AINS = PHY >2 x 10 ⁶ c/mL (pas de retour au niveau basal à la fin des observations)		
LPS d' <i>E. coli</i> 055 :B5 → 10 µg/glande	[-24h PC ; +84h PC] → <u>prélèvements</u> : - 2 ; +2 ; +4 ; +6 ; + 8 ; +10 ; +12 ; +24 ; + 36 ; + 48 ; +60 ; + 72 ; + 84h PC	<u>avant inoculation</u> :	<10 ⁵ c/mL	(Hovinen et al., 2008; Siivonen et al., 2011) → stabulation entravée	
		<u>début des modifications</u> : + 4 h PC	> 1,2 x10 ⁶ c/mL		
		<u>pic</u> : + 8 h PC	> 3 x10 ⁶ c/mL c/mL		
		<u>fin des observations</u> : + 84h PC	> 3 x10 ⁶ c/mL (plateau depuis le pic)		

<p>LPS d'<i>E. coli</i> O26 :B6 → 25 µg/glande</p>	<p>[+0h PC ; +24h PC] → <u>prélèvements</u> : +0 ; +3 ; +6 ; +9 ; +12 ; +24h PC</p>	<p><u>avant inoculation</u> :</p>	<p>C = AINS = PHY <10⁵ c/mL</p>	<p>(Zimov et al., 2011) → stabulation entravée → traitement AINS (flunixinine méglumine; 1,1 mg/kg IV, +4h PC)</p>
		<p><u>début des modifications</u> :</p> <p>+3 h PC</p>	<p>C < AINS = PHY >3 x 10⁵ c/mL</p>	
		<p><u>fin des observations</u> :</p> <p>+24h PC</p>	<p>C < AINS = PHY >10⁶ c/mL</p>	
<p>LPS d'<i>E. coli</i> O111:B4 → 25 µg/glande</p>	<p>[+0h PC ; +24h PC] → <u>prélèvements</u> : +0 ; +3 ; +6 ; +12 ; +24h PC</p>	<p><u>avant inoculation</u> :</p>	<p>AINS = PHY <10⁵ c/mL</p>	<p>(Fitzpatrick et al., 2013) → stabulation entravée → traitement AINS (méloxicam; 0,5 mg/kg SC, +0h PC)</p>
		<p><u>début des modifications</u> :</p> <p>+6 h PC</p>	<p>AINS = PHY >2 x 10⁵ c/mL</p>	
		<p><u>fin des observations</u> :</p> <p>+24h PC</p>	<p>AINS = PHY >5 x 10⁶ c/mL</p>	
<p>LPS d'<i>E. coli</i> O111:B4 → 25 µg/glande</p>	<p>[+0h PC ; +24h PC] → <u>prélèvements</u> : +0 ; +8 ; +24 ; +32 ; +48h PC</p>	<p><u>avant inoculation</u> :</p>	<p>AINS = PHY <5 x 10⁴ c/mL</p>	<p>(Ginger et al., 2023) → stabulation libre → traitement AINS (kétoprofène; 3 mg/kg IM, +0h PC)</p>
		<p><u>début des modifications</u> :</p> <p>+8 h PC</p>	<p>AINS = PHY >10⁷ c/mL</p>	
		<p><u>fin des observations</u> :</p> <p>+48h PC</p>	<p>AINS = PHY >10⁷ c/mL (absence de donnée sur évolution au-delà de +48h PC)</p>	

LPS → 500 μg/glande	[+0h PC ; +48h PC] → <u>prélèvements</u> : + 0h ; + 4h ; + 8h ; +24h ; + 48h PC	<u>avant</u> <u>inoculation</u> :	< 2 x 10 ⁵ c/mL	(Yagi et al., 2002)
		<u>début des</u> <u>modifications</u> : +4 h PC	>2,5 x 10 ⁶ c/mL	
		<u>fin des</u> <u>observations</u> : +48h PC	>7,5 x 10 ⁶ c/mL (<i>absence de donnée sur évolution au-delà de +48h PC</i>)	

Légende : PC : Post-Challenge ; h : heure ; j : jour ; IV : Intra-Veineux ; IM : Intra-Mammaire ; SC : Sous-Cutané ; C : vaches sans inflammation mammaire (non challengées) ; PHY : vache challengées n'ayant pas reçu d'AINS ; AINS : vaches challengées ayant reçu un AINS.

(3) Modifications des quantités de matières utiles du lait et de l'index de lipolyse

La production brute (quantité mesurée par la masse) en matières grasses et en protéines lors d'une lactation complète est diminuée à la suite d'une mammite clinique. Cependant, il n'est pas possible de prédire l'évolution des Taux Protéiques (TP) et des Taux Butyreux (TB) lors d'une mammite, car ils sont le résultat du rapport entre la quantité de protéines ou de corps gras présents dans le lait et la quantité totale de lait produit (qui varie également lors d'une mammite). De ce fait, suivant lequel des deux paramètres a l'amplitude de variation la plus importante lors d'une mammite, le rapport peut augmenter ou diminuer (Hortet & Seegers, 1998).

Lors d'une inflammation mammaire, l'index de lipolyse augmente le plus souvent, mais peut également diminuer dans de plus rares cas. En effet, lors d'une mammite, les transformations du lait sont très complexes et peuvent parfois soit augmenter, soit diminuer la lipolyse. À titre d'exemple, les protéases des leucocytes présents dans le lait produit par un quartier inflammé peuvent à la fois dégrader les membranes de globules gras – ce qui augmente la lipolyse – et à la fois dégrader la lipase naturelle et ses activateurs – ce qui diminue la lipolyse - (Chilliard & Lamberet, 1984).

(4) Modifications biochimiques et électrolytiques

Les molécules présentes en quantité augmentée dans le lait d'un quartier infecté sont soit des composants du sang qui traversent la barrière sang-lait endommagée (L-lactate, Albumine de Sérum Bovin (BSA), Lactate DésHydrogénase (LDH), Immunoglobulines (IgG-1 et IgG-2), nitrates, lactoferrine, Na⁺, Cl⁻), soit des composés produits par les cellules épithéliales lors de l'inflammation (L-lactate, LDH) (Ballou, 2012; Blum et al., 2020).

Les molécules présentes en quantité diminuée dans le lait d'un quartier infecté sont soit des composants du lait qui traversent la barrière sang-lait endommagée (lactose, K⁺), soit des composés produits par les cellules épithéliales dont l'expression protéique est diminuée lors de l'inflammation (caséine) (Ballou, 2012; Blum et al., 2020).

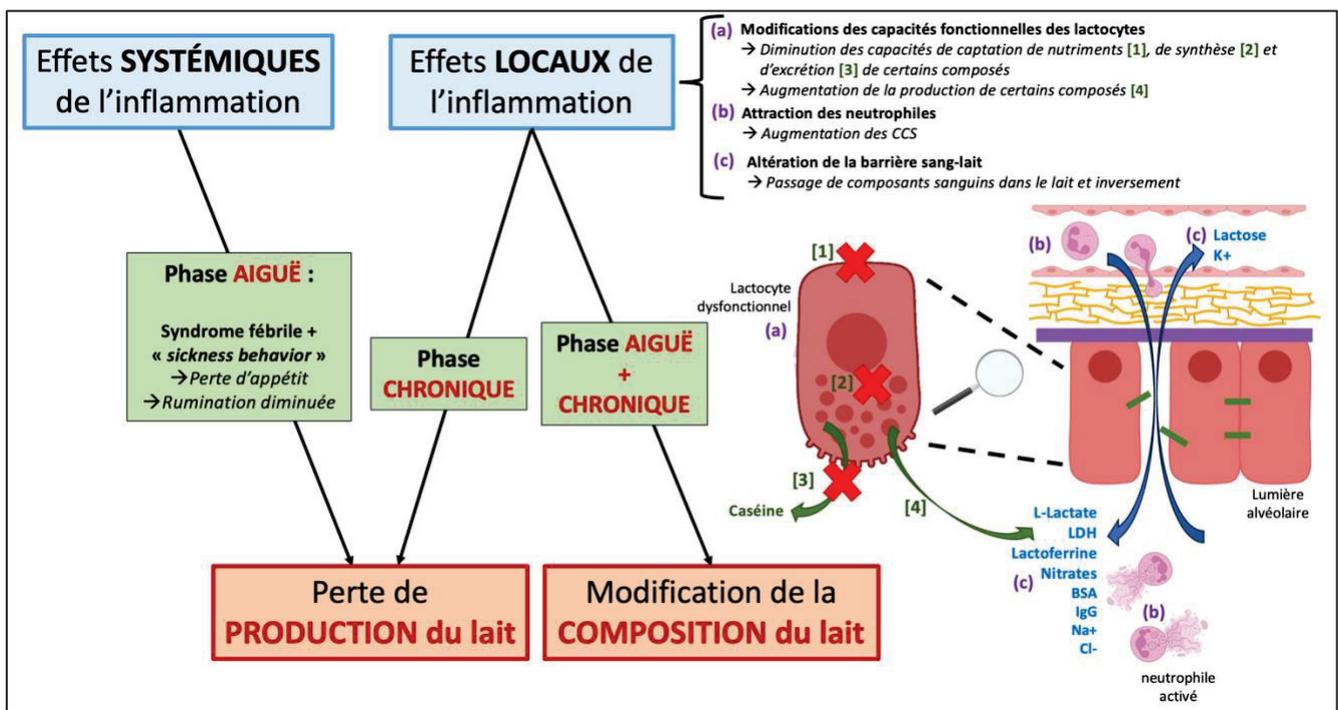


Figure 3 : Origines des pertes de production et des modifications de la composition du lait lors d'une mammite clinique.

Légende : LDH : Lactate Deshydrogenase ; BSA : Albumine de Sérum Bovin ; IgG : ImmunoGlobuline G.

Source : Maison Jean-Baptiste, figure créée sur BioRender (2025) et modifiée sur Power Point – usage académique, non commercial ; <https://BioRender.com/veosepc>

BILAN I.3

- La **diminution de la quantité de lait** produite est principalement liée :
 - aux **effets systémiques** de l'inflammation lors de la phase **aiguë**
 - aux **effets locaux** de l'inflammation lors de la phase **chronique**
- De **nombreux facteurs** expliquent les **variations des pertes** mesurées, pour les mammites cliniques naturelles comme expérimentales.
- Le **retour à une production normale est très long**, ce qui est dommageable car les **pertes** sont réellement **significatives à long terme**.

- La **modification de la composition** du lait est **multifactorielle** : modification des capacités de production des lactocytes, altération de la barrière sang-lait, attraction des neutrophiles sur le site infecté.
 - **CCS** :
 - Majoritairement constitués par les **neutrophiles**.
 - Augmentation très **rapide** et **souvent longue** des CCS : la persistance dépend de l'agent inducteur.
 - **Matières utiles** :
 - **Production brute** (masse de protéines et matières grasses) **augmentée**.
 - Évolution des **taux (TB et TP) impossible à prédire** : dépendante de l'évolution de la quantité de lait produite.
 - **Modification biochimiques et électrolytiques** : elles sont liées à :
 - **Production augmentée** (L-lactate, LDH) **ou diminuée** (caséine) du composé par les **cellules épithéliales** soumises à l'inflammation
 - **Traversée de la barrière sang-lait endommagée**, vers le sang (lactose) ou vers le lait (BSA, IgG).

La première partie de cette synthèse bibliographique a décrit les origines, la physiopathologie et les conséquences locales d'une inflammation mammaire, à l'origine d'une baisse de la quantité de lait produite, de l'augmentation des CCS du lait et de signes cliniques locaux.

La deuxième partie portera sur les mécanismes et les conséquences de l'extension d'une mammite clinique, qui peut secondairement conduire à une inflammation systémique. Une inflammation systémique a non seulement des conséquences directes visibles à l'échelle de l'organisme (signes cliniques généraux, modifications comportementales et posturales), mais peut également aggraver les conséquences de la mammite clinique à l'échelle locale (la baisse d'ingestion augmentant la baisse de la production laitière par exemple).

II. RÉPONSE DE LA VACHE LAITIÈRE LORS D'UNE MAMMITE CLINIQUE

1. Signes cliniques, modifications comportementales et posturales lors d'une mammite clinique

a. Signes cliniques systémiques non comportementaux lors d'une mammite clinique

(1) Cas général

Les mammites cliniques sévères sont les seules qui s'accompagnent de signes cliniques généraux. Plus leur évolution est rapide, plus les signes sont marqués. Ainsi, lors de mammites suraiguës, l'inflammation de la glande est fulgurante et les signes sont caractérisés par de l'abattement, de la fièvre, de l'hypothermie, de la déshydratation, de la tachypnée, de la tachycardie et de l'atonie ruminale. L'issue peut être fatale.

(2) Cas des mammites « colibacillaires »

Les mammites dites « colibacillaires » sont provoquées par des bactéries à Gram négatif (*E. coli*, *Klebsiella spp*, ...). La libération du LPS dans la circulation lors de la multiplication ou de l'élimination de ces bactéries provoque une endotoxémie à l'origine de dysfonctions organiques : formule sanguin anormale, coagulopathie, diminution du flux sanguin et du métabolisme tissulaire, ischémie avec dysfonctionnement secondaire des organes comme le rein et le cœur, variation de la motilité gastro-intestinale.

*b. Modifications comportementales et posturales lors d'une mammite clinique :
« sickness behavior »*

*(1) Étude des comportements naturels et des activités hors contexte de
maladie*

(a) Classification des comportements naturels et des activités

Hors contexte de maladie, l'étude des comportements chez les vaches laitières nécessite de compartimenter ces comportements en plusieurs sous-catégories (Dittrich et al., 2019) :

- les activités liées à la nourriture, qui comprennent la prise de nourriture, le nombre et la durée des périodes d'alimentation, le temps total dédié à l'alimentation et la rumination. Le schéma d'ingestion est régulé selon un rythme diurne qui augmente et diminue avec la lumière du jour : les principales périodes d'ingestion ont lieu le matin et le soir.
- les périodes d'inactivité / de repos, qui peuvent être observées en position debout ou couché.
- les activités physiques, qui comprennent la marche quotidienne, l'agitation lors de la traite, les activités accrues pendant l'œstrus, les comportements sociaux...

L'étude des postures des vaches laitières est également très importante à étudier, particulièrement la station debout ou couché. En effet, une station couchée étant nécessaire pour la rumination, une vache laitière passe donc une grande partie de son budget-temps dans cette position (12 à 13 heures par jour en stabulation libre par exemple). De ce fait, une diminution du temps passé couché entraîne une diminution de la productivité, du bien-être et augmente les problèmes de santé (Cyples et al., 2012; Fogsgaard et al., 2015).

*(b) Budget-temps et comportements prioritaires des vaches laitières en
stabulation libre*

Un des outils utilisés en comportement vétérinaire est le budget-temps. Il s'agit de la répartition, sur 24 heures, des différentes activités d'un animal. Les changements de budget temps peuvent être le reflet d'adaptation spécifique à l'environnement, sans avoir aucune conséquence négative sur le bien-être de l'animal. Cependant, si la contrainte porte sur des comportements importants et prioritaires, cela peut avoir des conséquences négatives. Des expériences de privation et de réduction du budget-temps permettent de déterminer les comportements prioritaires chez les vaches laitières : le comportement de coucher est prioritaire sur les comportements alimentaires, eux-mêmes prioritaires sur les comportements sociaux (Munksgaard et al., 2005).

Le budget-temps consacré à ces comportements est notamment influencé par la nature du logement. La plupart des études disponibles à l'heure actuelle ont rapporté des résultats en stabulation entravée. Seules quelques études se sont intéressées aux modifications comportementales en stabulation libre (cf tableau VII)

D'autres facteurs influencent le temps dédié à chaque comportement : la densité de population, la taille de l'aire d'alimentation, la densité énergétique de la ration, le stade de lactation, l'équipement de traite, l'organisation des couloirs et des accès à la nourriture (Munksgaard et al., 2005)...

(2) Étude des modifications comportementales et posturales dans un contexte de mammite clinique

(a) Intérêts des indicateurs comportementaux et posturaux dans le diagnostic de maladies chez les vaches laitières

Les modifications comportementales et posturales lors de maladies constituent des indicateurs permettant de diagnostiquer la maladie, voire de la prédire avant l'apparition de signes cliniques. Les indicateurs valides sont ceux qui permettent clairement d'identifier un état de maladie. Ces indicateurs peuvent être positifs (c'est-à-dire des comportements augmentés en fréquence ou en intensité quand l'animal est malade) ou négatifs. Traditionnellement, les animaux sont jugés malades quand ils présentent des signes d'affaiblissement : dépression, dysorexie, (Weary et al., 2009) ...

Travailler avec des indicateurs comportementaux et posturaux a plusieurs avantages (Prunier et al., 2013) :

- l'aspect faiblement invasif.
- la possibilité de travailler facilement par observation directe sur le terrain pour des vétérinaires, des agriculteurs et des techniciens ; ou de travailler avec des automates.
- la précocité d'apparition et la sensibilité des indicateurs, qui sont détectables dès la phase aiguë de l'inflammation.
- la spécificité de certains comportements, qui permettent de localiser la zone douloureuse.

Néanmoins, les indicateurs comportementaux comportent aussi des inconvénients, notamment celui de la difficulté d'interprétation. En effet, selon la perception de l'observateur, la

validité et la reproductibilité des mesures par observation visuelle varient (Prunier et al., 2013). De même, la validité des informations fournies par système de détection automatique (comme un accéléromètre par exemple) dépend de la validité de son algorithme d'interprétation (Chapa et al., 2020).

(b) Définition du « sickness behavior »

Les maladies s'accompagnent de changements comportementaux qualifiés de « *sickness behavior* ». Le « *sickness behavior* » est défini comme étant une adaptation comportementale face aux infections et aux blessures (Dittrich et al., 2019). D'un point de vue finaliste, ces réorganisations de priorités comportementales peuvent être perçues comme un moyen d'économiser de l'énergie métabolisable, afin de la dédier au système immunitaire (Dantzer et al., 2008; Fogsgaard et al., 2012) et notamment à la réponse fébrile (Weary et al., 2009). C'est la conséquence du relargage de différentes cytokines inflammatoires par le système immunitaire sur le Système Nerveux Central (SNC), comme décrit ultérieurement (cf 2.c) (Dittrich et al., 2019).

(c) Description du « sickness behavior » lors d'une mammites clinique

Les résultats détaillés dans les paragraphes suivants reprennent les résultats d'études menées sur des mammites cliniques naturelles ou expérimentales, résumés dans le tableau VII. Les changements comportementaux observés semblent positivement corrélés à la fièvre, à la diminution de la production laitière et à l'augmentation des CCS (Fogsgaard et al., 2012).

(i) Comportements liés à la nourriture

Lors d'une mammites clinique, la plupart des études ont montré une diminution de l'intensité et de la durée des comportements liés à la nourriture.

La prise de nourriture, la prise de boisson et le temps de rumination ont diminué après l'induction de mammites expérimentales (Fitzpatrick et al., 2013; Fogsgaard et al., 2012; Siivonen et al., 2011; Yeiser et al., 2012; Zimov et al., 2011), avant et après le diagnostic de mammites naturelles (Fogsgaard et al., 2015; King et al., 2018; Stangaferro et al., 2016). Les résultats sont plus contrastés pour le temps passé à ingérer, qui a diminué (Fogsgaard et al., 2012; Zimov et al., 2011) ou augmenté (Siivonen et al., 2011) selon les études.

Ces modifications comportementales ont été observés principalement lors de la phase aiguë de l'inflammation (lorsque les signes cliniques sont les plus sévères, entre 12 et 18 heures après le

challenge) et leur retour à la normale a été rapide (moins de 24 heures pour la majorité des études) lors de mammites expérimentales. Elles ont été observées sur plusieurs jours lors de mammites cliniques naturelles, parfois quelques jours avant le diagnostic de mammite clinique basé sur les modifications qualitatives ou macroscopiques du lait (CCS, conductivité) (Fogsgaard et al., 2015; King et al., 2018).

(ii) Postures

Lors d'une mammite clinique, les vaches passaient également plus de temps debout et moins de temps couché le jour de l'induction (Cyples et al., 2012; Fogsgaard et al., 2012, 2015c; Medrano-Galarza et al., 2012; Siivonen et al., 2011; Yeiser et al., 2012; Zimov et al., 2011). Bien que le temps absolu passé couché sur le côté du quartier inflammé diminuait, les vaches ne se couchaient pas préférentiellement sur un côté (inflammé ou non inflammé).

Les résultats concernant le temps passé couché sur le côté inflammé ont été plus mitigés et plus difficiles à étudier : cela dépend en effet de la préférence individuelle de la vache pour le côté du couchage (Medrano-Galarza et al., 2012).

Ces modifications posturales ont été observées principalement lors de la phase aiguë de l'inflammation (dans les premières 24 heures) lors de mammites expérimentales. Elles ont été observées sur plusieurs jours lors de mammites cliniques naturelles, parfois quelques jours avant le diagnostic de mammite clinique basé sur les modifications qualitatives (CCS, conductivité) ou macroscopiques du lait (Fogsgaard et al., 2015; Medrano-Galarza et al., 2012).

Le temps augmenté passé couché semble contre-intuitif par rapport aux descriptions classiques du « *sickness behavior* », dans lesquelles l'animal passe davantage de temps immobile en position couchée. Cela peut être un moyen d'éviter la douleur mammaire, en laissant la mamelle suspendue et non comprimée (Siivonen et al., 2011).

(iii) Périodes d'inactivité

À notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'inactivité des vaches laitières lors de mammites naturelles ou expérimentales.

(iv) Activités physiques

Certaines activités ont été augmentées, d'autres ont été diminuées lors de mammites cliniques.

Ainsi, lors d'études menées sur les mammites naturelles, les activités physiques liées à l'inconfort ou à son évitement ont augmenté les jours précédant et suivant le diagnostic : nombre de pas quotidien, agitation lors de la traite (coups de pieds, levers de pattes, piétinements) (Fogsgaard et al., 2015; Medrano-Galarza et al., 2012; Siivonen et al., 2011). Le nombre de pas quotidien était cependant parfois inchangé voire diminué lors de mammites naturelles ou expérimentales (Stangaferro et al., 2016; Yeiser et al., 2012). Ces modifications pourraient être liées à la frustration du temps de couchage limité, mais aussi à l'inconfort et à la douleur mammaire.

Dans le cadre de mammites expérimentales, des comportements d'auto-toilettage et de tête tournée vers la mamelle sont apparus diminués (Fogsgaard et al., 2012), alors que la fréquence et la durée des frottements à la croupe contre une brosse rotative a été augmentée (Rautenbach, 2019).

Ces modifications comportementales ont été observées principalement lors de la phase aiguë de l'inflammation (dans les premières 24 heures) lors de mammites expérimentales. Elles ont été observées sur plusieurs jours lors de mammites cliniques naturelles, parfois quelques jours avant le diagnostic de mammite clinique basé sur les modifications macroscopiques du lait (Medrano-Galarza et al., 2012).

Tableau VII : Tableau résumant les évolutions des comportements, activités et postures de vaches laitières lors des principales études portant sur des mammites cliniques naturelles ou expérimentales.

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
Activités liées à la nourriture	Prise de nourriture	↑	+24h PC	[-21h PC ; +24h PC] Observations directes	(Ginger et al., 2023) → stabulation libre → LPS : 25 µg/glande → traitement AINS (kétoprofène; 3 mg/kg IM +0h PC)
		↓	[-10j PT ; +10j PT] → modifications persistantes au-delà	[-10j PT ; +10j PT] Accéléromètres	(Fogsgaard et al., 2015) → stabulation libre → mammite naturelle

Comportements / Activités / Postures	Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammité +/- dose inoculée	
			[+1j PC ; +2j PC]	[-1j PC ; +6j PC] Pesée des refus	(Yeiser et al., 2012) → stabulation libre → <i>E. coli</i> : 100 <i>CFU/glande</i> → traitement AINS (flunixin méglumine; 2,2 mg/kg IV, dès les premiers signes cliniques)
		Moyenne de +0j par rapport aux valeurs de base	[-3j PC ; +4j PC] Pesée des refus		(Fitzpatrick et al., 2013) → stabulation entravée → LPS 25 <i>µg/glande</i> → traitement AINS (méloxicam; 0,5 mg/kg SC, +0h PC)

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
			[+3h PC ; +5h PC]	[-21h PC ; +24h PC] Observations directes	(Ginger et al., 2023) → stabulation libre → traitement AINS (kétoprofène; 3 mg/kg IM +0h PC) → LPS : 25 $\mu\text{g/glande}$
	Prise de boisson		[+ 4h PC ; +6h PC]	[- 24h PC ; +24h PC] Enregistrement vidéo en continu	(Siivonen et al., 2011) → stabulation entravée → LPS : 10 $\mu\text{g/glande}$

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
Rumination		↑	+24h PC	[-21h PC ; +24h PC] Observations directes	(Ginger et al., 2023) → stabulation libre → LPS : 25 $\mu\text{g/glande}$ → traitement AINS (kétoprofène; 3 mg/kg IM +0h PC)
		↓	[+3h PC ; +5h PC]	[-21h PC ; +24h PC] Observations directes	(Ginger et al., 2023) → stabulation libre → LPS : 25 $\mu\text{g/glande}$ → traitement AINS (kétoprofène; 3 mg/kg IM +0h PC)

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
Temps de rumination		↑	[+10h PC ; +16h PC]	[+0 PC ; +24 h PC] Enregistrement au microphone	(Fitzpatrick et al., 2013) → stabulation entravée → LPS 25 $\mu\text{g/glande}$ → traitement AINS (méloxicam; 0,5 mg/kg SC, +0h PC)
		↓	[+ 4h PC ; +8h PC]	[- 24h PC ; +24h PC] Enregistrement vidéo en continu	(Siivonen et al., 2011) → stabulation entravée → LPS : 10 $\mu\text{g/glande}$
			Moyenne de +0j par rapport à +2j PC	[-2j PT ; +2j PT] Enregistrement vidéo	(Fogsgaard et al., 2012) → stabulation entravée → E. coli : 20-40 CFU/glande

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
			[+3h PC ; +9h PC]	[+0h PC ; +24 h PC] Enregistrement vidéo en continu	(Zimov et al., 2011) → stabulation entravée → LPS : 25 $\mu\text{g/glande}$ → traitement AINS (flunixin méglumine; 1,1 mg/kg IV, +4h PC)
			[+0h PC ; +6h PC]	[+0 PC ; +24 h PC] Enregistrement au microphone	(Fitzpatrick et al., 2013) → stabulation entravée → LPS 25 $\mu\text{g/glande}$ → traitement AINS (méloxicam; 0,5 mg/kg SC, +0h PC)
			[-1j PD ; +3j PD] par rapport aux vaches sans mammite clinique → Nadir à -1j PD	[-5j PD ; +5j PD] Accéléromètre au cou	(Stangaferro et al., 2016) → stabulation libre → mammite naturelle

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
			[-8j PD ; -7j PD]	[-15j PD ; -1j PD] Enregistrement au microphone	(King et al., 2018) → stabulation libre → mammite naturelle
Temps passé à ingérer		↑	Moyenne de -1j par rapport à +1j PC	[- 24H PC ; +24 h PC] Enregistrement vidéo en continu	(Siivonen et al., 2011) → stabulation entravée → LPS : 10 µg/glande
		↓	[+0h PC ; +9h PC]	[+0h PC ; +24h PC] Enregistrement vidéo en continu	(Zimov et al., 2011) → stabulation entravée → LPS : 25 µg/glande → traitement AINS (flunixin méglumine; 1,1 mg/kg IV, +4h PC)

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
			Moyenne de +0j par rapport aux moyennes des autres jours	[-2j PT ; +2j PT] Enregistrement vidéo	(Fogsgaard et al., 2012) → stabulation entravée → <i>E. coli</i> : 20-40 CFU/glande
Inactivité	Temps passé debout	↑	Moyenne de -1j par rapport à +1j PC	[- 24h PC ; +24h PC] Enregistrement vidéo en continu	(Siivonen et al., 2011) → stabulation entravée → LPS : 10 µg/glande
			Moyenne de +0j PC par rapport aux moyennes des autres jours	[-2j PT ; +2j PT] Enregistrement vidéo	(Fogsgaard et al., 2012) → stabulation entravée → <i>E. coli</i> : 20-40 CFU/glande

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
			→ pendant 6h après injection AINS	[-1j PC ; +9j PC] Accéléromètres	(Yeiser et al., 2012) → stabulation libre → <i>E. coli</i> : 100 CFU/glande → traitement AINS (flunixinine méglumine; 2,2 mg/kg IV, dès les premiers signes cliniques)
	Temps passé couché	=	[+0h PC ; +24h PC]	[+0h PC ; +24h PC] Enregistrement vidéo en continu	(Zimov et al., 2011) → stabulation entravée → LPS : 25 µg/glande → traitement AINS (flunixinine méglumine; 1,1 mg/kg IV, +4h PC)

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
		↓	[+ 4h PC ; +20h PC]	[- 24h PC ; +24h PC] Enregistrement vidéo en continu	(Siivonen et al., 2011) → stabulation entravée → LPS : 10 µg/glande
			[-10j PT ; +10j PT] → modifications persistantes au-delà	[-10j PT ; +10j PT] accéléromètres	(Fogsgaard et al., 2015) → stabulation libre → mammite naturelle
			→ pendant 6h après injection AINS	[-1j PC ; +9j PC] Accéléromètres	(Yeiser et al., 2012) → stabulation libre → E. coli : 100 CFU/glande → traitement AINS (flunixin méglumine; 2,2 mg/kg IV, dès les premiers signes cliniques)

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
			+2j PD	[-5j PD ; +9j PD] Accéléromètre sur patte arrière	(Medrano-Galarza et al., 2012) → stabulation libre → mammite naturelle
			Moyenne de -1j par rapport à +1j PC	[- 24h PC ; +24h PC] Enregistrement vidéo en continu	(Siivonen et al., 2011) → stabulation entravée → LPS : 10 $\mu\text{g/glande}$
	Temps passé couché (côté du quartier inflammé)		Moyenne de -1j par rapport à +1j PC	[- 24h PC ; +24h PC] Enregistrement vidéo en continu	(Siivonen et al., 2011) → stabulation entravée → LPS : 10 $\mu\text{g/glande}$

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
Proportion du temps passé couché (côté du quartier inflammé)	=		+ 0j PC → particulièrement à [+4h PC ; +7h PC]	[-2j PC ; +3j PC] Accéléromètres	(Cyples et al., 2012) → stabulation entravée → LPS : 25 - 100 µg/glande
			[+0h PC ; +6h PC]	[-1j PC ; +9j PC] Accéléromètres	(Yeiser et al., 2012) → stabulation libre → <i>E. coli</i> : 100 CFU/glande → traitement AINS (flunixin méglumine; 2,2 mg/kg IV, dès les premiers signes cliniques)
				[-2j PC ; +3j PC]	[-2j PC ; +3j PC]

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
			[-5j PD ; +9j PD]	[-5j PD ; +9j PD] Accéléromètre sur patte arrière	(Medrano-Galarza et al., 2012) → stabulation libre → mammite naturelle
Activités physiques	Nombre de pas quotidien	↑	Moyenne de -1j par rapport à +1j PC	[- 24h PC ; +24j PC] Enregistrement vidéo en continu	(Siivonen et al., 2011) → stabulation entravée → LPS : 10 µg/glande
			+3j PD	[-5j PD ; +9j PD] Accéléromètre sur patte arrière	(Medrano-Galarza et al., 2012) → stabulation libre → mammite naturelle

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
		=	[-1j PC ; +6j PC]	[-1j PC ; +6j PC] Podomètre	(Yeiser et al., 2012) → stabulation libre → <i>E. coli</i> : 100 CFU/glande → traitement AINS (flunixin méglumine; 2,2 mg/kg IV, dès les premiers signes cliniques)
		↓	[-5j PD ; +5j PD]	[-5j PD ; +5j PD] Accéléromètre au cou	(Stangaferro et al., 2016) → stabulation libre → mammite naturelle
	Agitation lors de la traite	↑	[+1j PD ; +3j PD]	[-5j PD ; +9j PD] Accéléromètre sur patte arrière	(Medrano-Galarza et al., 2012) → stabulation libre → mammite naturelle

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
			[-2j PT ; +10j PT] → modifications persistantes au-delà	[-2j PT ; +10j PT] Enregistrement vidéo pendant la traite	(Fogsgaard et al., 2015) → stabulation libre → mammite naturelle
			+8h PC	[-24h PC ; +24h PC] Observations directes	(Ginger et al., 2023) → stabulation libre → LPS : 25 $\mu\text{g/glande}$ → traitement AINS (kétoprofène; 3 mg/kg IM +0h PC)
	Auto-toilettage		+0j PT	[-2j PT ; +2j PT] Enregistrement vidéo	(Fogsgaard et al., 2012) → stabulation entravée → <i>E. coli</i> : 20-40 CFU/glande

Comportements / Activités / Postures		Évolution lors de mammites cliniques	Phases temporelles des modifications	Périodes d'observation Mode d'acquisition	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
	Fréquence de mouvement de tête vers la mamelle	↓	[+0j PT ; +1j PT]	[-2j PT ; +2j PT] Enregistrement vidéo	(Fogsgaard et al., 2012) → stabulation entravée → <i>E. coli</i> : 20-40 CFU/glande
	Fréquence et durée d'utilisation d'une brosse rotative	↑	[+0j PC ; +1j PC]	[-1j PC ; +1j PC] Enregistrement vidéo	(Rautenbach, 2019) → stabulation libre → LPS : 25 µg/glande → traitement AINS (kétoprofène; 3 mg/kg IM +0h PC)

Légende : PC : Post-Challenge ; PD : Post-Diagnostic ; PT : Post-traitement ; h : heure ; j : jour ; IV : Intra-Veineux ; IM : Intra-Musculaire.

Source : modifié d'après Dittrich, Gertz, Krieter (2019)

BILAN II.1

- Peuvent être observés *conjointement* lors d'une **mammite clinique** :
 - des **signes cliniques généraux**
 - des **modifications comportementales** et **posturales** (regroupées sous le terme de « *sickness behavior* »).

- **SIGNES CLINIQUES GÉNÉRAUX** :
 - Les mammites **cliniques sévères** sont les **seules** qui s'accompagnent de **signes cliniques généraux** : *abattement, hyperthermie, hypothermie, déshydratation, tachypnée, tachycardie, atonie ruminale.*
 - En cas d'**endotoxémie** (à LPS notamment), des **dysfonctions organiques** sont observées : *rénale, cardiaque, variation de la motilité gastro-intestinale, ...*

- **"SICKNESS BEHAVIOR" LORS DE MAMMITES** :
 - Une **réorganisation comportementale** face aux maladies est décrite, afin d'économiser de l'énergie et la consacrer au système immunitaire.
 - Lors de mammites, le **budget-temps** et les **postures** des vaches laitières sont modifiés. Les **principales tendances** des modifications sont :
 - **Diminution** de la **durée** des **comportements** liés à la **nourriture** (prise de nourriture, temps de rumination)
 - **Augmentation** de l'**immobilité** et **diminution** du **temps passé couché**.
 - **Augmentation** de *certaines activités physiques* (nombre de pas, agitation lors de la traite), **diminution d'autres** (auto-toilettage, mouvement de tête vers la mamelle).

→ Ces **modifications varient** en **intensité** et **temporellement** selon **l'origine de la mammite** (*naturelle* ou *induite*) :

- Mammite *naturelle* : **modifications** souvent **antérieures** au **diagnostic** par l'éleveur / le vétérinaire (de quelques jours, via les modifications qualitatives et macroscopiques du lait (CCS, conductivité, caillots)) et **durent** dans le temps (quelques jours après le diagnostic et le traitement).
- Mammite *induite* : **modifications** apparaissent **rapidement** (quelques heures après l'induction) mais sont **courtes** (environ 24 heures). Elles sont **corrélées** aux **signes cliniques** observés.

2. Processus physiopathologiques à l'origine des signes systémiques

Lors d'une infection, l'organisme répond par des changements endocriniens, nerveux autonomes et comportementaux, initiés par les cytokines pro-inflammatoires (IL-1- α , IL-1- β , IL-6, TNF- α) produits par les cellules immunitaires : c'est le « *sickness* ». Ces médiateurs coordonnent la réponse inflammatoire non seulement locale (cf partie I.2.b.) mais aussi systémique en agissant sur le cerveau (Dantzer et al., 2008).

Les mécanismes de traversée de la barrière sang-lait et du devenir du LPS dans la circulation générale ne sont pas encore très bien compris. La description qui suit et la figure 4 sont le fruit du résumé des connaissances actuelles des mécanismes lors de mammites cliniques avec signes cliniques systémiques et de connaissances transposées des endotoxémies d'origine gastro-intestinale.

a. Passage d'une inflammation locale à systémique

(1) Passage des endotoxines dans la circulation générale

Le passage d'une inflammation locale à systémique se fait par la translocation des endotoxines de la glande mammaire à la circulation générale : c'est une endotoxémie. Cela est décrit lors de mammites naturelles ou induites à bactéries Gram négative, ou lors de mammites induites à LPS. La sévérité de ces mammites est corrélée à la concentration en LPS dans le plasma. L'endotoxémie par translocation du LTA est beaucoup moins décrite (Eckel & Ametaj, 2016).

Le passage du LPS à la circulation générale lors d'une mammite nécessite la traversée de la barrière sang-lait et donc de l'épithélium alvéolaire. En théorie, cette translocation peut se faire par deux voies différentes : la voie paracellulaire et la voie transcellulaire (Eckel & Ametaj, 2016).

(a) Voie paracellulaire

Le LPS et le LTA augmentent l'expression de l'enzyme d'induction du monoxyde d'azote (iNOS) et par conséquent les concentrations en monoxyde d'azote (NO). Le monoxyde d'azote rompt les jonctions serrées reliant les cellules épithéliales alvéolaires et autorise le passage de molécules (comme des endotoxines) à travers l'épithélium (Eckel & Ametaj, 2016).

(b) Voie transcellulaire

Cette voie de passage est décrite pour l'épithélium intestinale uniquement. L'entrée dans la cellule nécessite une endocytose par reconnaissance des endotoxines par les récepteurs TLR-4 sur le pôle apical des entérocytes. Une fois internalisé, le LPS est soit relargué directement au pôle apical ou au pôle basolatéral de la cellule, soit excrété dans la circulation sanguine ou lymphatique dans des chylomicrons (Eckel & Ametaj, 2016).

(2) Devenir des endotoxines dans la circulation générale

(a) Dans la circulation lymphatique

En transposant avec les mécanismes décrits lors d'endotoxémie d'origine intestinale, il est possible que les endotoxines pénètrent dans la circulation lymphatique et parviennent jusqu'aux macrophages des nœuds lymphatiques. Après reconnaissance et liaison, ces derniers produisent des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF- α) directement relarguées dans la circulation sanguine. Les cytokines induisent la production par le foie de protéines de phase aiguë de l'inflammation : la Sérum Amyloïde A (SAA), la protéine de liaison au LPS (*Lipopolysaccharide Binding Protein* : LBP), l'Haptoglobine (Hp) et la protéine-C réactive (*C-Reactiv Protein* : CRP) (Ceciliani et al., 2012; Eckel & Ametaj, 2016).

(b) Dans la circulation sanguine

Les endotoxines peuvent aussi pénétrer directement dans la circulation sanguine. Leur devenir dépend d'au moins quatre facteurs connus : la concentration en LPS, la concentration en calcium ionisé (iCa⁺) dans le plasma, la concentration en LBP et le récepteur CD14 sous forme membranaire (mCD14) ou soluble (sCD14).

Deux voies de devenir du LPS sanguin sont décrites, mais ne sont pas encore complètement comprises. Une fois dans le plasma, le LPS se lie soit aux macrophages des tissus, soit aux lipoprotéines

(*High-Density Lipoproteins* (HDL) et chylomicrons). La liaison du LPS au récepteur mCD14 des macrophages entraîne l'activation cellulaire et l'inflammation systémique. Le transfert du LPS aux lipoprotéines favorise sa neutralisation (Eckel & Ametaj, 2016).

(i) Voie des lipoprotéines : neutralisation et excrétion des endotoxines

Comme décrit précédemment (cf paragraphe II.1.a.(2).(b).(i).), lors de la phase aiguë de l'inflammation et de l'endotoxémie, le foie produit de la SAA sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires. La SAA change la composition des HDL en provoquant la modification de l'apoprotéine A-1 (apoA-1) : les HDL sont alors des HDL de la phase aiguë de l'inflammation (ap-HDL) (Eckel & Ametaj, 2016).

Lorsque la concentration en calcium ionisé (Ca^{2+}) est faible, l'agrégation des endotoxines est inhibée. La LBP (en concentration très augmentée lors d'inflammation (Ceciliani et al., 2012)) peut se lier aux monomères d'endotoxines, aux agrégats de LPS et aux complexes LPS-sCD14. Le LBP catalyse le transfert des monomères d'endotoxines vers le sCD14 et celui des agrégats de LPS et des complexes LPS-sCD14 vers les ap-HDL. Le sCD14 favorise la liaison des monomères de LPS vers les ap-HDL. Les ap-HDL liés aux endotoxines sont rapidement excrétés par le système biliaire dans le tractus intestinal (Eckel & Ametaj, 2016).

Par ailleurs, l'apoprotéine A1 peut aussi directement se lier aux LPS et les neutraliser, avant de l'excréter dans les urines (Eckel & Ametaj, 2016).

(ii) Voie des macrophages : propagation de l'inflammation

Lorsque la concentration en calcium ionisé est normale, les endotoxines forment des agrégats. Ces agrégats interagissent avec le système du complément (C3a, C5a) et avec les anticorps (IgG, IgM), qui stimulent la liaison des endotoxines aux macrophages. Les agrégats se divisent par la suite en monomères, qui se lient au récepteur membranaire mCD14 associé au récepteur TLR-4 à la surface des macrophages. Cela permet la production de cytokines pro-inflammatoires par des macrophages, comme les cellules de Kupffer du foie. Les médiateurs de l'inflammation ($TNF-\alpha$, IL-1, IL-6, Prostaglandine E2 (PGE2), NO) sont relargués directement dans le sang et les tissus, où ils exercent des effets métaboliques, immunologiques et cliniques généraux (Eckel & Ametaj, 2016).

(3) Rôle de l'axe Hypothalamo-Hypophysio-Surrénalien (HHS)

En parallèle, les endotoxines dans le sang agissent sur la glande surrénale et augmentent la production de glucocorticoïdes. Lors de mammite induite avec du LPS, la sécrétion de cortisol a fortement augmenté et est restée élevée jusqu'à la fin des expériences, jusqu'à faire disparaître la nature pulsatile de la libération du cortisol (Gross et al., 2015).

Ces concentrations élevées de glucocorticoïdes endogènes assurent la mobilisation et l'apport de nutriments afin de soutenir le système immunitaire lors de situations inflammatoires (Gross et al., 2015). Il inhibent également les mécanismes liés au complément et aux anticorps permettant de stimuler la voie des macrophages (Eckel & Ametaj, 2016).

(4) Actions sur le Système Nerveux Central (SNC)

Une fois dans la circulation, les médiateurs propagent la réponse inflammatoire au SNC, à l'origine des certains signes cliniques généraux et de l'apparition du « *sickness behavior* » (cf partie II.2.c.) (Dittrich et al., 2019).

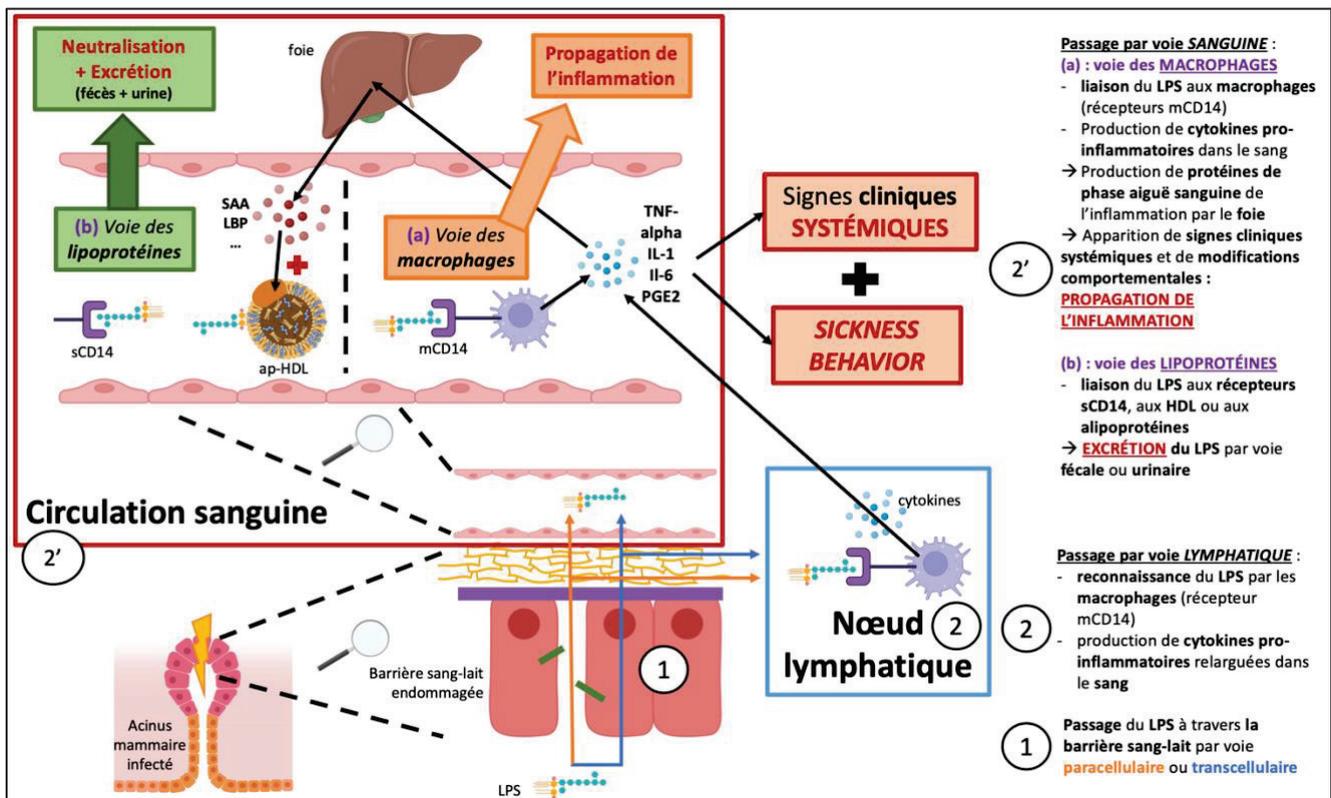


Figure 4 : Passage d'une inflammation mammaire locale à une inflammation systémique : mécanismes simplifiés de l'endotoxémie.

Source : Maison Jean-Baptiste, figure créée sur BioRender (2025) et modifiée sur Power Point – usage académique, non commercial ; <https://BioRender.com/l2di1yg>

b. Physiopathologie des principaux signes cliniques expliquant des modifications comportementales et posturales

(1) Fièvre

La fièvre est la conséquence d'un dérèglement de l'hypothalamus par des facteurs pyrogènes exogènes ou endogènes. Ces molécules stimulent l'hypothalamus, qui, en conséquence, augmente la température d'équilibre corporelle et provoque la fièvre. Lors d'un état fébrile, les principaux signes cliniques se regroupent sous le terme de « syndrome fébrile » : augmentation de la température corporelle, mais aussi dysorexie, abattement et apathie (Dittrich et al., 2019).

(a) Facteur pyrogène exogène : exemple du LPS

Le LPS peut agir directement sur les cellules endothéliales et entraîner de la fièvre. En outre, comme tous les autres pyrogènes exogènes, le LPS induit la libération de pyrogènes endogènes produits par les cellules immunitaires : les cytokines pro-inflammatoires IL-1- α , IL-1- β , IL-6, TNF- α et les interférons (Dittrich et al., 2019).

(b) Facteurs pyrogènes endogènes : les médiateurs de l'inflammation

Les cytokines endogènes pyrogènes IL-1- α , IL-1- β et TNF- α sont les plus puissantes et agissent en moins d'une heure. La cytokine IL-6 et les interférons sont moins puissants et agissent en plus de quatre heures. L'IL-6 est cependant plus persistante dans le sang et corrélée à la fièvre que l'IL-1.

(2) Désordres métaboliques

Une hypoglycémie et une acidose sanguine sont fréquemment observées lors d'endotoxémie. Ils participent aux signes de dépression.

c. Physiopathologie du « sickness behavior »

Le syndrome fébrile et le « sickness behavior » sont souvent concomitants lors d'une maladie (figure 5). La fièvre cause généralement une diminution de l'activité physique et encourage le repos, mais elle n'explique pas complètement la dépression et la léthargie présente lors du « sickness behavior » (Dittrich et al., 2019).

(1) Transmission des signaux inflammatoires périphériques au SNC

Lors d'une inflammation, les signaux inflammatoires (cytokines, ...) émis en périphérie sont transmis au SNC et au cerveau par différentes voies qui agissent en parallèle et permettent le passage de la barrière hémato-méningée (Dantzer et al., 2008) :

- par voie nerveuse : les cytokines produites sur le site de l'inflammation activent les nerfs afférents, qui transmettent l'information au SNC. C'est la voie de transmission la plus rapide.
- par voie humorale : les cellules immunitaires résidentes du plexus choroïde et des organes circumventriculaires pénètrent dans le cerveau et produisent des cytokines pro-inflammatoires à la suite d'une interaction avec un PAMP.
- par des récepteurs à cytokines présents sur la barrière hémato-méningée, sur les macrophages périvasculaires et les cellules endothéliales des veinules du cerveau, capables de faire pénétrer les cytokines pro-inflammatoires de la circulation au cerveau.

(2) Production locale de cytokines dans le cerveau

À la suite de la traversée de la barrière hémato-méningée, des cytokines sont ensuite produites localement par les cellules de la microglie. *In fine*, le cerveau a une « image » de l'inflammation se déroulant en périphérie, sans connaître une invasion de cellules immunitaires et des dommages tissulaires (Dantzer et al., 2008).

(3) Effets des cytokines sur le cerveau

Les cytokines les plus impliquées dans les modifications comportementales du « *sickness behavior* » sont le TNF- α et l'IL-1- β (tableau VIII). Une injection de ces cytokines chez des rongeurs a provoqué une diminution de l'activité physique, une diminution de la prise de nourriture et de boisson, une perte d'intérêt pour l'environnement physique et social (hors stimulation), une altération des capacités cognitives et une augmentation du sommeil profond, de l'hyperalgésie souvent suivie d'hypoalgésie (Dantzer et al., 2008; Dittrich et al., 2019; Weary et al., 2009).

Tableau VIII : Origines et effets des principales cytokines pro-inflammatoires.

Cytokines pro-inflammatoires	Origines	Effets
TNF-α	Macrophages Monocytes Lymphocytes-T	Inflammation <i>“Sickness behavior”</i> Fièvre
IL-1 (α,β)	Macrophages Monocytes Fibroblastes Cellules endothéliales	Inflammation Fièvre Régulation de la réponse immunitaire
IL-6	Macrophages Fibroblastes Cellules endothéliales Cellules tumorales	Inflammation Fièvre Immunité acquise

Source : d’après Dittrich, Gertz, Krieter (2019)

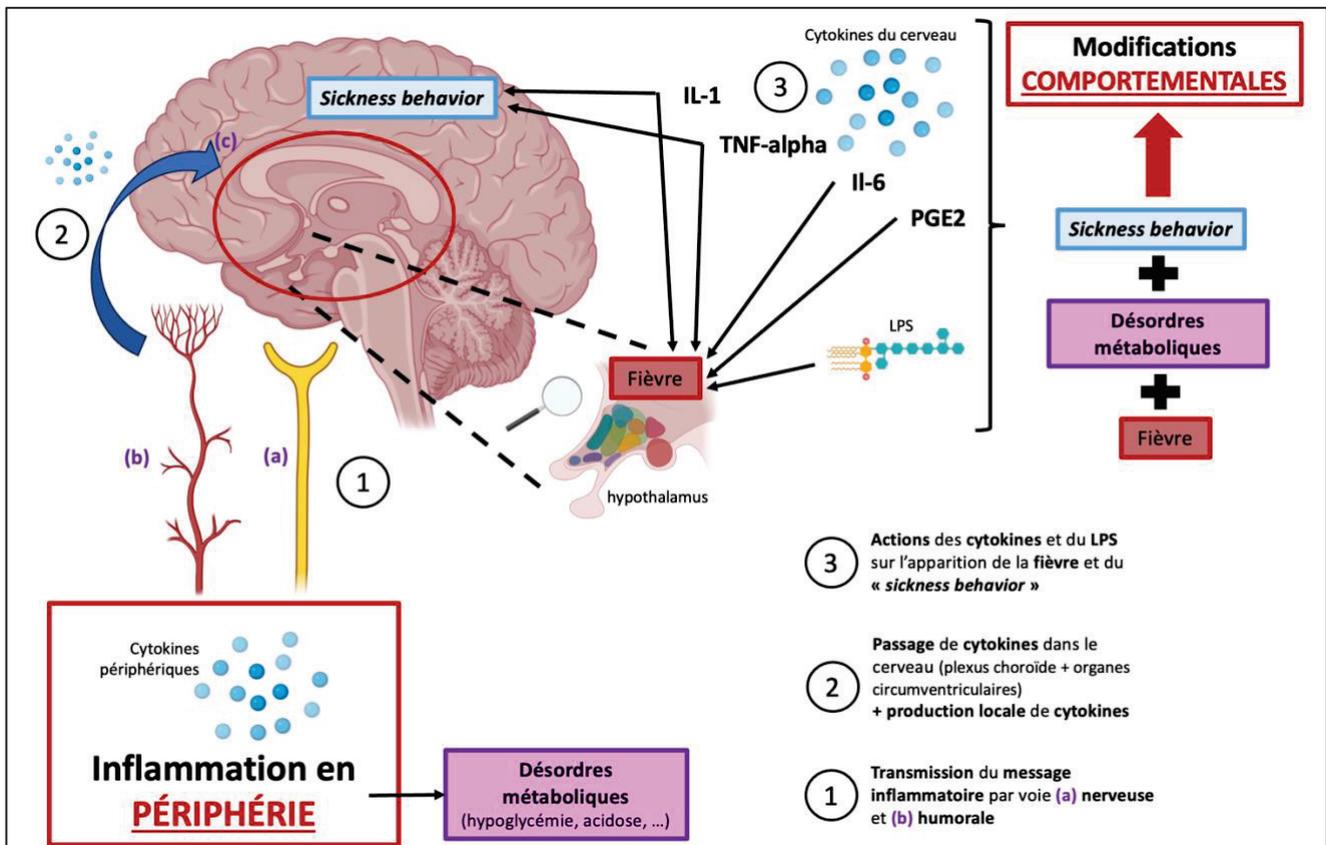


Figure 5 : Origines des modifications comportementales lors d'une endotoxémie.

Source : Maison Jean-Baptiste, figure créée sur BioRender (2025) et modifiée sur Power Point – usage académique, non commercial ; <https://BioRender.com/57271g3>

BILAN II.2

- Le passage d'une inflammation **locale** à **systémique** nécessite ou provoque :
 - o Le **passage des endotoxines** dans le **sang** ou la **lymphe** à travers la **barrière sang-lait** par voie **paracellulaire** et possiblement par voie **transcellulaire**.
 - o La production :
 - de **cytokines pro-inflammatoires** (IL-1, IL-6, TNF- α) par les **macrophages** des **nœuds lymphatiques**
 - de **protéines** de la **phase aiguë de l'inflammation** (SAA, LBP, Hp, CRP) par le **foie**.
 - De **glucocorticoïdes endogènes** par les **surrénales** (cortisol, ...).

- La liaison :
 - Du **LPS** (initialement sous forme *d'agrégats*) aux **macrophages circulants**, qui relarguent des cytokines pro-inflammatoires.
→ **Propagation de l'inflammation** dans l'organisme.
 - Du **LPS** (sous forme de *monomères*) aux lipoprotéines (**ap-HDL**, ...) ou alipoprotéines.
→ **Neutralisation et excrétion des endotoxines** par voie fécale ou urinaire.

- Plusieurs phénomènes expliquent les **modifications comportementales** :
 - La **fièvre**, provoquée par des facteurs pyrogènes exogènes (endotoxines) ou endogènes (**IL-1 α et β , IL-6, TNF- α , interférons**).
 - Des **désordres métaboliques** provoqués par l'endotoxémie tels que **l'hypoglycémie** et **l'acidose sanguine**.
 - La **transmission des signaux inflammatoires au SNC**, à l'origine du « **sickness behavior** » :
 - Les informations liées à une inflammation périphérique sont **transmises** par voie **nerveuse, humorale** ou via des **récepteurs à cytokines** au SNC.
 - Les cytokines sont ensuite **produites localement** par des **cellules de l'encéphale** et sont à l'origine de **modifications comportementales** selon les zones du cerveau affectées.

3. Détection automatisée des modifications comportementales et posturales lors d'une mammite clinique par accélérométrie

a. Méthodes de détection des modifications comportementales et posturales pour le diagnostic de maladies chez les vaches laitières

(1) Méthodes non automatisées

Les modifications comportementales et posturales sont classiquement suivies par observation directe ou par enregistrement vidéo (Bateson & Martin, 2021).

Le bovin est une espèce proie. Les changements de comportement d'un bovin malade sont donc subtils et concernent essentiellement les animaux qui sont incapables de les cacher (en cas de maladie sévère). Cela rend plus difficile le diagnostic de maladie par observation directe, car certains signes ne sont peu ou pas détectables visuellement, particulièrement dans les phases précoces ou les formes peu sévères de maladie. De plus, la présence physique d'un être humain est parfois nécessaire, alors que cela augmente la probabilité que les animaux masquent leur vulnérabilité (Weary et al., 2009).

(2) Méthodes automatisées : intérêts dans l'élevage de précision

(a) Définition et avantages de l'élevage de précision

Les systèmes de détection automatiques sont très performants pour détecter les modifications comportementales et posturales (Weary et al., 2009). Ces derniers s'intègrent dans l'agriculture de précision, qui désigne l'intégration dans les élevages d'objets connectés : les capteurs augmentent les possibilités d'acquérir des informations, de les organiser, de les stocker dans des bases de données et de les traiter (Faverdin et al., 2021). L'avantage des techniques de l'élevage de précision est le suivi individuel ou collectif en continu, parfois à l'échelle individuelle, sans intervention de l'Homme, la détection des anomalies à l'aide d'algorithmes (qui compare les valeurs habituelles de l'animal aux valeurs anormales) et l'alerte de l'éleveur en temps réel (Veissier et al., 2019).

(b) Détection isolée des modifications comportementales et posturales

De nombreuses méthodes automatisées existent pour détecter les modifications comportementales et posturales chez les vaches laitières. La revue systématique de (Stygar et al., 2021) décrit les outils disponibles (en recherche ou commercialisés) et validés en ferme pour l'évaluation du bien-être des vaches laitières.

Les outils connectés permettent de détecter :

- les variations des comportements liés à nourriture (prise de nourriture, prise de boisson, présence à la mangeoire, présence à l'abreuvoir, temps passé à ingérer, temps passé à boire, rumination, temps passé à ruminer, temps passé à brouter)
- les variations de posture et de conditions physiques (position debout ou couchée, score de locomotion)
- les variations de l'activité physique (marche, nombre de pas quotidiens).

Les accéléromètres sont parmi les outils les plus disponibles et validés, entre toutes les technologies disponibles pour l'élevage de précision (Stygar et al., 2021).

(c) Mise en relation des données comportementales et posturales avec d'autres types de données

Un autre avantage de l'élevage de précision est la possibilité de croiser les résultats obtenus par la même technologie ou par des technologies différentes afin d'améliorer les performances des paramètres évalués et des technologies utilisées. Prenons l'exemple des mammites cliniques pour illustrer cette affirmation :

- lors d'une mammite naturelle, différents changements comportementaux ont pu être détectés dans les jours précédant le diagnostic, concernant à la fois les comportements liés à la nourriture et l'activité physique. En effet, une diminution de la prise de nourriture et une agitation lors de la traite (coups de pied, piétinements, levées des pattes) a pu être observée durant les 10 jours précédant et suivant le diagnostic (Fogsgaard et al., 2015). Cela suggère que l'évolution de la prise de nourriture est un indicateur précoce de mammites cliniques chez les vaches laitières, voire un indicateur de guérison. Cet indicateur est d'autant plus spécifique d'une mammite clinique qu'il est combiné avec d'autres indicateurs comportementaux (détectés de manière automatique ou non). Ces conclusions sont en accord avec les résultats de performance du score d'index de santé de (Stangaferro et al., 2016) qui combine le temps de rumination et l'activité physique : son utilisation a permis la détection plus précoce de mammites naturelles à *E.coli*.
- dans le cas d'un challenge inflammatoire intra-mammaire au LPS, des signes cliniques généraux (fièvre, ...) et des modifications comportementales attribuées au « *sickness behavior* » ont été observées dans les quatre heures suivant l'induction (Siivonen et al., 2011).

Des outils de détection de mammites étant capable de détecter à la fois des modifications de paramètres physiologiques et de paramètres comportementaux sont donc plus performants pour détecter précocement les mammites cliniques. Une approche multiparamétrique permet d'augmenter la sensibilité, la spécificité et la précocité des indicateurs (De Boyer Des Roches et al., 2017; King et al., 2018; Prunier et al., 2013).

b. Les accéléromètres triaxiaux

(1) Définition et principe de fonctionnement

(a) Définition

L'accélération est la modification de la vitesse au cours du temps (Chen & Bassett, 2005). C'est ce que les mathématiques formalisent par la notion de dérivée.

Les accéléromètres sont des outils qui mesurent les mouvements du corps en termes d'accélération. Plus précisément, ils mesurent de manière horodatée les accélérations de la partie du corps à laquelle ils sont fixés. Les accélérations peuvent être enregistrées dans un, deux ou trois plans. Il s'agit respectivement des accéléromètres uniaxiaux, biaxiaux et triaxiaux (Liu et al., 2021). En plus de cela, les accéléromètres mesurent la force gravitationnelle de la terre en déterminant l'angle d'inclinaison du dispositif (Chapa et al., 2020).

(b) Principe de fonctionnement

Les accéléromètres sont équipés de capteurs d'accélération piézoélectriques. Un capteur piézoélectrique est constitué d'un élément piézoélectrique et d'une masse sismique logée dans une enceinte. Lorsque le capteur subit une accélération, la masse sismique provoque une déformation de l'élément piézoélectrique. Sous l'action de cette contrainte mécanique, le matériel piézoélectrique se polarise électriquement, ce qui génère une charge électrique proportionnelle à la force et à l'accélération qui lui est appliquée (Chen & Bassett, 2005). Les accéléromètres triaxiaux sont équipés de trois cristaux (élément piézoélectrique), chacun mesurant les vibrations dans un des trois axes orthogonaux X, Y et Z. La sortie inclut trois signaux, chacun représentant la vibration de l'un des trois axes.

Les données sont soit enregistrées, soit directement transmises par une connexion sans fil, ce qui permet un suivi en temps-réel. Les algorithmes des accéléromètres permettent d'interpréter les mouvements comme des motifs comportementaux spécifiques (Chapa et al., 2020).

(c) Performances de détection

Les performances des algorithmes des accéléromètres sont évaluées par des tests de validité. En comparant les résultats obtenus par observation visuelle et par accélérométrie, des valeurs de sensibilité, spécificité et des coefficients de corrélation sont obtenus. Cela permet de juger si les algorithmes détectent réellement ce qu'ils sont censés détecter. Les performances dépendent du placement de l'accéléromètre sur l'animal (Chapa et al., 2020).

La majorité des études de validation d'accéléromètres concernent le suivi du comportement ou de la posture, mais très peu évaluent leur performance pour la surveillance de l'état de santé. En effet, cela demande un investissement financier important et nécessite l'obtention d'un ensemble de données de référence comprenant les résultats d'examen cliniques et complémentaires (échantillons de sang, de lait, ...) pour détecter les maladies (Stygar et al., 2021).

Les annexes 1 et 2 reprennent les conclusions de la revue de Chapa et al. (2020) sur les performances de détection des accéléromètres de comportements alimentaires, d'activités physiques et de postures à la suite d'études de validation. Les performances varient selon le placement du capteur sur le corps du bovin et selon le type de logement (stabulation libre ou pâturage). À titre d'exemple, les accéléromètres portés sur des colliers Axel Medria (ITK/Medria, Châteaubourg, France) ont montré une précision respectivement de 86,13%, 83,19%, 44,33%, 83,33% pour l'enregistrement des temps d'ingestion, de rumination, de repos et de posture debout pour des vaches laitières en stabulation libre (Bouchon et al., 2025).

BILAN II.3

- Il existe des **indicateurs comportementaux et posturaux valides**, permettant de **diagnostiquer un état de maladie** de manière *sensible, spécifique* et *précoce*.

- Les **systèmes de détection automatisés** permettant d'enregistrer les modifications comportementales et posturales s'inscrivent dans **l'agriculture de précision**, en acquérant des **données en continu** et en **temps-réel**.
 - Il est nécessaire **d'évaluer les performances des algorithmes** de chaque système de détection par des **tests de validité** afin d'obtenir des valeurs de sensibilité / spécificité / coefficients de corrélation.
 - **Approche MULTIPARAMÉTRIQUE** : il est possible de **croiser les informations** recueillies par **différents systèmes de détection automatisés**, afin **d'augmenter les performances** des paramètres évalués et des technologies utilisées. *Cela a été prouvé dans le cadre de la détection plus précoce de mammites cliniques.*

- Parmi les nombreuses technologies existantes pour l'élevage de précision, les **accéléromètres** (notamment *triaxiaux*) sont les outils les **plus disponibles** et **validés**.
 - **Principe** : mesurer de manière horodatée l'accélération de la partie du corps à laquelle le capteur est fixé, dans trois axes orthogonaux de l'espace.
 - La **majorité des études de validité** des algorithmes d'accéléromètres portent sur le **suivi du comportement ou de la posture**, mais très peu évaluent leur performance relative à la **surveillance de l'état de santé**. Les résultats varient en fonction de la **zone de placement** du capteur sur le corps.

Les deux premières parties de cette synthèse bibliographique ont décrit les origines et les conséquences de l'inflammation locale et de l'inflammation systémique lors d'une mammite clinique.

La troisième partie s'intéressera à l'intérêt de l'utilisation de molécules de la classe des Anti-Inflammatoires-Non-Stéroïdiens (AINS) dans la limitation des conséquences locales et systémiques des mammites cliniques.

III.UTILISATION ET EFFICACITÉ DES AINS ET DU KÉTOPROFÈNE DANS LE TRAITEMENT DES MAMMITES

1. Recommandations générales de traitement des mammites

Les recommandations actuelles de traitement des mammites cliniques dépendent de leur grade, mais également de l'agent pathogène en cause (De Jong, Creytens, et al., 2023; De Jong, McCubbin, et al., 2023; *Référentiel de traitement des mammites bovines*, 2025).

L'arsenal thérapeutique des mammites comprend non seulement des antibiotiques, mais aussi des anti-inflammatoires (stéroïdiens ou non stéroïdiens) ainsi que des traitements de soutien (réhydratation, ...) (Kayitsinga et al., 2017).

a. Traitements antibiotiques

Afin de réduire l'utilisation d'antibiotiques, des protocoles de traitement sélectifs (figure 6) sont désormais proposés. Le principe du traitement antimicrobien sélectif consiste à ne traiter avec des antibiotiques que les mammites ayant une haute probabilité de réponse aux antibiotiques. Pour cela, il faut identifier les mammites cliniques ne nécessitant pas de recours à un traitement antibiotique : c'est le cas des mammites non bactériennes ou donnant des résultats bactériologiques stériles, des mammites cliniques non sévères causées par des bactéries à gram négatif – exceptées celles liées à *Klebsiella spp.* - (Fuenzalida & Ruegg, 2019), ou certaines mammites chroniques à faible taux de guérison (De Jong, McCubbin, et al., 2023).

De ce fait, afin de reconnaître et de ne traiter que les mammites ayant des grandes chances de réponse favorable à un traitement antibiotique, il est nécessaire d'identifier :

- les signes cliniques associés à la mammite, afin de grader sa sévérité
- l'agent pathogène en cause, afin d'identifier son profil de virulence
- des facteurs intrinsèques à l'élevage et au bovin en question (historique des épisodes de mammites et des CCS des derniers mois, agents pathogènes identifiés lors de précédents épisodes, ...).

Il est désormais démontré qu'attendre un délai de 24 heures les résultats des examens bactériologiques avant d'instaurer un traitement antimicrobien n'affecte pas les probabilités de guérison bactériologique et clinique. Moyennant ce délai, le traitement ciblé des mammites (sans

antibiotique ou avec un antibiotique adapté) donne des résultats au moins aussi performants que le traitement immédiat et à large spectre (De Jong, Creyten, et al., 2023).

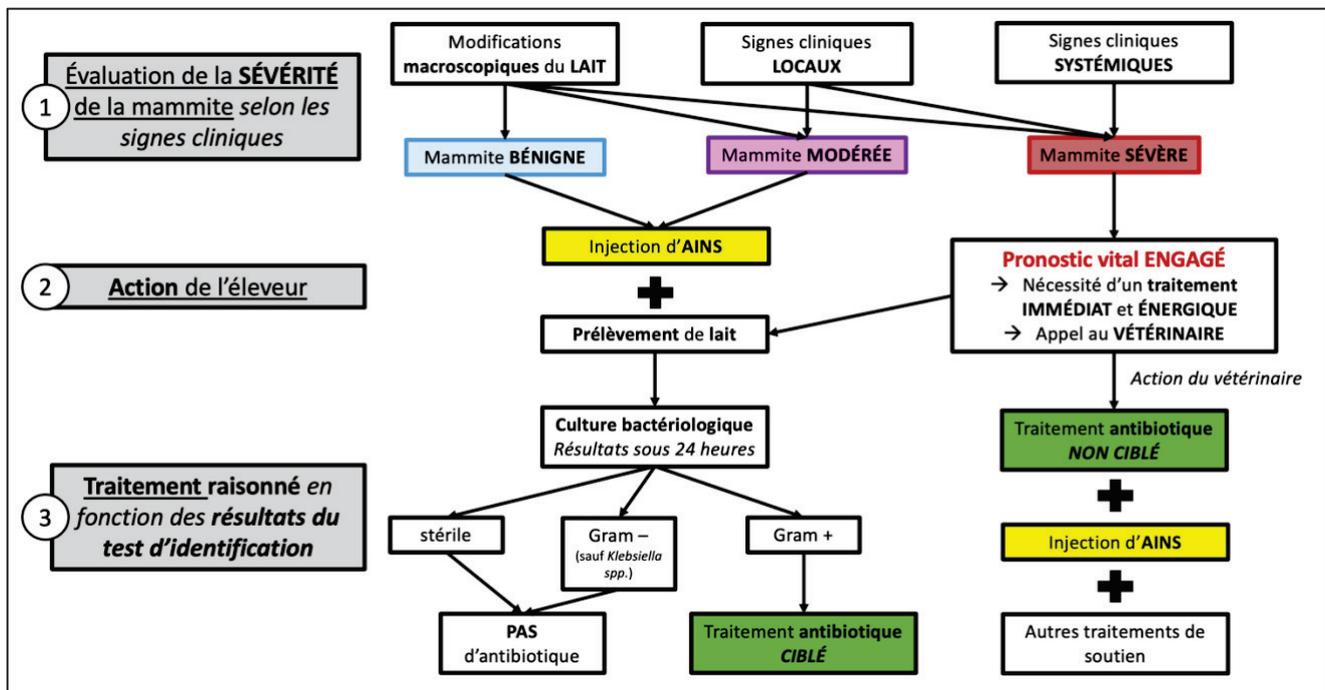


Figure 6 : Proposition de protocole de traitement sélectif des mammites cliniques.

Légende : AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien.

Source : Maison Jean-Baptiste, figure personnelle réalisée sur PowerPoint.

b. Traitements de soutien : AINS et autres

Dans le cas de mammites cliniques bénignes à modérées, l'administration d'un AINS (comme le kétoprofène par exemple) par l'éleveur est recommandée dès la détection des premiers signes cliniques. Les AINS font aussi partie intégrante du traitement des mammites cliniques sévères par le vétérinaire. En plus de soulager la douleur et d'améliorer le bien-être, les AINS ont de nombreux autres bénéfices (tableau IX) : lors des mammites naturelles ou expérimentales, certains AINS ont été associés à une baisse de la température rectale, de la fréquence cardiaque, des CCS, de la létalité et à une amélioration de la motilité ruminale et de la guérison bactériologique (De Jong, McCubbin, et al., 2023).

Cependant, bien que les éleveurs et les vétérinaires soient de plus en plus sensibles à la douleur ressentie lors d'une mammite clinique – quelle que soit sa sévérité – la fréquence d'utilisation des AINS reste faible, particulièrement en cas de mammites cliniques non sévères (Browne et al., 2022).

D'autres traitements symptomatiques sont décrits : réhydratation parentérale ou orale, augmentation de la fréquence de traite, utilisation d'ocytocine, de calcium, de corticoïdes, ... Cependant, les études sont insuffisantes pour évaluer la plupart de ces thérapies de soutien (De Jong, McCubbin, et al., 2023).

BILAN III.1

- Le **traitement sélectif** des mammites cliniques est actuellement **recommandé**.
 - Il consiste à **ne traiter avec des antimicrobiens que les mammites à haute probabilité de réponse** aux antibiotiques. Pour cela, il faut identifier : la **sévérité** de la mammite, **l'agent pathogène** en cause et **l'historique** du bovin et de l'élevage.

- Un **traitement de soutien**, adapté à la gravité de la mammite, est **toujours nécessaire**. Il inclut, *a minima*, l'emploi d'un AINS.
 - L'administration d'un **AINS est toujours recommandé** dès les premiers signes cliniques, quelle que soit la gravité de la mammite.
 - Le recours à des AINS a de nombreux bénéfices : beaucoup sont démontrés mais certains restent encore à étudier.

2. Indications, pharmacodynamie et pharmacocinétique du kétoprofène chez la vache laitière

Le kétoprofène [acide-2-(3-benzoylphenyl)propionique] est une molécule appartenant à la classe des AINS.

a. Indications, posologie et temps d'attente

D'après l'index des médicaments disponibles de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, de l'Environnement et du Travail (ANSES¹, 2025), 14 médicaments disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché en France (AMM) contiennent du kétoprofène dans la liste de leur substance active décrite dans leur Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Les indications d'utilisation décrites dans le RCP chez les bovins sont multiples : réduction de l'inflammation, de la fièvre et des douleurs dans le cadre de maladies respiratoires, d'affections musculosquelettiques et ostéoarticulaires, de l'écornage des veaux et des affections mammaires. Onze médicaments parmi les 14 ont au moins une indication concernant des troubles mammaires : réduction de l'inflammation, de la fièvre et de la douleur et amélioration du taux de guérison dans les mammites cliniques aiguës (y compris celles liées aux endotoxines causées par des micro-organismes Gram négatif) et dans les œdèmes mammaires.

La posologie habituelle recommandée par le RCP est de 3 mg/kg par voie parentérale ou orale une fois par jour. Les médicaments contenant du kétoprofène sont tous des solutions injectables (intraveineuse ou intramusculaire), sauf une destinée à être administrée dans l'eau de boisson. Aucun médicament ne s'administre par voie diathélique. Deux de ces médicaments contiennent une association entre le kétoprofène et un antibiotique (chlorhydrate de ceftiofur ou tulathromycine).

Les temps d'attente pour le lait sont nuls. Les temps d'attente pour la viande vont de un jour à quatre jours pour les médicaments sans antibiotique, et jusqu'à 50 jours pour les spécialités contenant des antibiotiques longue action.

¹ Information issue du site internet de l'index des rcp de l'ANSES : ircp.anmv.anses.fr.

b. Pharmacodynamie, modes d'actions des AINS et spécificités du kétoprofène

Les AINS agissent selon différents modes d'action, qui permettent une action anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique et indirectement anti-toxinique. Sont détaillées ici les mécanismes d'action généraux de la plupart des AINS, et pas seulement ceux du kétoprofène. Seules les spécificités du kétoprofène par rapport aux autres AINS sont précisées.

Le kétoprofène est une molécule qui existe sous deux formes énantiomères : R et S. L'énantiomère (R) possède de meilleures propriétés analgésiques, alors que le (S) est connu pour être un meilleur anti-inflammatoire (ANSES¹, 2025).

(1) Modes d'action liés à l'inhibition de la cascade inflammatoire

(a) Inhibition des cyclo-oxygénases (COX)

Le mode d'action le plus décrit est l'inhibition de l'activité des cyclo-oxygénases (COX) (figure 7). Ce sont des enzymes permettant notamment la production de prostaglandines (médiateurs chimiques) à partir d'acide arachidonique. Il existe quatre principaux types de prostaglandines produits *in vivo* : prostaglandine E2 (PGE2), prostaglandine F2 α (PGF2 α), prostaglandine D2 (PGD2), prostacycline (PGI2). Elles sont impliquées à la fois dans des fonctions homéostatiques, dans l'inflammation et dans des mécanismes délétères pour l'organisme (athérosclérose et anévrisme aortique chez l'Homme). À titre d'exemple, plusieurs fonctions ont été identifiées pour la PGE2 – l'une des plus abondantes prostaglandines de l'organisme – : régulation de la réponse immunitaire, de la tension artérielle, protection gastro-intestinale, reproduction mais aussi induction de l'inflammation (Ricciotti & FitzGerald, 2011).

Deux isoformes principales des COX peuvent être inhibées par les AINS : les enzymes COX-1 et COX-2.

L'enzyme COX-1 est exprimée de manière constitutive – c'est-à-dire hors contexte inflammatoire – dans de nombreux tissus de l'organisme et dans les plaquettes. Elle permet la production de prostaglandines intervenant dans la cytoprotection stomacale, dans le maintien du débit sanguin rénal et dans la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire via la synthèse du thromboxane A2 plaquettaire. Son inhibition est responsable des effets indésirables des AINS parfois observée chez les bovins, notamment les ulcères gastriques. Cependant, son inhibition est parfois

recherchée pour son action anti-agrégant plaquettaire (anti-thrombotique) via la diminution de thromboxane.

L'enzyme COX-2 est exprimée principalement lors d'un processus inflammatoire. Elle est inductible par des facteurs pro-inflammatoires autacoïdes (cytokines, interférons, ...). Son inhibition réduit la synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires à partir de phospholipides membranaires, sans diminuer la production de thromboxane.

La sélectivité des AINS pour les COX-1 et COX-2 permet de les classer (tableau IX) et explique en partie leurs propriétés différentes. Le kétoprofène est un AINS classé comme COX-1 préférentiel. Cela signifie que les concentrations plasmatiques de cet AINS nécessaires pour inhiber l'activité de la COX-2 sont plus importantes que les concentrations nécessaires pour inhiber l'activité de la COX-1. Pour une même concentration, l'activité de COX-1 sera plus inhibée que l'activité de COX-2. Cependant, quelle que soit la sélectivité, tous les AINS sont capables d'inhiber l'activité de COX-2 et la synthèse de prostaglandines. Par conséquent, tous les AINS ont une activité anti-inflammatoire qui peut être similaire quelle que soit la sélectivité (Ferran & Bousquet-mélou, 2014). Cependant, les AINS n'inhibant pas la COX-1 – comme les coxibs – n'agissent pas sur la production de thromboxane et n'ont donc pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire et les phénomènes thrombotiques (Rai et al., 2022).

Tableau IX : Classification des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) disponibles pour les bovins en fonction de la sélectivité pour COX-1 ou COX-2 (d'après Ferran, Bousquet-mélou (2014)).

			
COX-1 préférentiels	Non sélectifs	COX-2 préférentiels	COX-2 sélectifs
<i>Aspirine</i> <i>Flunixin</i> <i>méglumine</i> <i>Kétoprofène</i>	<i>Acide salicylique</i>	<i>Carprofène</i> <i>Méloxicam</i> <i>Acide tolfénamique</i>	<i>Pas de molécule disponible pour les animaux de rente</i>

Légende : COX : CycloOXYgénase.

(b) Inhibition de la lipoxygénase (LOX)

Le kétoprofène inhibe également l'activité des lipoxygénases (figure 7).

Les lipoxygénases sont exprimées dans les cellules endothéliales, épithéliales et immunitaires. Ce sont des enzymes permettant notamment la production de médiateurs chimiques (les leucotriènes) à partir d'acide arachidonique, mais par une autre voie que celle des cyclooxygénases (Shahid et al., 2021).

Il existe de nombreux isoformes, possédant chacune des propriétés spécifiques. En plus des phénomènes inflammatoires, les lipoxygénases sont impliquées dans des maladies telles que l'asthme (pour la LOX-5) et certaines mutations génétiques sur les gènes des lipoxygénases sont associées à des phénomènes tumoraux (Mashima & Okuyama, 2015).

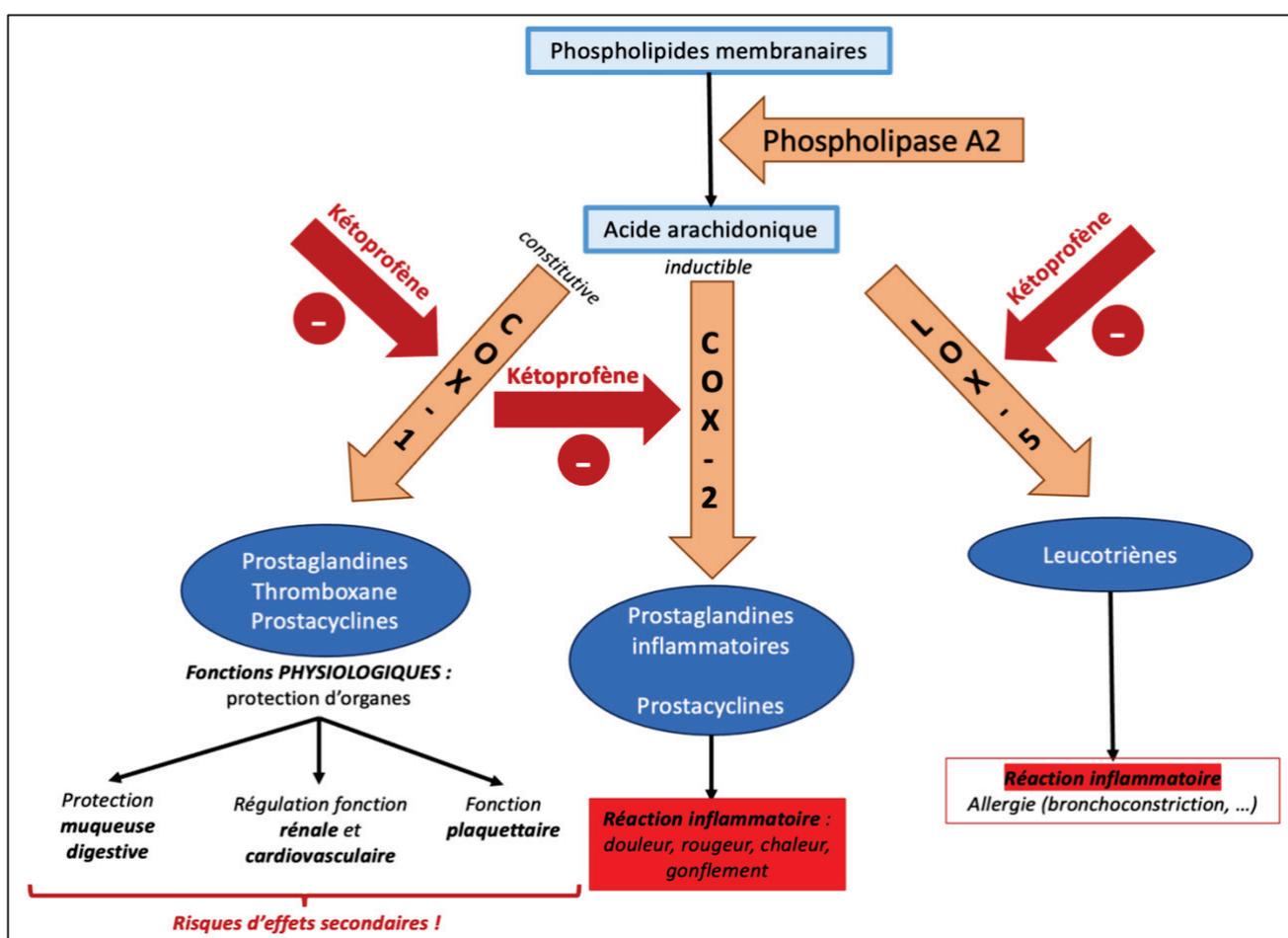


Figure 7 : Mécanismes d'action et effets du kétoprofène sur la cascade inflammatoire.

Légende : COX : CycloXYgénase.

Source : Maison Jean-Baptiste, figure personnelle réalisée sur PowerPoint.

(2) Modes d'action non liés à l'inhibition de la cascade inflammatoire

(a) Inhibition des adhésions cellulaires

Les AINS peuvent pénétrer à travers les membranes biologiques et peuvent interférer avec les phénomènes d'adhésion cellulaire des cellules épithéliales tumorales, des leucocytes (notamment les neutrophiles) et les plaquettes. Cela explique en partie les effets observés anti-tumoraux et les effets sur la coagulation non liés aux prostaglandines (Díaz-González & Sánchez-Madrid, 2015).

Différents mécanismes existent. Certains AINS inhibent les adhésions cellulaires par clivage des protéines d'adhésion, notamment la protéine de la diapédèse L-sélectine, présente sur la membrane des neutrophiles. D'autres AINS interfèrent avec la fonction des intégrines CD11b des neutrophiles et empêchent également la diapédèse. Enfin, certains AINS inhibent l'activité de facteurs de transcription régulant l'expression de gènes codant des protéines d'adhésion cellulaire (cf paragraphe III.2.b.(2).(a).) (Díaz-González & Sánchez-Madrid, 2015).

(b) Modulation des facteurs de transcription pro-inflammatoires

Certains AINS peuvent inhiber l'activité du Facteur Nucléaire κ B (NF- κ B). Ce dernier est un facteur de transcription clé qui contrôle l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'inflammation, notamment ceux encodant des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1- β , iNOS, et certaines molécules d'adhésion cellulaire comme ICAM-1 ou VCAM-1) (Díaz-González & Sánchez-Madrid, 2015).

(c) Autres modes d'action du kétoprofène

D'autres modes d'action du kétoprofène sont également décrits, partagés ou non avec d'autres AINS.

L'action anti-inflammatoire du kétoprofène s'explique notamment par l'inhibition de la bradykinine – un vasodilatateur – et des anions superoxydes – des radicaux libres –. Le kétoprofène stabilise aussi les membranes cellulaires des lysosomes, ce qui limite la libération des enzymes lysosomales dans les tissus inflammés (ANSES¹, 2025).

L'action analgésique du kétoprofène est décrite comme supérieure à celle des autres AINS. Cela est lié à sa capacité d'activer le relargage de sérotonine (5-HT). La sérotonine est un neurotransmetteur qui exerce un effet antinociceptif en se liant aux récepteurs présents sur la fibre

afférente spinale, ce qui module la transmission des informations nociceptives dans le Système Nerveux Central (SNC) (Díaz-Reval et al., 2004).

Le reste de l'action pharmacologique du kétoprofène n'est pas entièrement connu.

c. Pharmacocinétique du kétoprofène chez la vache laitière

(1) Absorption, biodisponibilité et distribution

Les principaux paramètres pharmacocinétiques du kétoprofène sont détaillés dans le tableau X.

Tableau X : Paramètres pharmacocinétiques du kétoprofène chez la vache laitière en fonction de la voie d'administration.

Voie d'administration / Paramètres pharmacocinétiques	Voie orale	Voie intramusculaire	Voie intraveineuse
t_{max}	30 min – 2 h	30 min – 1 h	X
$B_{absolue}$	100 %	80 %	X
$t_{1/2}$	2,2 h	2,5 h	2,1 h
Vd	0,5 L/kg	0,41 L/kg	
Cl	X	0,14 L/h/kg	

Légende : t_{max} : temps d'atteinte de la concentration maximale ; $B_{absolue}$: biodisponibilité absolue ; $t_{1/2}$: temps de demi-vie d'élimination ; Vd : volume de distribution ; Cl : clairance ; X : non renseigné.

Le kétoprofène est fortement lié aux protéines plasmatiques (à plus de 90%).

Le mélange racémique de kétoprofène est hautement lipophile, ce qui lui permet de passer la barrière hémato-méningée et d'agir à un niveau central (Díaz-Reval et al., 2004).

Les effets anti-inflammatoires maximaux du kétoprofène surviennent quatre heures après l'administration intra-musculaire et durent 24 heures. Après injections intramusculaires répétées toutes les 24 heures, la cinétique du kétoprofène est linéaire et les paramètres sont stables.

Le kétoprofène est un acide faible. De ce fait, il atteint des concentrations élevées et persiste dans le tissu inflammatoire pendant au moins 30 à 36 heures après une injection intraveineuse unique (ANSES¹, 2025).

(2) Métabolisme et excrétion

Le kétoprofène est transformé en métabolites inactifs (alcool secondaire) dans le foie. Il est ensuite éliminé majoritairement dans l'urine (environ 90%) et dans une moindre mesure dans les fécès. Quatre-vingts pourcents de la molécule est éliminée 12 heures après administration intramusculaire et l'excrétion complète est obtenue au bout de 96 heures (ANSES¹, 2025).

De petites quantités peuvent être décelées dans le lait des animaux traités, et ces quantités augmentent lors de mammites à cause de la modification du pH (Ferran & Bousquet-mélou, 2014).

BILAN III.2

- Le kétoprofène est un **AINS**.
 - Le kétoprofène est une substance active présente dans **plusieurs spécialités** disposant d'une **AMM** pour les **bovins laitiers**, par voie parentérale (IV ou IM) ou orale.
 - **INDICATIONS** : réduction de l'inflammation, de la fièvre, de la douleur, notamment dans le cadre de **mammites cliniques**.
 - **TEMPS D'ATTENTE** : **nuls** pour le **lait**, **courts** (moins de quatre jours si non associé à un antibiotique) pour la **viande**.

- Le kétoprofène a de **nombreux MODES D'ACTION**, dont plusieurs sont communs avec les autres AINS :
 - **Mécanismes liés à l'interférence directe avec la cascade inflammatoire** :
 - **Inhibition des cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2)**, ce qui réduit la production de **prostaglandines** constitutives ou pro-inflammatoires et de **thromboxane**.
 - **Inhibition des lipoxgénases (LOX)**, ce qui réduit la production de **leucotriènes**.

- Mécanismes **NON liés à l'interférence directe avec la cascade inflammatoire** :
 - **Inhibition des phénomènes d'adhésion cellulaire** (cellules tumorales, leucocytes, plaquettes).
- **Modulation des facteurs de transcription pro-inflammatoires**
- Autres :
 - Inhibition de la bradykinine, des anions superoxydes.
 - Stabilisation des membranes lysosomales.
 - Activation du relargage de sérotonine.
- **PHARMACOCINÉTIQUE** :
 - **Absorption** et **biodisponibilité** : excellentes par voies orale et parentérale.
 - **Distribution** : excellente, passage possible de la barrière hémato-méningée.
 - **Vitesse d'action** : action maximale quatre heures après administration par voie parentérale ou orale pour une durée de 24 heures. À répéter toutes les 24 heures.
 - **Métabolisme** et **excrétion** : Métabolisé dans le foie. Excrétion rapide et majoritairement via l'urine.

3. Bénéfices de l'utilisation des AINS lors d'une mammite clinique

Les effets positifs et négatifs des AINS s'expriment à différentes échelles de l'organisme des vaches laitières souffrant de mammites cliniques. Les AINS ont non seulement des effets locaux (sur la mamelle et sur les cellules épithéliales mammaires de la jonction sang-lait) mais aussi systémiques.

a. Sur la mamelle inflammée (mammite naturelle ou expérimentale)

(1) Effets *in vitro* sur les cellules épithéliales mammaires

Comme décrit précédemment, dans le tissu mammaire, les cellules épithéliales mammaires constituent le principal composant de la barrière sang-lait. L'intégrité de cette barrière est cruciale pour maintenir les gradients des différents constituants dans le sang et le lait. Lors d'une inflammation, l'altération de la barrière est responsable du transfert de composants sanguins dans le lait (LDH, BSA, IgG), ce qui change la composition du lait et qui contribue ou non aux défenses immunitaires (Sintes et al., 2020).

Un des moyens d'étudier l'effet des AINS lors de la réponse inflammatoire et immunitaire mammaire est de cultiver des cellules épithéliales mammaires bovines *in vitro* et de les exposer à des inducteurs de l'inflammation (LPS ou LTA) et à des AINS à doses variables. Différents paramètres sont mesurables sur les cellules cultivées et la barrière sang-lait :

- la viabilité des cellules (Caldeira et al., 2021; Dan et al., 2018; Sintes et al., 2020).
- l'impédance ou capacité électrique de la membrane des cellules, qui est directement proportionnelle à la surface de la membrane de chaque cellule et qui donne des informations sur la morphologie des cellules. Cela renseigne sur la possibilité de passage par voie paracellulaire (Sintes et al., 2020).
- la Résistance Électrique TransÉpithéliale (TransEpithelial Electric Resistance : TEER), qui est inversement proportionnelle à la perméabilité de la barrière et qui représente principalement l'intégrité des jonctions serrées. Cela représente la possibilité de passage par voie transcellulaire mais nécessite que les cellules de la barrière soient vivantes (Sintes et al., 2020).
- la production en ARNm et en protéines des cellules (Caldeira et al., 2021; Dan et al., 2018; Sintes et al., 2020).

Lorsque les AINS sont appliqués sur les cellules, les effets bénéfiques ou toxiques observés sont dose-dépendants et varient en fonction du type d'AINS et de leur sélectivité. Les mécanismes des effets observés ne sont pas complètement compris à l'heure actuelle et il n'est pas certain que ces effets soient identiques lors d'une administration intra-mammaire *in vivo*.

(a) Effets sur la viabilité des cellules épithéliales mammaires

Lorsque les AINS ont été appliqués seuls sur les cellules, aux dosages recommandés *in vivo*, une réduction de la durée de vie des cellules a été observée avec le diclofénac et le méloxicam, qui sont COX-2 sélectifs. Des AINS non sélectifs comme le kétoprofène et la flunixinine n'ont pas affecté pas la viabilité cellulaire. Cela est sans doute à mettre en lien avec l'irritation cellulaire provoquée par le caractère plus acide de certains AINS comme le méloxicam (Sintes et al., 2020).

Lorsque les AINS ont été appliqués conjointement avec des endotoxines (LPS ou LTA) sur les cellules, la viabilité cellulaire a été diminuée par rapport aux cellules soumises uniquement au LPS. Une des hypothèses avancée est que les AINS ont un caractère immunosuppresseur, qui limiterait les capacités de défense des cellules face au LPS (Sintes et al., 2020).

(b) Effets sur l'impédance (capacité) des cellules épithéliales mammaires

Lorsque les AINS ont été appliqués seuls ou avec du LPS sur les cellules et aux doses recommandées *in vivo*, l'impédance des cellules n'a pas ou peu été modifiée. Seul le diclofénac aux doses supérieures aux recommandations avec ou sans LPS l'augmentait fortement. C'est un signe de modification de la morphologie cellulaire, voire de mort cellulaire massive suite aux effets toxiques du diclofénac à trop forte dose (Sintes et al., 2020).

(c) Effets sur la Résistance Électrique TransÉpithéliale (TEER) de la barrière

Les cellules épithéliales challengées avec du LPS ont présenté une TEER diminuée, ce qui témoigne d'une ouverture des jonctions serrées qui les relient.

Lorsque du méloxicam, du kétoprofène et de la flunixinine méglumine ont été appliqués conjointement avec des endotoxines (LPS) sur les cellules, la TEER a diminué de manière plus importante au début de l'inflammation, mais la récupération d'une TEER normale a été plus rapide qu'avec des endotoxines seules. Ces AINS favorisent donc une réparation plus rapide de la barrière

sang-lait *in vitro*, mais sans doute via des mécanismes différents. Ainsi, bien que le méloxicam soit plus irritant pour les cellules, sa sélectivité permettrait la production de prostanoïdes protecteurs ou réparateurs via l'enzyme COX-1 et donc une récupération similaire à celle des AINS non sélectifs comme le kétoprofène (Sintes et al., 2020).

(d) Effets sur la production en ARNm et en protéines de l'inflammation

In vitro, les AINS (dont le kétoprofène, la flunixin méglumine, le diclofénac et le meloxicam) ont limité l'expression d'ARNm de la cytokine pro-inflammatoire TNF- α dans les cellules épithéliales mammaires lors d'un challenge inflammatoire. Le TNF- α augmente la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale humaine. Cependant, l'inhibition de son expression n'a pas évité l'ouverture de la barrière sang-lait (Sintes et al., 2020).

Le kétoprofène a également limité l'abondance d'ARNm d'autres facteurs inflammatoires (IL-8, SAA, COX-2, PTGES) ou non inflammatoires (COX-1) (Dan et al., 2018), de même que le méloxicam (SAA, iNOS) (Caldeira et al., 2019).

In vitro, le kétoprofène et le méloxicam ont diminué les concentrations en prostaglandines PGE₂, qui joue un rôle dans la mise en place de l'inflammation (Caldeira et al., 2019; Dan et al., 2018).

(2) Effets in vivo lors d'une administration intra-mammaire

Les effets de l'administration d'AINS par voie intra-mammaire ont été décrits pour le méloxicam (Caldeira et al., 2021) et le kétoprofène (Dan et al., 2018) à la dose de 50 mg/quartier.

(a) Effets sur la production en ARNm, sur les protéines de l'inflammation du lait et sur la barrière sang-lait

In vivo, le méloxicam et le kétoprofène ont été associés à une diminution de l'abondance des ARNm de TNF- α , d'IL-8, de SAA, d'iNOS, de PTGES. Le kétoprofène a de plus été associé à une diminution de l'abondance des ARNm de COX-1 et COX-2 (Caldeira et al., 2019; Dan et al., 2018; Sintes et al., 2020).

Le TNF- α augmente la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale humaine. Cependant, l'inhibition de son expression n'a pas évité l'ouverture de la barrière sang-lait (Sintes et al., 2020) (cf paragraphe III.3.a.(2).(a)).

L'IL-8 et le SAA sont des molécules chémo-attractives impliquées dans le recrutement des cellules migrant dans le lait. Les AINS limitent donc l'augmentation des CCS du lait lors d'une inflammation. Il reste à investiguer de la conséquence de l'utilisation d'AINS sur la réponse immunitaire, car ils limitent l'afflux de cellules phagocytaires dans la mamelle, ce qui limiterait potentiellement la réponse immunitaire locale (Dan et al., 2018).

Les enzymes COX-1, COX-2 et PTGES sont associées à la synthèse de prostaglandines. Les AINS, en diminuant l'abondance des ARNm COX-1 et COX-2, ont donc des effets sur la synthèse de prostaglandines directement au niveau des cellules épithéliales mammaires (Caldeira et al., 2019; Dan et al., 2018).

L'administration de kétoprofène par voie intra-mammaire a inhibé l'augmentation des concentrations en LDH, BSA et IgG dans le lait lors d'un challenge inflammatoire (Dan et al., 2018). Ce n'est pas le cas pour le méloxicam, qui n'a pas inhibé l'augmentation de concentration de ces marqueurs (Caldeira et al., 2021). Or, la présence de ces composés sanguins dans le lait témoigne de la rupture de l'intégrité de la barrière sang-lait (paragraphe I.3.b.(4)). De ce fait, contrairement aux résultats *in vitro*, l'administration de méloxicam intra-mammaire n'a pas accéléré la réparation de la barrière sang-lait lors d'un challenge inflammatoire (Caldeira et al., 2021), alors que l'administration de kétoprofène intra-mammaire a maintenu l'intégrité de la barrière sang-lait lors d'un challenge inflammatoire (Dan et al., 2018).

(b) Effets sur les CCS

L'administration de kétoprofène par voie intra-mammaire limite l'augmentation des CCS lors d'un challenge inflammatoire mammaire (Dan et al., 2018). Au contraire, le méloxicam est associé à une augmentation plus précoce des CCS et ne la limite pas (Caldeira et al., 2021) (tableau IX).

Tableau XI : Tableau résumant les effets de différents AINS sur la quantité de lait produite, les CCS, les activités et les postures lors de mammites induites expérimentalement.

AINS	Voie d'administration Dose Moment d'administration	Paramètre étudié	Effets de l'AINS et temporalité	Périodes d'observation	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
Kétoprofène : COX-1 préférentiel	Parentérale → 3 mg/kg IM à +2h PC OU Orale → 4 mg/kg à +2h PC	Pas de données relatives aux CCS, à la quantité de lait produite, aux comportements ou à la posture			(Banting et al., 2008) → vaches en pâturage → LPS 0,1 ou 0,2 µg/glande
	Parentérale → 3 mg/kg IM à +0h PC	CCS	C < AINS = PHY → [+0h PC ; +48h PC]	[+0h ; +9h PC]	(Ginger et al., 2023) → stabulation libre → LPS 25 µg/glande
		Ingestion	AINS > PHY → +5h PC	[-21h ; +24h PC]	
		Rumination	AINS > PHY → +5h PC	[-21h ; +24h PC]	
	Posture couchée	AINS > PHY → +24h PC	[-21h ; +24h PC]		
Intra-mammaire → 50 mg/quartier à +0h PC	CCS	AINS = PHY → [+0h PC ; +4h PC] AINS < PHY → [+4h PC ; +9h PC]	[+0h ; +9h PC]	(Dan et al., 2018) → stabulation entravée → LPS 0,2 µg/glande	

AINS	Voie d'administration Dose Moment d'administration	Paramètre étudié	Effets de l'AINS et temporalité	Périodes d'observation	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
Flunixin Méglumine : COX-1 préférentiel	Parentérale → 2,2 mg/kg IV dès les premiers signes cliniques (entre +3h et +7h PC pour Wagner, Apley. (2004) ; entre +18h et +24h PC pour Yeiser et al. (2012))	Quantité de lait produite	AINS = PHY → [+0j PC ; +2j PC] C > AINS > PHY → +3j PC C = AINS > PHY → +4j PC C = AINS > PHY → +6j PC	[+0j PC ; +90j PC]	(Yeiser et al., 2012) → stabulation libre → <i>E. coli</i> 100 CFU/glande
		CCS	C < AINS = PHY → [+0h PC ; +144h PC]	[+0h PC ; +144h PC]	
		Temps passé debout	C < AINS = PHY → pendant 6h après injection AINS	[-1j PC ; +9j PC]	
		Nombre de pas quotidien	C = AINS = PHY → [-1j PC ; +6j PC]	[-1j PC ; +6j PC]	
		Ingestion journalière	C = AINS = PHY → +0j PC C = AINS > PHY → +1j PC C > AINS = PHY → +2j PC C = AINS = PHY → [+3j PC ; +6j PC]	[-1j PC ; +6j PC]	

AINS	Voie d'administration Dose Moment d'administration	Paramètre étudié	Effets de l'AINS et temporalité	Périodes d'observation	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
		Quantité de lait produite	AINS = PHY → [-5j PC ; +10j PC]	[-5j PC ; +10j PC]	(Wagner & Apley, 2004) → stabulation libre → LPS 100 µg/glande
	Parentérale → 1,1 mg/kg IV à +4h PC	Quantité de lait produite	AINS = PHY → [+0h PC ; +24h PC]	[+0h PC ; +24h PC]	(Zimov et al., 2011) → stabulation entravée → LPS 25 µg/glande
		CCS	AINS = PHY → [+0h PC ; +24h PC]	[+0h PC ; +24h PC]	
		Temps passé à ingérer	AINS > PHY	Temps cumulé entre [+0h PC ; +12h PC]	
		Temps passé à ruminer	AINS = PHY → [+0h PC ; +24h PC]	[+0h PC ; +24h PC]	
		Temps passé couché	AINS = PHY → [+0h PC ; +24h PC]	[+0h PC ; +24h PC]	
Meloxicam : COX-2 préférentiel	Parentérale → 0,5 mg/kg IV à +0h PC	CCS	AINS = PHY	[+0h PC ; +24h PC]	(Fitzpatrick et al., 2013) → stabulation entravée → LPS 25 µg/glande
		Temps passé à ruminer	AINS = PHY	[-24h PC ; +24h PC]	
		Prise de nourriture	AINS = PHY	[-3j PC ; +4j PC]	

AINS	Voie d'administration Dose Moment d'administration	Paramètre étudié	Effets de l'AINS et temporalité	Périodes d'observation	Étude Logement Type de mammite +/- dose inoculée
	Parentérale → 0,5 mg/kg IV à +0h PC	CCS	AINS = PHY → [+0h ; +9h PC]	[+0h ; +9h PC]	(Caldeira et al., 2021) → stabulation entravée → LPS 0,1 ou 0,2 µg/glande
	Intra-mammaire → 50 mg/quartier à +0h PC	CCS	AINS > PHY → [+0h PC ; +3h PC] AINS > PHY → [+4h PC ; +9h PC] <i>augmentation plus précoce et plus importante pour les vaches AINS</i>	[+0h ; +9h PC]	
Carprofène : COX-2 préférentiel	Parentérale → 1,4 mg/kg IV à +9h PC	Quantité de lait produite	AINS = PHY → [+0h ; +144h PC]	[+0h ; +144h PC]	(Vangroenweghe et al., 2005) → <i>E. coli</i> 10 ⁴ CFU/glande dans 2 glandes
		CCS	AINS = PHY → sur toute la période d'observation	Non renseignée	
Salicylate de sodium : NON spécifique	Parentérale → perfusion IV 12h de suite, 1h avant inoculation du LPS	Quantité de lait produite	AINS = PHY → [+0h ; +48h] AINS = niveau basal < PHY → +48h PC AINS = PHY = niveau basal → +55h PC	[+ 0h PC ; +55h PC]	(Morkoç et al., 1993) → stabulation entravée → LPS 10 µg/glande
		CCS	AINS = PHY → [+ 0h PC ; +55h PC]	[+ 0h PC ; +55h PC]	
		Appétit (score subjectif)	AINS = PHY	[+ 0h PC ; +55h PC]	

Légende : C : Contrôle ; PC : Post-Challenge ; h : heure ; j : jour ; IV : Intra-Veineux ; IM : Intra-Musculaire ; IMM : Intra-Mammaire ; PHY : vache challengées n'ayant pas reçu d'AINS ; AINS : vaches challengées ayant reçu un AINS.

Grille de lecture du tableau XI : dans l'exemple de l'étude de Yeiser et al. (2012), les CCS ont significativement augmenté par rapport à la période contrôle, mais aucune différence significative n'a été observée entre les vaches PHY et AINS concernant les CCS après le challenge. Durant les trois premiers jours suivant l'inoculation de LPS, aucune différence significative n'a été observée entre les vaches PHY et AINS concernant la quantité de lait produite. Le quatrième jour, les vaches AINS ont produit significativement plus de lait que les vaches PHY, mais significativement moins que les vaches contrôle. Le cinquième et le septième jours, les vaches AINS ont produit significativement plus de lait que les vaches PHY, et autant que les vaches contrôle.

(c) Effets sur la quantité de lait produite

À notre connaissance, peu ou pas de données sont actuellement disponibles concernant l'effet d'une administration intra-mammaire d'un AINS sur la quantité de lait produite lors d'une mammite clinique.

(d) Effets sur les signes cliniques locaux

À notre connaissance, peu ou pas de données sont actuellement disponibles concernant l'effet d'une administration intra-mammaire d'un AINS sur les signes cliniques locaux lors d'une mammite clinique.

(3) Effets in vivo lors d'une administration parentérale ou orale

Des administrations parentérales et orales de kétoprofène ont montré un effet sur l'inflammation locale de la mamelle, en réduisant la taille de la mamelle, la douleur mesurée et l'aspect anormal du lait (Banting et al., 2008).

(a) Effet sur les CCS

L'administration de kétoprofène, de flunixin méglumine, de carprofène, de méloxicam et de salicylate de sodium par voie parentérale n'a montré aucun effet sur l'augmentation des CCS lors d'un challenge inflammatoire mammaire (tableau IX).

(b) Effet sur la quantité de lait produite

L'administration de carprofène et de flunixin méglumine (1,1 mg/kg) par voie parentérale n'a montré aucun effet sur la diminution de la quantité de lait produite lors d'un challenge inflammatoire mammaire. Au contraire, l'administration de salicylate de sodium et de flunixin méglumine (2,2

mg/kg) par voie parentérale ont permis de limiter la diminution de quantité de lait produite et d'accélérer le retour au niveau basal pré-challenge inflammatoire. Aucune information n'est disponible pour le kétoprofène (tableau IX).

b. Sur l'organisme souffrant de mammites clinique (mammites naturelle ou expérimentale)

(1) Par voie parentérale

Les bénéfices d'une administration parentérale d'AINS lors d'une mammites dépendent du type d'AINS utilisé, de sa durée d'efficacité, mais aussi du délai d'administration de l'AINS par rapport à l'apparition des signes cliniques. Plus l'administration est précoce (juste après les premiers signes, voire avant les premiers signes), plus l'enzyme inductible COX-2 serait inhibée efficacement, donc plus les bénéfices du traitement anti-inflammatoire seraient importants (information issue d'un résumé de l'article de revue de Burvenich, Messom et Peeters (1982), non disponible en libre accès).

Les AINS ont permis de réduire les signes cliniques systémiques observés lors de mammites. L'administration de flunixin, de caprofène ou de kétoprofène a été associée à une baisse de la température rectale, de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire et à une meilleure motilité ruminale (De Jong, McCubbin, et al., 2023).

Les activités et la posture des vaches laitières souffrant de mammites ont aussi été modifiées à la suite de l'administration d'AINS (tableau XI). Les vaches non traitées ont présenté une activité d'ingestion et une prise de boisson moins importante lors du premier jour du challenge inflammatoire que les vaches traitées avec de la flunixin méglumine par voie intraveineuse. Cependant, aucune différence n'a été observée entre les vaches non traitées et les vaches ayant reçu de la flunixin méglumine concernant le nombre de pas quotidiens, le temps passé à ruminer et le temps passé en posture couchée (Yeiser et al., 2012).

(2) Par voie orale

Dans l'étude de Banting et al. (2008), pour des doses inoculées de LPS identiques, l'efficacité et la vitesse d'action du kétoprofène par voie orale se sont montrées similaires (voire parfois supérieures) à celles du kétoprofène par voie parentérale, même pour les vaches présentant un appétit et une

motilité ruminale diminués : baisse de la température rectale, de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire et une meilleure motilité ruminale.

(3) Par voie intra-mammaire

Les effets des AINS intra-mammaires semblent être limités à la glande. À titre d'exemple, le kétoprofène intra-mammaire n'a pas eu d'effet sur la fièvre et sur les autres signes systémiques lors d'un challenge inflammatoire mammaire (Dan et al., 2018).

BILAN III.3

- Les **bénéfices des AINS lors d'une inflammation mammaire** varient en fonction de l'**AINS** utilisé, de la **voie d'administration** et du **temps d'administration** par rapport au début de l'inflammation.

 - Bénéfices sur la barrière sang-lait et ses constituants IN VITRO :
 - **Fermeture** plus rapide des **jonctions serrées** (kétoprofène, méloxicam, flunixine méglumine).
 - Diminution de la production d'**ARNm** de **molécules pro-inflammatoires** (kétoprofène, méloxicam, flunixine méglumine, diclofénac).
 - Diminution de la production en **prostaglandines** PGE2 (kétoprofène, méloxicam).
- Attention : **effets toxiques possibles** sur les cellules épithéliales (doses toxiques, effet immunosuppresseur, caractère acide des AINS).

- Bénéfices à l'échelle de la MAMELLE :
 - AINS par voie intra-mammaire :
 - Diminution de la production d'ARNm de molécules pro-inflammatoires (kétoprofène, méloxicam).
 - Diminution de la concentration en protéines d'origine sanguines (LDH, BSA, IgG) dans le lait (kétoprofène) : prévention de la rupture de l'intégrité de la barrière sang-lait.
 - Attention : faux pour le méloxicam.
 - CCS : limitation de l'augmentation (kétoprofène).
 - Attention : faux pour le méloxicam.
 - AINS par voie générale (parentérale) :
 - CCS : absence d'effet.
 - Quantité de lait produite : limitation de la diminution et retour plus rapide au niveau basal (démonstré pour flunixin méglumine, salicylate de sodium).
- Bénéfices à l'échelle de l'ORGANISME :
 - AINS par voie intra-mammaire : absence d'effet.
 - AINS par voie générale (parentérale / orale) :
 - Diminution des signes cliniques systémiques : limitation de l'hyperthermie, de la tachycardie, de la tachypnée, et de la baisse de motilité ruminale.
 - Ingestion et prise de boisson plus importante dans la phase aiguë de l'inflammation (démonstré pour flunixin méglumine, kétoprofène).
 - Attention : absence d'effet sur le temps de rumination, le temps passé en posture couchée et sur le nombre de pas quotidien.

Cette synthèse bibliographique a décrit à différentes échelles les conséquences d'une mammite clinique : plus une mammite est sévère, plus les conséquences ne sont pas limitées seulement à la sphère mammaire, mais également étendues à l'échelle de l'organisme. Combiner les critères de détection des conséquences locales (quantité de lait produite, CCS) et systémiques (modifications des activités et des postures) permet d'augmenter la précocité et la fiabilité des diagnostics de mammites cliniques. L'accélérométrie est l'une des technologies aujourd'hui privilégiées pour le suivi des activités et postures des vaches laitières car elle permet un suivi continu, qui semble sensible, spécifique et précoce. Les accéléromètres font partie des outils connectés participant à l'élaboration d'une approche multiparamétrique - mêlant éléments anamnestiques, cliniques et comportementaux -, permettant d'améliorer la précocité du diagnostic.

Les AINS sont désormais systématiquement recommandés dans les protocoles de traitement de mammites cliniques, quel que soit le grade de la mammite clinique. Cependant, leur fréquence d'utilisation par les éleveurs ou par les vétérinaires reste faible. Les bénéfices de plusieurs AINS (dont le kétoprofène) ont été prouvés – notamment lorsqu'ils sont administrés de manière précoce - pour la réduction de certains signes cliniques en cas de mammites (hyperthermie, tachycardie, hypomotilité ruminale, ...) mais il reste encore beaucoup à apprendre sur leurs effets sur les paramètres de production laitière, les activités et les postures des vaches laitières souffrant d'inflammation mammaire.

L'objet de l'étude expérimentale qui suit est de suivre temporellement et via une approche multiparamétrique (paramètres de production de lait, données d'activités et de postures enregistrées par des accéléromètres) les conséquences d'une inflammation mammaire induite et contrôlée. L'administration de kétoprofène permet, en parallèle, d'évaluer les effets de cet AINS sur les paramètres suivis.

PARTIE 2 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les objectifs de cette étude étaient de caractériser l'effet d'une inflammation mammaire sur la quantité de lait produite, le Comptage en Cellules Somatiques (CCS), les activités et les postures de vaches laitières de race Prim'Holstein en stabulation libre :

- pendant les sept jours suivant un challenge inflammatoire mammaire
- par rapport au traitement anti-inflammatoire par voie parentérale reçu ou non par les vaches laitières juste après le challenge.

Les hypothèses de cette étude – concernant les variables de production - étaient qu'une inflammation mammaire pouvait diminuer la quantité de lait produite et augmenter la CCS du lait produit dans les jours suivant l'inflammation. Ces effets étaient supposés réduits lors de l'utilisation d'un anti-inflammatoire.

Les hypothèses de cette étude - concernant les variables d'activité et de posture - étaient qu'une inflammation mammaire pouvait modifier les activités alimentaires, de couchage et de déplacement des vaches laitières dans les jours suivant l'inflammation. Ces effets étaient supposés réduits lors de l'utilisation d'un anti-inflammatoire.

Cette étude s'inscrit dans la continuité du travail des thèses vétérinaires d'Isabelle Rautenbach (2019), de Maëliiss (Borot, 2022), de Kellian Pelletier (2023) et de la thèse universitaire de Laure Ginger (2023). Le même protocole et le même schéma expérimental ont été utilisés.

I. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Déclarations éthiques

Cette étude a été autorisée par le Comité d’Ethique en Matière d’Expérimentation Animale Auvergne (CEMEA) et par le Ministère de l’Enseignement et de la Recherche (CE-05092.01 – APAFIS#2015043014541577). L’étude a été réalisée dans le respect de la directive européenne 2010/63/EU. Elle a été rendue possible grâce à la participation financière du métaprogramme GISA (Gestion Intégrée de la Santé Animale) de l’INRAE (projet *LongHealth*), de CEVA Santé Animale et de VetAgro Sup (projet Formation par la Recherche 2019) (Borot, 2022; Ginger et al., 2023; Pelletier, 2023; Rautenbach, 2019).

Tous les actes sur les animaux de cette étude ont été réalisés dans le respect des bonnes pratiques cliniques et tout a été mis en œuvre pour minimiser toute souffrance des animaux. Avant d’être incluses dans l’étude, les vaches ont été examinées par un vétérinaire expérimenté. Le vétérinaire était particulièrement attentif au moindre signe clinique de boiterie, d’écoulement nasal, de troubles respiratoires et a mesuré la température rectale, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la fréquence des contractions ruminales de chaque animal. Les limites à l’inclusion dans l’étude et les critères d’exclusion ont été établis en amont de l’étude. L’état de santé des animaux faisait l’objet d’un suivi deux fois par jour, par des examens cliniques réalisés par un vétérinaire, après avoir placé les vaches au cornadis. Dès lors qu’un animal présentait un trouble de santé, il était soigné et le vétérinaire praticien de l’élevage était consulté pour mettre en place un traitement si besoin. Toute vache présentant une mammite ou toute autre affection avant l’étude était exclue du protocole. Si une vache présentait des signes pouvant perturber les résultats de l’étude tels que des signes de boiterie, de toute autre maladie ou encore des signes de chaleurs, elle était retirée de l’étude. Le point limite qui justifiait une exclusion du protocole était une température supérieure à 42,5°C pendant quatre heures consécutives associée à un score supérieur à 12 selon la grille de de Boyer des Roches et al. (2017). Le vétérinaire praticien administrait alors un traitement adapté à la maladie lors d’une consultation. Si l’état de santé revenait à la normale, l’essai était alors repris ou reconduit, sinon il était définitivement stoppé. Une fois l’étude terminée, les animaux ont tous réintégré le troupeau de l’unité expérimentale (Borot, 2022; Ginger et al., 2023; Pelletier, 2023; Rautenbach, 2019).

2. Animaux et conditions d'élevage

L'étude expérimentale a été conduite à la station INRAE Herbipôle de Marcenat (15190, Cantal, France; <https://herbipole.clermont.hub.inrae.fr/>). Trois sessions de quatre jours ont été définies afin de réaliser sur place les challenges intra-mammaires, les observations et les mesures. Ces sessions se sont déroulées entre le cinq février et le 22 mars 2019, en s'intégrant dans la conduite journalière des animaux de la station (Borot, 2022; Ginger et al., 2023; Pelletier, 2023; Rautenbach, 2019).

Les 28 vaches laitières de l'étude étaient primipares, de race Prim'Holstein, à 107,9 jours de lactation en moyenne au cinq février (variation de 58 à 163 jours), sans historique de mammite. La production laitière moyenne du troupeau à la date du cinq février 2019 était de 20,3 kg de lait par jour (variation de 14,2 à 29,6 kg de lait par jour) et la production laitière moyenne du troupeau sur l'étude entière était de 20,0 kg de lait par jour (variation de 15,5 à 24,5 kg de lait par jour). Les vaches de notre étude étaient logées dans un même parc, formant un groupe social stable depuis début janvier 2019. Le parc de 244 m² accueillant les animaux comprenait 28 logettes équipées de matelas en caoutchouc et de 28 places au cornadis, une pierre à sel, une brosse rotative automatique et un abreuvoir de 2,22 mètres de long (figure 8). La ration totale mélangée distribuée aux animaux était composée de foin (11,3 kg de matière sèche par vache), de mélasse de betteraves (0,4 kg de Matière Sèche), d'enrubané (5,8 kg de MS), de concentré (2,7 kg de MS, avec correcteur azoté et énergétique) ainsi que de minéraux pour un total de 20,2 kg de MS par vache et par jour. Elle était distribuée le matin à 10:00 puis repoussée manuellement quatre fois (à 13:00, 15:00, 20:00 et 08:00 le lendemain matin). Les 28 vaches étaient traitées deux fois par jour, à environ 07:30 et 16:30, dans une salle en épi de deux rangées de 14 places avec décrochage automatique (Borot, 2022; Ginger et al., 2023; Pelletier, 2023; Rautenbach, 2019).

Les vaches non gestantes ont été soumises à un protocole de synchronisation un mois avant le début de l'expérimentation afin d'éviter les comportements d'expression de chaleur au cours de l'étude (Borot, 2022; Ginger et al., 2023; Pelletier, 2023; Rautenbach, 2019).

Aucune mammite n'a été détectée dans le lot au cours du mois précédant l'étude (Borot, 2022; Ginger et al., 2023; Pelletier, 2023; Rautenbach, 2019).

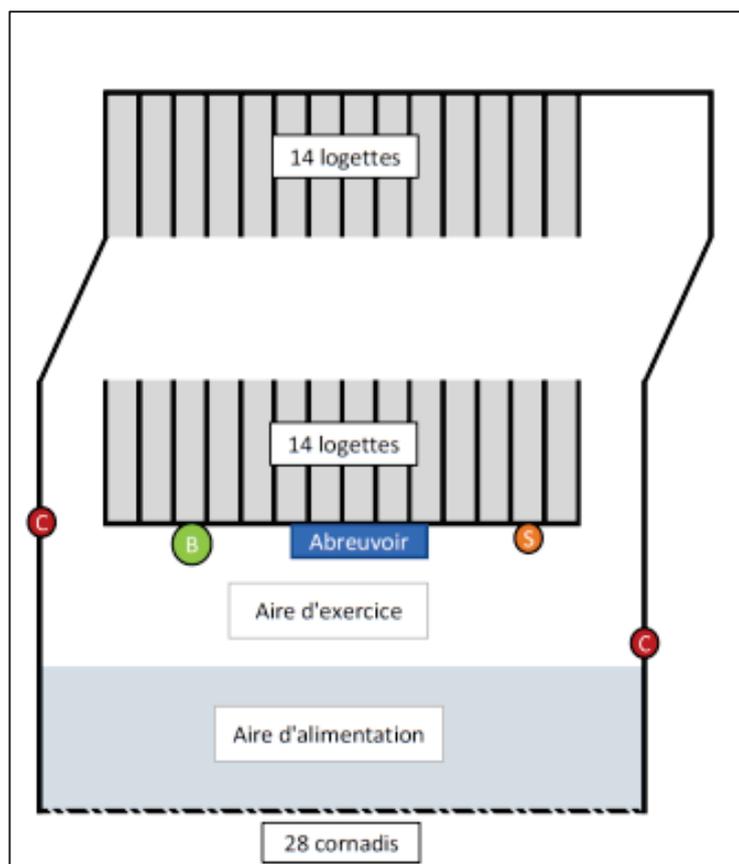


Figure 8 : Organisation du parc accueillant les bovins inclus dans l'étude avec positionnement des (c) caméras, de la (b) brosse automatique, des (s) minéraux à lécher et de l'abreuvoir.

Source : Pelletier (2023)

3. Procédure d'induction de l'inflammation mammaire

L'inflammation intra-mammaire a été provoquée à la fin de la traite du matin du deuxième jour de chaque session (le mercredi), par l'inoculation intra-mammaire de lipopolysaccharide (LPS) de *Escherichia coli* (*E.coli*). La solution de LPS était conditionnée en seringues stériles à usage unique et congelée à -20°C . Le volume était de 5mL. Chaque seringue comportait 25 μg de LPS (Ultrapure LPS, *E.coli* 0111 :B4, référence : tlr1-3pelps, InVivogen, Etats-Unis) dilués dans un tampon phosphate salin (PBS, phosphate buffered saline). Elles ont été préparées par le laboratoire de P.Germon (UMR 1282 Infectiologie et Santé Publique, INRAE Centre Val de Loire, 37380 Nouzilly). Cette concentration a été choisie car elle induit une réponse modérée qui n'excède pas 24 heures, ce qui permet de comparer les résultats à ceux de précédentes études expérimentales ayant utilisé différentes doses de LPS intra-mammaires (tableau IV, présenté dans la partie bibliographique) (Borot, 2022; Ginger et al., 2023; Pelletier, 2023; Rautenbach, 2019).

L'inoculation de la solution a été faite pour chaque vache dans un quartier défini comme sain selon les conditions suivantes (Borot, 2022; Ginger et al., 2023; Pelletier, 2023; Rautenbach, 2019) :

- Un comptage en cellules somatiques inférieur à 120 000/mL de lait de mélange (quatre quartiers) dans la semaine précédant l'épreuve, données fournies par le laboratoire LIAL Massif Central (Aurillac, 15000) ;
- Une absence macroscopique de pousse bactérienne après ensemencement de géloses au sang de mouton (ThermoFisher Scientific®, États-Unis) avec une goutte de lait prélevé stérilement le matin de la veille de l'inoculation, et incubées à 37°C pendant 24 heures ;
- Un comptage en cellules somatiques du quartier inférieur à 100 000 mL, 12 heures avant l'épreuve, mesuré à l'aide d'un compteur cellulaire DCC DeLaval (DeLaval Corporate, Suède). Ensuite, parmi le ou les quartiers remplissant les conditions citées ci-dessus, un seul était choisi pour être inoculé.

L'inoculation intra-mammaire a été réalisée par un trayeur d'Herbipôle formé et en présence d'un vétérinaire, à l'aide d'une canule à trayon, en salle de traite et après décrochage de la dernière griffe (entre 8h21 et 8h40). Le trayeur qui a réalisé l'inoculation était celui en charge des traites toute la semaine d'observation. La procédure débutait par un nettoyage aseptique de l'orifice du trayon à l'aide d'alcool isopropylique à 70%, suivi de l'introduction de la canule et de l'injection de la solution puis d'un massage de la base du trayon. La réalisation aseptique de la procédure a été vérifiée par bactériologie du lait du quartier inoculé, selon le même protocole décrit dans la condition numéro deux décrite ci-dessus, 12 et 24 heures après infusion (Borot, 2022; Ginger et al., 2023; Pelletier, 2023; Rautenbach, 2019).

4. Schéma expérimental

a. Périodes de manipulation, d'observation et répartition des groupes et séries d'expérimentation

Cette étude était longitudinale et chaque individu constituait son propre contrôle. L'inflammation intra-mammaire n'a été induite qu'une unique fois pour chacune des vaches.

Des variables « statut journalier » et « statut horaire » ont été définies afin de situer les données par rapport au jour d'induction de l'inflammation mammaire. « Statut journalier » comportait 13 modalités et « statut horaire » comportait 313 modalités :

- Statut « J0 » le jour de l'inoculation (de t_0 à t_{24})
- Statut « J-5 » le premier jour de mesure interprété (de t_{-96} à t_{-120})
- Statut « J7 » le dernier jour de mesure interprété (de t_{168} à t_{192})
- Statuts « J-4 », « J-3 », « J-2 », « J-1 », « J1 », « J2 », « J3 », « J4 », « J5 », « J6 ».

Les 28 vaches ont été réparties en deux traitements expérimentaux, de manière équilibrée et aléatoire (14 vaches par traitement) :

- Un groupe de 14 vaches appelé « groupe PHY » : ces vaches ont reçu, en plus du LPS, une injection intramusculaire de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France) dans l'encolure, dans les 20 minutes suivant la sortie de la traite du matin à J0.
- Un groupe de 14 vaches appelé « groupe AINS » : ces vaches ont reçu, en plus du LPS, une injection intramusculaire d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (Ketoprofène, 3mg/kg PV, Ketofen[®]) dans l'encolure, dans les 20 minutes suivant la sortie de traite le mercredi matin (à J0). Au cours de l'étude, une vache a été exclue car elle a présenté des signes de boiterie : seules 13 vaches du groupe AINS ont donc subi une inoculation intramammaire de LPS et ont été suivies. Le kétoprofène a été choisi car il possède une AMM chez la vache laitière et il est indiqué dans la réduction de l'inflammation, de la fièvre, de la douleur et dans l'amélioration du taux de guérison dans les mammmites cliniques aiguës (y compris celles liées aux endotoxines causées par des micro-organismes Gram négatif) et dans les œdèmes mammaires (ANSES¹, 2025).

Les sessions d'observation se sont déroulées entre le cinq février et le 22 mars 2019. Trois séries d'observations ont été réalisées pour faciliter les manipulations, basées sur le jour d'inoculation du LPS intra-mammaire (jour J0) :

- quatre vaches du groupe PHY et quatre vaches du groupe AINS ont été infusées le six février 2019 (J0 pour la série une).
- cinq vaches du groupe PHY et cinq vaches du groupe AINS ont été infusées le 27 février 2019 (J0 pour la série deux).
- cinq vaches du groupes PHY et quatre vaches du groupe AINS ont été infusées le 20 mars 2019 (J0 pour la série trois).

b. Validation du modèle d'inflammation mammaire

Les résultats obtenus concernant l'inflammation mammaire ont été présentés dans la thèse universitaire de Laure Ginger et al. (2023) et les graphiques correspondants sont disponibles en annexe 3.

L'inoculation de LPS dans des quartiers a induit une inflammation mammaire aiguë démontrée par des modifications macroscopiques de ces quartiers (induration, chaleur, figure 9), par la présence de grumeaux à l'examen des premiers jets et par une augmentation significative de la température rectale, de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire et des interleukines (IL-6, IL-1b, IL-8) huit heures après l'inoculation. Les vaches ayant reçu du LPS ont connu une période de douleur de courte durée (entre trois heures et huit heures après l'inoculation), démontrée par une augmentation du cortisol plasmatique (entre trois heures et huit heures après l'inoculation), du cortisol dans le lait (huit heures après l'inoculation) et par des postures considérées comme des manifestations de douleur (fermeture des yeux, dilatation des narines, immobilité du museau, ...).

Le modèle inflammatoire mammaire a donc permis de simuler une mammite clinique de grade 2 (modérée), parfois proche du 3 (sévère).

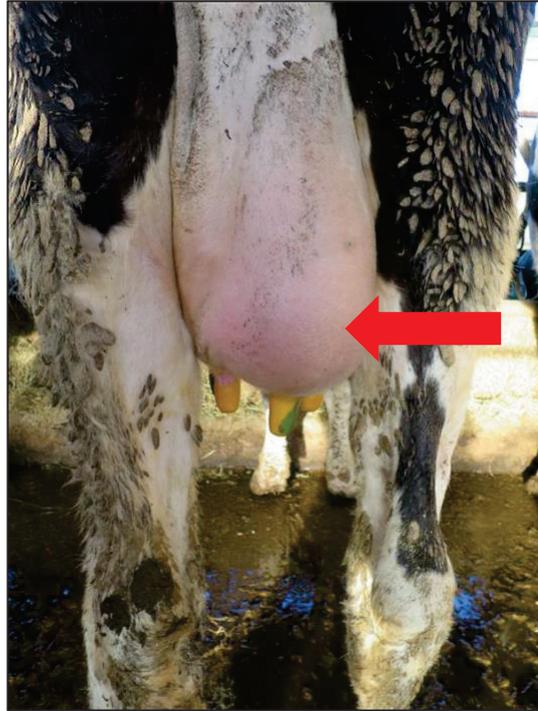


Figure 9 : photographie des deux quartiers arrière d'une vache laitière (le droit (flèche rouge) a reçu 25 μ g de LPS à J0 et a montré des signes d'inflammation locale ; le gauche n'a rien reçu).

Source : UMRH Equipe CARAIBE.

c. Collecte des données de production laitière

Deux paramètres de production laitière ont été mesurés de J-5 à J+7 : la quantité de lait produite (en kg) et le Comptage Cellulaire Somatique (CCS, en nombre de cellules/mL). Ces deux paramètres ont été mesurés par un compteur à lait individuel avec reconnaissance de chaque vache par RFID (IDentification par RadioFréquence).

Le rythme des mesures réalisées était variable selon les paramètres et les périodes (figure 10 et tableau XII) :

- Deux fois par jour (traite du matin et traite du soir) pour les pesées de lait pendant et hors période de challenge.
- Lors de la traite du matin de J-2, de J-1, de J0, de J1, de J6 et lors de la traite du soir de J-1, de J0, de J1, de J2, de J7 pour les CCS.

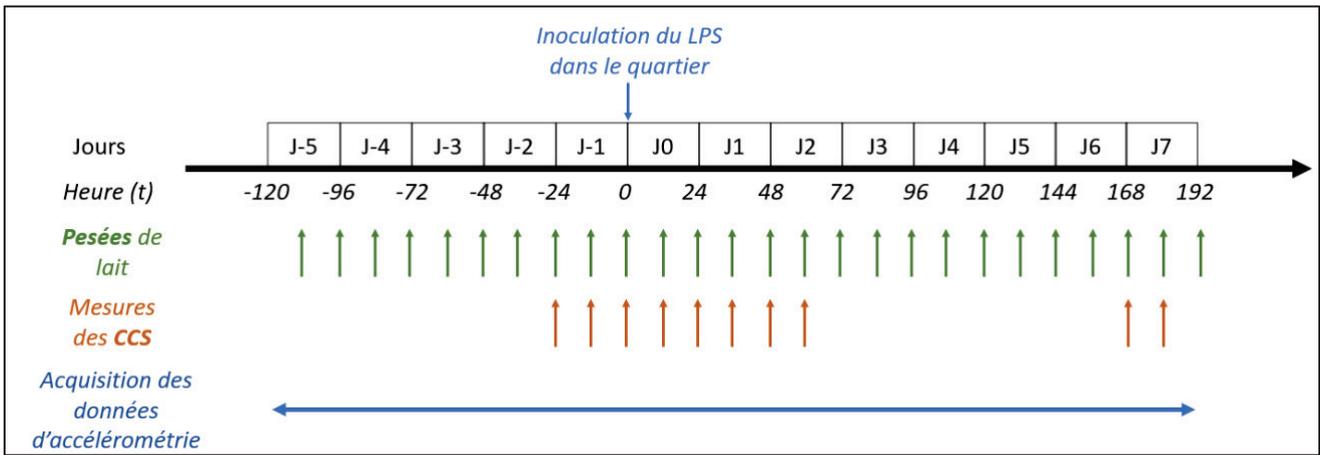


Figure 10 : Calendrier de récolte des données de production et d'activité sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Légende : J0 : jour suivant le challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire ; -120 à 0 : heures précédant le challenge inflammatoire ; 0 : moment du challenge inflammatoire ; 0 à 192 : heures suivant le challenge inflammatoire ; CCS : Concentration en Cellules Somatiques.

Source : Maison Jean-Baptiste, figure réalisée sur Powerpoint.

Tableau XII : Description et rythme d'acquisition des paramètres relatifs aux données de production laitière

récoltées au cours des périodes d'observation de 27 vaches laitières de race Prim'Holstein soumises à une injection intra-mammaire de LPS à J0 : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Données	Description	Fréquence d'acquisition
Vache récoltée	Numéro de travail à 4 chiffres	À chaque traite
Série d'appartenance de la vache	Entre 1 et 3	À chaque traite
Traitement	2 modalités : « AINS » si la vache a reçu une injection de kétoprofène ; « PHY » sinon	À chaque traite
Jour de lactation	Entre 1 et 266	À chaque traite
Date de traite individuelle (jj/mm/aaaa)	Jour de la traite	À chaque traite
Heure de début de traite individuelle (hh :mm)	Heure de branchement des griffes à la vache	À chaque traite
Quantité de lait de la traite du matin (kg)	Pesée individuelle de la traite du matin	À chaque traite du matin
Quantité de lait de la traite du soir (kg)	Pesée individuelle de la traite du soir	À chaque traite du soir
CCS du lait de la traite du matin (cellules/mL)	CCS du lait issu de la traite du matin	- 1 fois par semaine hors période de challenge - À J-2, J-1, J0, J1, J6 en période de challenge
CCS du lait de la traite du soir (cellules/mL)	CCS du lait issu de la traite du soir	- 1 fois par semaine hors période de challenge - À J-1, J0, J1, J2, J7 en période de challenge

Légende : jj/mm/aaaa : date au format jour/mois/année ; hh :mm : temps au format heure :minutes ; kg : kilogramme ; CCS : Concentration en Cellules Somatiques ; J0 : jour suivant le challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire.

d. Collecte des données d'activité et de posture

Chaque vache était équipée d'un collier Médria (capteur Axel, ITK/Medria, Châteaubourg, France, figure 11) muni d'un accéléromètre tri-axial capable de détecter si le bovin était debout ou couché, s'il ruminait, s'il ingérait des aliments ou s'il n'avait aucune activité. Une étude de validation de la détection des activités et des postures en stabulation par le capteur Axel Medria a été menée en 2017 afin d'obtenir des indicateurs de performance, dont les résultats sont présentés dans le tableau XIII (Bouchon et al., 2025).



Figure 11 : Photographie d'une vache laitière Prim'Holstein, équipée d'un collier Médria (capteur Axel, Medria/ITK, Châteaubourg, France), entouré en rouge sur l'image.

Source : UMRH Equipe CARAIBE.

Tableau XIII : Performances de l'algorithme du capteur Axel Medria (capteur Axel, ITK/Medria, Châteaubourg, France) mesurées lors d'observations menées en bâtiment.

Critère	Ingestion	Rumination	Repos	Posture (debout)
Sensibilité (Se)	64,31 %	63,95 %	71,67 %	91,67 %
Spécificité (Sp)	91,63 %	94,52 %	87,56 %	55,74 %
Précision (Pr)	89,13 %	83,19 %	44,33 %	86,33 %
Exactitude (Ex)	77,53 %	85,43 %	85,63 %	82,79 %
F-score	0,74	0,72	0,55	0,89

Source : d'après Bouchon et al. (2025)

Chaque vache était associée à un unique collier de numéro de référence connu (annexe 4). Une antenne réceptrice permettait l'enregistrement des données générées par les colliers et associait, avec la date et l'heure UTC, la position debout ou couchée de l'animal et son activité prédominante enregistrée au cours de chaque période de cinq minutes. Ainsi pour chaque bovin, le tableau de données « normalisées » de ses activités journalières comprenait 288 lignes décrivant les 288 périodes de cinq minutes sur 24 heures.

Les 28 accéléromètres ont renvoyé des informations sur les activités toutes les cinq minutes pour l'ensemble des périodes d'enregistrement de chaque vache (tableau XIV). Les données ont été enregistrées dans le logiciel Excel (*Microsoft*) sous forme de tableau individuel par bovin (figure 12). Les informations comprises dans ces tableaux ont été résumées dans le tableau XV. Nous avons travaillé avec les quatre données suivantes : ingestion (*ingestion_trough_pasture*), rumination (*rumination*), repos/absence d'activité (*rest*), posture debout (*standing_up*).

Tableau XIV : Périodes d'enregistrement et d'analyse des données d'activité de 27 vaches laitières de race Prim'Holstein en fonction de la date d'injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen® 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Série	Date et heure UTC de début d'enregistrement (début de J - 5)	Date et heure UTC de fin d'enregistrement (fin de J 7)
1	01/02/2019 07:00	13/02/2019 06 :55
2	22/02/2019 07:00	07/03/2019 06:55
3	16/03/2019 07:00	28/03/2019 06 :55

Légende : série : trois intervalles d'observation ont été définis selon la date du challenge inflammatoire, chaque vache appartient à une série unique ; J0 : jour suivant le challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire.

	A	B	C	D	E	F	G
1	animal_id	device	date (UTC)	ingestion_trough_pasture	ruminaton	rest	standing_up
10381	FR. 6601	AX009UZ	06/02/2019 08:00	0.000000	1.000000	0.000000	1.000000
10382	FR. 6601	AX009UZ	06/02/2019 08:05	0.000000	1.000000	0.000000	1.000000
10383	FR. 6601	AX009UZ	06/02/2019 08:10	0.000000	1.000000	0.000000	1.000000
10384	FR. 6601	AX009UZ	06/02/2019 08:15	0.000000	1.000000	0.000000	1.000000
10385	FR. 6601	AX009UZ	06/02/2019 08:20	0.000000	1.000000	0.000000	1.000000
10386	FR. 6601	AX009UZ	06/02/2019 08:25	0.000000	1.000000	0.000000	1.000000
10387	FR. 6601	AX009UZ	06/02/2019 08:30	0.000000	1.000000	0.000000	1.000000
10388	FR. 6601	AX009UZ	06/02/2019 08:35	0.000000	1.000000	0.000000	1.000000
10389	FR. 6601	AX009UZ	06/02/2019 08:40	0.000000	1.000000	0.000000	1.000000
10390	FR. 6601	AX009UZ	06/02/2019 08:45	0.000000	1.000000	0.000000	1.000000
10391	FR. 6601	AX009UZ	06/02/2019 08:50	0.000000	1.000000	0.000000	1.000000
10392	FR. 6601	AX009UZ	06/02/2019 08:55	0.000000	1.000000	0.000000	1.000000
10393	FR. 6601	AX009UZ	06/02/2019 09:00	0.000000	1.000000	0.000000	1.000000

Figure 12 : Capture d'écran du tableau Microsoft Excel comprenant les données d'accélérométrie (ingestion, rumination, sans activité, debout) acquises par le collier Médria (AX009UZ), concernant la vache de race Prim'Holstein de numéro de travail 6601, pour une période d'acquisition allant du 06/02/2019-08 :00 au 06/02/2019-09 :00.

Légende : UTC Universal Time Coordinated ; ingestion_trough_pasture : activité d'ingestion ; rumination : activité de rumination ; rest : absence d'activité ; standing_up : debout.

Source : Maison Jean-Baptiste

Tableau XV : Informations renvoyées toutes les cinq minutes pendant toute la période d'acquisition par les colliers d'accélérométrie Médria équipant 27 vaches laitières de race Prim'Hosltein soumises à une injection intra-mammaire de LPS à J0 : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofene (Ketofen® 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

En-tête des tableaux de données d'accélérométrie	Contenu de la colonne	Explication du contenu
<i>Animal_id</i>	Numéro d'identification à 10 chiffres du bovin	
<i>Device</i>	Numéro de référence du collier Medria	
Date (UTC)	Date et heure UTC	Date et heure UTC qui marque le début de la période de 5 minutes d'enregistrement
<i>Ingestion_through_pasture</i>	0 ; 1 ou 2	Prise alimentaire au pâturage ou à l'auge 0 : pas d'ingestion 1 : prise alimentaire à l'auge 2 : prise alimentaire au pâturage (converti en 1 dans le logiciel Automne)
<i>Rumination</i>	0 ou 1	Activité de rumination 0 : pas de rumination 1 : rumination
<i>Rest</i>	0 ou 1	Temps de repos debout ou couché : l'animal ne fait rien, aucune autre activité n'est détectée. 0 : pas de repos (autre activité détectée) 1 : repos
<i>Standing_up</i>	0 ou 1	Indication de la position couchée ou debout 0 : couchée 1 : debout

Légende : UTC : Universal Coordinated Time ou Temps Universel Coordonné.

5. Variables étudiées et analyses statistiques

a. Variables étudiées pour les données de production

Les variables de production laitière à expliquer étaient les quantités individuelles de lait produites (en kg) et les CCS individuelles sur les traites du matin et du soir (en cellules/mL).

Pour satisfaire les hypothèses de normalité de distribution des données et respecter la condition d'égalité des variances, nous avons modifié la variable de quantité de lait, en soustrayant la quantité de lait produite par chaque vache lors d'une traite (matin ou soir) par la moyenne de quantité de lait produite par cette vache entre J-5 et J-1 (matin ou soir). Nous avons également modifié la variable de CCS, en utilisant le logarithme décimal des CCS.

Les variables explicatives suivantes ont été utilisées (tableau XVI) :

- Le numéro de travail de la vache concernée (*n_travail*), qui est un facteur qualitatif aléatoire à 27 modalités.
- La série (serie) de l'animal, qui définit la date de challenge du bovin. C'est un facteur qualitatif aléatoire, qui comporte trois modalités : 1, 2 ou 3.
- Le traitement de l'animal (*traitement*), suivant si la vache a reçu ou non du kétoprofène après l'inoculation de LPS. C'est un facteur qualitatif fixe, contrôlé lors de l'expérimentation, qui comporte deux modalités : « AINS » si elle a reçu du kétoprofène, « PHY » sinon.
- Le « statut jour » de l'animal (*statut_jour*) par rapport à l'inoculation intramammaire de LPS (J0). C'est un facteur qualitatif fixe, contrôlé lors de l'expérimentation, qui comporte 16 modalités : de « J-5 » à « J7 ».
- Le « statut jour et traite » de l'animal (*statut_jour_traite*) par rapport à l'inoculation intramammaire de LPS (J0) et au moment de la traite (traite du matin ou traite du soir). C'est un facteur qualitatif fixe, contrôlé lors de l'expérimentation, qui comporte 32 modalités : de « J-5_soir » à « J7_soir ».

Tableau XVI : Variables issues des mesures des paramètres de production, d'activités et de posture ou issues de la transformation mathématique de ces données sur le logiciel R.

Variables	Noms de la variable sur R	Description
Numéro de travail de la vache concernée	n_travail	Numéro de travail à 4 chiffres
Série de la vache concernée	serie	Chiffre entre 1 et 3
Traitement	traitement	AINS pour les vaches ayant reçu de kétoprofène ; PHY pour les autres
Statut jour	statut_jour	Intervalles avec un pas de temps de 24 heures, ayant pour origine la date et l'heure d'induction de l'inflammation intra-mammaire (J-5, J-4, J-3, J-2, J-1, J0, J1, ..., J7)
Statut jour et traite	statut_jour_traite	Intervalles avec un pas de temps correspondant à l'écart de temps entre deux traites successives, ayant pour origine la traite suivant l'induction de l'inflammation intra-mammaire (J-5_soir, J-4_matin, J-4_soir, ..., J0_soir ; J0_matin, J1_soir, ..., J6_matin, J7_soir)
Statut heure	statut_heure	Intervalles avec un pas de temps d'une heure, ayant pour origine la date et l'heure d'induction de l'inflammation intra-mammaire (H-120, H-119, H-118, ..., H0, ..., H190, H191, H192)
Quantité de lait produite à chaque traite	lait_traite_demi_journee	Quantité de lait produite par une vache lors d'une traite unique (matin et soir séparés)
Différence entre la quantité de lait produite à chaque traite et la quantité moyenne de lait produit entre J-5 et J-1 (période témoin)	delta_lait_demi_journee	Soustraction de la quantité de lait produite par chaque vache lors d'une traite (matin ou soir) par la moyenne de quantité de lait produite par cette vache entre J-5 et J-1 (matin ou soir)
Log CCS sur une traite	log10(cellules_traite_de mi_journee)	Logarithme décimal de la CCS du lait issu d'une traite unique (matin ou soir)
Ingestion horaire	ingestion_heure	Somme des 5 minutes passées respectivement à ruminer, ingérer, sans activité, debout au cours d'une heure UTC (tous les multiples de 5 compris entre 0 et 60, en minutes)
Rumination horaire	rumination_heure	
Sans activité horaire	rest_heure	
Debout horaire	standing_up_heure	

Ingestion journalière	ingestion_jour	Somme des valeurs de la variable « ingestion horaire » pour une même valeur de la variable « statut jour »
Rumination journalière	rumination_jour	Somme des valeurs de la variable « rumination horaire » pour une même valeur de la variable « statut jour »
Sans activité journalier	rest_jour	Somme des valeurs de la variable « sans activité horaire » pour une même valeur de la variable « statut jour »
Debout journalier	standing_up_jour	Somme des valeurs de la variable « debout horaire » pour une même valeur de la variable « statut jour »

Légende : CCS : Concentration en Cellules Somatiques ; J0 : jour suivant le challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire ; H-120 à H0 : heures précédant le challenge inflammatoire ; H0 : moment du challenge inflammatoire ; H0 à H192 : heures suivant le challenge inflammatoire. Cases bleues : variables explicatives ; cases vertes : variables à expliquer.

b. Analyse des variables de production

Afin d'étudier l'effet du challenge inflammatoire et de l'AINS sur les variables de production, des modèles linéaires mixtes ont été appliqués (tableau XVII) :

- avec le facteur « temps » (statut_jour) et son interaction avec le facteur « traitement » (PHY ou AINS) en tant que facteurs fixes
- avec les facteurs « série » et « vache » en tant que facteurs aléatoires.

Les effets aléatoires sont nichés (numéro de travail dans série). Une vache est associée à une unique série, *i.e* chaque série comporte des numéros de travail différents de ceux des autres séries.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (*R core Team*, 2023, version 4.2.3). Les représentations graphiques ont été réalisées à l'aide du package ggplot2 et les modèles linéaires avec lme4 et lmerTest. La fonction lmer a été utilisée. Les facteurs fixes et les interactions étaient considérés comme significatifs si et seulement si la *t-value* était supérieure à deux (Bates et al., 2015), si la *p-value* était inférieure à 0,05 et si l'intervalle de confiance à 95% ne comprenait pas la valeur zéro. La normalité des résidus et la distribution aléatoire des effets ont été vérifiées visuellement sur les graphiques des résidus. Les scripts de création des modèles linéaires mixtes et les représentations graphiques des résidus sur le logiciel R et les graphiques sont consultables en annexes 5, 6 et 7. Les résultats de tous les modèles linéaires mixtes réalisés sont consultables en annexes 5, 6, 7 et 8 pour toutes les variables de production à expliquer.

Tableau XVII : Variables explicatives appliquées aux modèles linéaires mixtes utilisés pour les variables des données de production.

Variables à expliquer	Variables explicatives appliquées au modèle linéaire mixte sur R			
	Facteurs fixes	Facteurs aléatoires		Interactions entre 2 facteurs
Différence entre la quantité de lait produite à chaque traite et la quantité moyenne de lait produit entre J-5 et J-1	<i>statut_jour</i>	<i>serie</i>	<i>numero_travail</i>	<i>statut_jour X traitement</i>
Logarithme décimal de la CCS sur une traite	<i>statut_jour_traite</i>	<i>serie</i>	<i>numero_travail</i>	<i>statut_jour_traite X traitement</i>

Légende : J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; CCS : Concentration en Cellules Somatiques.

Les résultats pour la quantité de production laitière ont été fournis en moyenne de quantité de lait produit observée \pm Erreur Standard (ES) pour chaque traite et en valeurs individuelles dans les graphiques et en moyenne de quantité de lait observée \pm Erreur Standard (ES) dans le corps de texte.

Les résultats pour les CCS ont été fournis en moyenne de CCS observée \pm Erreur Standard (ES) à chaque traite et en valeurs individuelles dans les graphiques et en moyenne de CCS observée \pm Erreur Standard (ES) dans le corps de texte.

c. Variables étudiées pour les données d'activité et de posture

Le chargement des données des fichiers Medria dans l'application « R-Shiny Automne » - développée par l'Unité Expérimentale Herbipôle de l'INRAE (Bouchon et al., 2025) – a permis de générer des tableaux avec de nouvelles variables à expliquer (tableau XVI). L'algorithme a permis d'obtenir les variables « ruminant horaire », « ingestion horaire », « sans activité horaire », « debout horaire » de chaque vache, en sommant les activités de chaque vache, pour chaque heure de toute la période d'acquisition.

Le traitement sur R des fichiers issus de l'algorithme « Automne » a permis d'obtenir les « activités journalières » en sommant les « activités horaires » de chaque vache pour une même variable « statut jour ». Cela a permis d'obtenir les variables « ruminant journalière », « ingestion journalière », « sans activité journalier », « debout journalier ».

Les variables explicables suivantes ont été utilisées (tableau XVI) :

- le numéro de travail de la vache concernée (n_travail),
- la série de l'animal (serie),
- le traitement de l'animal (traitement),
- le « statut jour » de l'animal (statut_jour) par rapport à l'inoculation intramammaire de LPS (J0). C'est un facteur qualitatif fixe, contrôlé lors de l'expérimentation, qui comporte 16 modalités : de « J-5 » à « J7 ».
- le « statut heure » de l'animal (statut_heure), par rapport à l'inoculation intramammaire de LPS (H0, qui correspond au jour du challenge, à 07:00 UTC). C'est un facteur qualitatif fixe, contrôlé lors de l'expérimentation, qui comporte 313 modalités, de « H-120 » à « H-192 ».

d. Analyse des données d'activité et de posture

(1) Activités et postures journalières

Afin d'étudier l'effet du challenge inflammatoire au cours du temps sur les variables d'activités (ingestion, rumination, sans activité) et de postures (debout) journalières et horaires, des tests statistiques non paramétriques de Friedman, suivis de tests non paramétriques (*post-hoc*) de Wilcoxon des données appariées par comparaisons multiples ont été appliqués.

Afin d'étudier l'effet de l'AINS sur les variables d'activités (ingestion, rumination, sans activité) et de postures (debout) journalières et horaires, des tests statistiques non paramétriques de Wilcoxon pour échantillons indépendants ont été appliqués.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (*R core Team, 2023, version 4.2.3*). Les représentations graphiques ont été réalisées à l'aide du package *ggplot2* et les tests statistiques à l'aide des packages *PMCMRplus* et *rstatix*. Nous avons considéré comme significative une différence dès que la p-value était inférieure à 0,1. Les scripts des tests statistiques sont consultables en annexes 9, 10, 11, 12 et 13. Les résultats de tous les tests statistiques sont consultables en annexes 9, 10 et 11 pour toutes les variables d'activités et de postures journalières à expliquer. Étant donné la quantité très importante de résultats des tests statistiques pour toutes les variables d'activités et de postures journalières à expliquer, ces derniers ne sont pas disponibles dans le manuscrit.

Les résultats pour les activités et postures journalières et horaires ont été fournis en moyenne de temps passé à ruminer / à ingérer / sans activité / debout observée \pm Erreur Standard (ES) pour chaque jour, en valeurs individuelles dans les graphiques et en moyenne de temps passé à ruminer / ingérer / sans activité / debout observée \pm Erreur Standard (ES) dans le corps de texte.

II. RÉSULTATS

Les paramètres de production laitière (quantités de lait, CCS), d'activité et de posture ont été étudiés pour 28 vaches laitières challengées au cours de 3 séries différentes.

Au cours de l'étude, une vache a été exclue car elle a présenté des signes de boiterie. De plus, une anomalie du récepteur des colliers Médria lors de l'enregistrement de la série une a amené à l'exclusion des données d'activité et de posture de la série une. Les données de production n'ont donc été étudiées que pour 27 vaches laitières. Les données d'activité et de posture n'ont été étudiées que pour 19 vaches laitières (série deux et trois).

1. Résultats des paramètres de production laitière

a. Quantité de lait produite lors des traites du soir

(1) Effet du temps

La production lors des traites du soir était de $7,0 \pm 0,4$ kg avant l'inoculation de LPS pour les vaches PHY (moyenne de J-5 à J-1), puis de $7,0 \pm 0,3$ kg et $6,9 \pm 0,3$ kg respectivement à J0 et J1. Il n'y avait pas de différence significative de quantité de lait produite le soir (figure 13, tableau XVIII, annexes 6 et 8) avant ou après LPS (J-5 à J7).

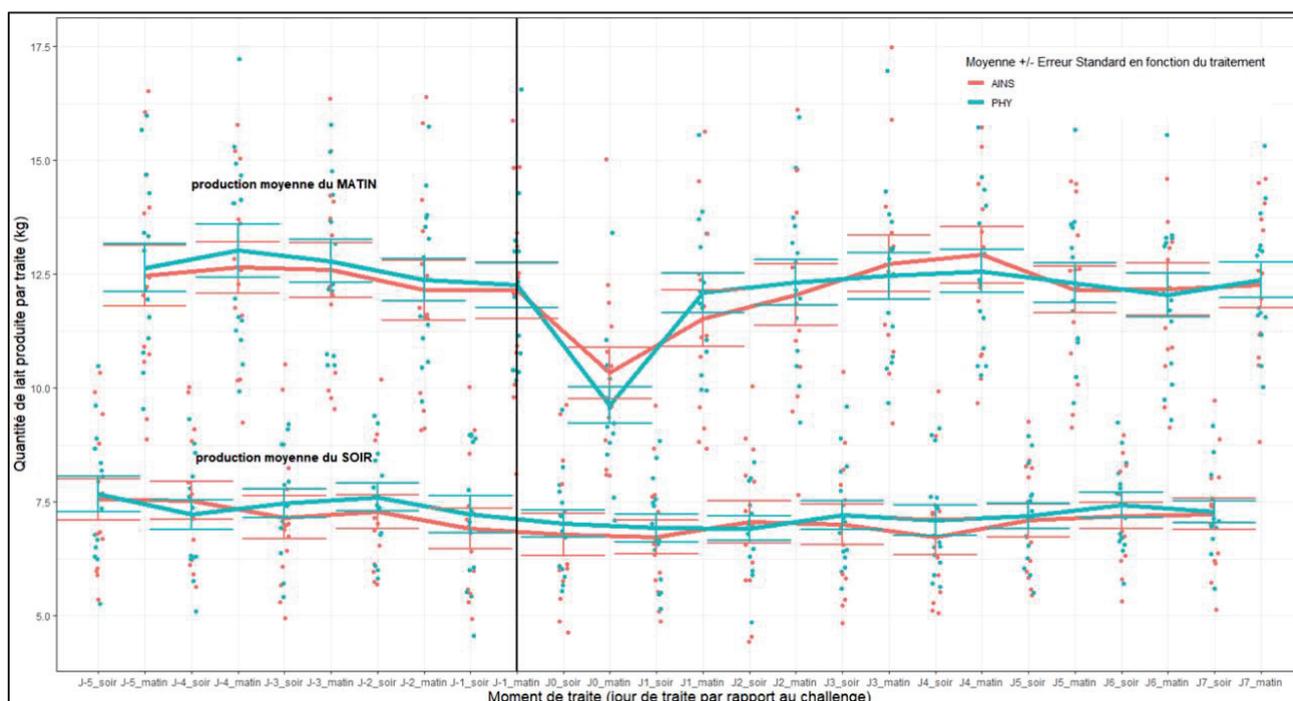


Figure 13 : Moyenne des productions laitières des traites du matin et du soir en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire) et du traitement reçu sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen® 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Légende : J0 : jour du challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire ; barre noire verticale : moment de l'inoculation du LPS.

Source : Maison Jean-Baptiste, figure réalisée sur R.

Tableau XVIII : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) de la quantité de lait observée à chaque traite du matin et du soir en fonction du statut (J-5 à J7) sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

	Traitement	J-5 à J-1	J0	J1	J2 à J7
Traites du SOIR	PHY (moyenne +/- ES)	7,0 ± 0,4	7,0 ± 0,3	6,9 ± 0,3	7,4 ± 0,3
	AINS (moyenne +/- ES)	7,6 ± 0,3	6,8 ± 0,5	6,7 ± 0,4	7,1 ± 0,4
Traites du MATIN	PHY (moyenne +/- ES)	13,0 ± 0,3	9,6 ± 0,4	12,1 ± 0,4	12,4 ± 0,5
	AINS (moyenne +/- ES)	12,9 ± 0,6	10,3 ± 0,6	11,5 ± 0,6	12,4 ± 0,6

Légende : ES : Erreur Standard ; J0 : jour du challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire.

(2) Effet du traitement

La production lors des traites du soir était de 7,0 ± 0,4 kg avant l'inoculation de LPS pour les vaches PHY et de 7,6 ± 0,3 kg pour les vaches AINS (moyenne de J-5 à J-1). Après l'inoculation de LPS, la production moyenne était de 7,0 ± 0,3 kg (à J0) et de 6,9 ± 0,3 kg (à J1) pour les vaches PHY et de 6,8 ± 0,5 kg (à J0) et de 6,7 ± 0,4 (à J1) pour les vaches AINS. Il n'y avait pas de différence significative de quantité de lait produite le soir (figure 13, tableau XVIII, annexes 6 et 8) par les vaches PHY et AINS, avant ou après LPS (J-5 à J7).

b. Quantité de lait produite lors des traites du matin

(1) Effet du temps

Les quantités de lait produites par les vaches le matin (AINS et PHY) ont évolué différemment avant et après inoculation de LPS (J0) (figure 13 et tableau XVIII) :

- Première période (J-5 à J-1) : les vaches ont produit en moyenne 13,0 ± 0,3 kg (vaches PHY) et 12,9 ± 0,6 kg (vaches AINS) et la production était stable avant LPS.
- Deuxième période (J0) : la quantité de lait produite a diminué significativement dans les 24 premières heures post-LPS. Pour les vaches PHY, elle est passée de 13,0 ± 0,3 kg (J-5 à J-1) en moyenne à 9,6 ± 0,4 (J0) (p < 0,001, cf annexes 5 et 8). Pour les vaches AINS, elle est passée de 12,9 ± 0,6 kg (J-5 à J-1) à 10,3 ± 0,6 kg (J0) (p < 0,01, cf annexes 5 et 8). Cela correspond une diminution d'environ 24%

pour les vaches PHY et d'environ 20% pour les vaches AINS - par rapport à la traite du matin précédant l'inoculation de LPS - et à une diminution d'environ 20% pour les vaches PHY et les vaches AINS - en comptant la production laitière totale des 24 heures suivant l'inoculation de LPS -.

- Troisième période (J1) : la quantité de lait produite a augmenté significativement entre 24 heures et 48 heures post-LPS pour les vaches PHY et pour les vaches AINS. Pour les vaches PHY, elle est passée de $9,6 \pm 0,4$ kg en moyenne (J0) à $12,4 \pm 0,5$ kg (J1) ($p < 0,001$, cf annexes 5 et 8). Pour les vaches AINS, elle est passée de $10,3 \pm 0,6$ kg en moyenne (J0) à $11,5 \pm 0,6$ kg (J1) ($p < 0,001$, cf annexes 5 et 8).

- Quatrième période (J2 à J7) : les vaches ont produit en moyenne $12,4 \pm 0,5$ kg (vaches PHY) et $12,4 \pm 0,6$ kg (vaches AINS) et la production était stable tout au long de cette période.

(2) Effet du traitement

Les productions des vaches laitières PHY et AINS évoluaient de la même manière de J- 5 à J+7. A J0 et à J4, la quantité de lait produite par les vaches PHY étaient significativement inférieure à celle des vaches AINS (respectivement $p < 0,001$ et $p < 0,05$, cf annexes 5 et 8).

c. Comptages en Cellules Somatiques

(1) Effet du temps

Les CCS du lait produit par les vaches (AINS et PHY) ont évolué différemment avant et après inoculation de LPS (J0) (figure 14 et tableau XIX) :

- Première période (J-2_matin à J-1_matin) : les CCS du lait produit étaient en moyenne $10^{5,0 \pm 0,2}$ cellules/mL (vaches PHY) et $10^{4,9 \pm 0,1}$ cellules/mL (vaches AINS). La moyenne des CCS était stable au cours des trois traites et est restée en-dessous du seuil des 10^5 cellules/mL (ou 100 000 cellules/mL) avant inoculation de LPS.

- Deuxième période (J0_soir à J2_soir) : la moyenne des CCS est restée au-dessus du seuil de 400 000 cellules/mL pendant toute la deuxième période. Pour les vaches PHY, elle est passée de $10^{5,0 \pm 0,2}$ cellules/mL à $10^{6,7 \pm 0,1}$ cellules/mL ($p < 0,001$ entre J-1_matin et J0_soir, cf annexes 7 et 8). Pour les vaches AINS, elle est passée de $10^{4,9 \pm 0,1}$ cellules/mL à $10^{6,6 \pm 0,1}$ cellules/mL ($p < 0,001$ entre J-1_matin et J0_soir, cf annexes 7 et 8). La moyenne des CCS a significativement augmenté dès les sept premières heures post-LPS (J0_soir) et a continué à augmenter jusqu'au maximum à J1_soir. Elle a diminué de J1_soir à J2_soir. Une diminution significative a été mise en évidence entre les CCS de la traite de J1_soir et de J2_soir du groupe PHY ($p < 0,01$, cf annexe 7 et 8).

- Troisième période (J6_matin à J7_soir) : La moyenne des CCS a significativement diminué entre la deuxième et la troisième période. Pour les vaches PHY, elle est passée de $10^{6,7 \pm 0,1}$ cellules/mL à $10^{5,1 \pm 0,1}$ cellules/mL ($p < 0,001$ entre J2_soir et J6_matin, cf annexes 7 et 8). Pour les vaches AINS, elle est passée de $10^{6,6 \pm 0,1}$ cellules/mL à $10^{5,1 \pm 0,1}$ cellules/mL ($p < 0,001$ entre J2_soir et J6_matin, cf annexes 7 et 8). Lors des deux traites de la troisième période, la moyenne des CCS est restée entre les seuils de 10^5 et $10^{5,4}$ cellules/mL (soit entre 100 000 et 250 000 cellules/mL).

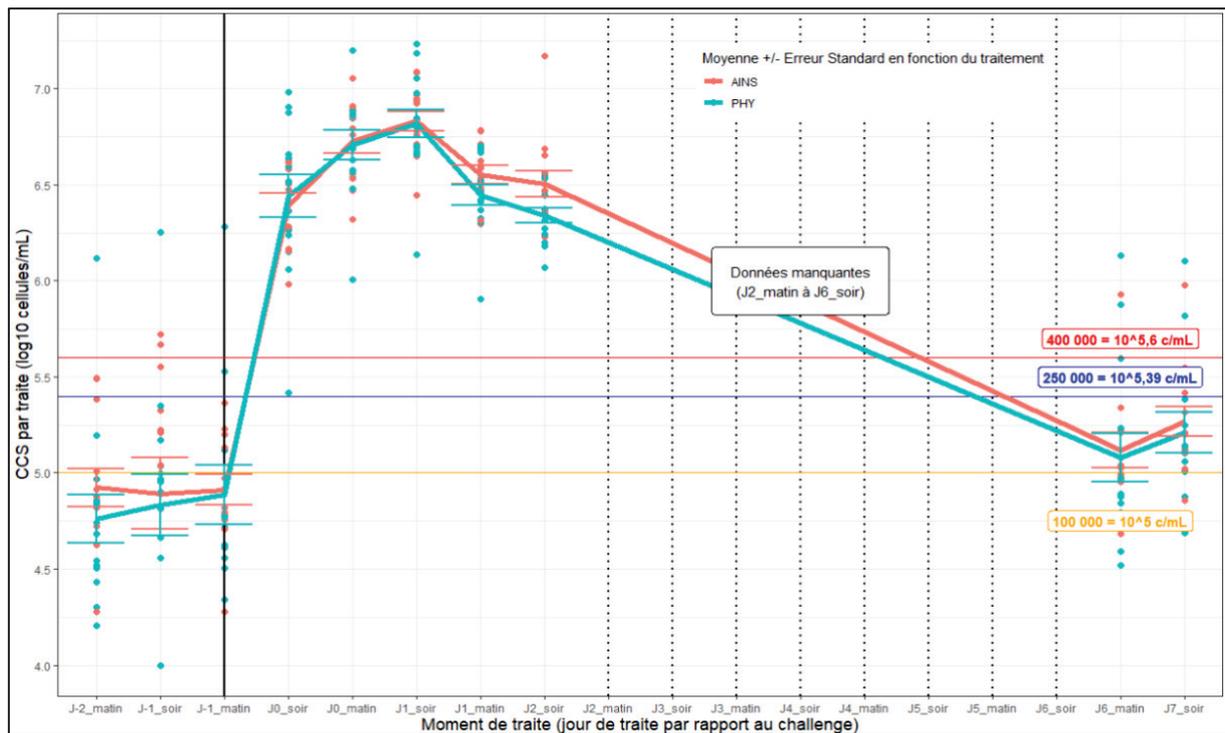


Figure 14 : Moyenne des logarithmes décimaux des traites du matin et du soir en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire) et du traitement reçu sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, $n = 13$) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, $n = 14$) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Légende : J0 : jour du challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire ; barre noire verticale continue : moment de l'inoculation du LPS ; barres noires verticales en pointillés : absence de donnée pour ces traites.

Source : Maison Jean-Baptiste, figure réalisée sur R.

Tableau XIX : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) des log₁₀ des CCS lors des traites du matin et du soir en fonction du statut (J-2 à J7) sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

		J-2_matin à J-1_matin	J0_soir à J2_soir	J6_matin à J7_soir
Log CCS sur une traite	PHY (moyenne +/- ES)	5,0 ± 0,2	6,7 ± 0,1	5,1 ± 0,1
	AINS (moyenne +/- ES)	4,9 ± 0,1	6,6 ± 0,1	5,1 ± 0,1

Légende : ES : Erreur Standard ; J0 : jour du challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire ; unité en cellules/mL.

(2) Effet du traitement

Il n'y avait pas de différence significative des CCS moyens du lait produit entre les vaches du groupe PHY et du groupe AINS (figure 14 et tableau XIX) sur toute la période d'étude (traite du matin de J-2 à traite du soir de J7).

2. Résultats des paramètres d'activité et de posture

Rappel : pour tous les paramètres d'activité et de posture, ont été considérées comme significatives, toutes les différences pour lesquelles la *p-value* était inférieure à 0,1.

a. Activités et postures journalières

(1) Ingestion

(a) Effet du temps

Pour les vaches PHY, le temps journalier passé à ingérer a évolué différemment au cours de trois périodes distinctes (figures 15 et tableau XX) :

- Première période (J-5 à J-1) : les vaches PHY ont passé en moyenne $348,9 \pm 25,2$ minutes par jour à ingérer. Le temps moyen passé à ingérer était stable sur cette période.
- Deuxième période (J0 à J1) : le temps passé à ingérer par les vaches PHY à J0 ($299,5 \pm 16,5$ minutes par jour à J0) est visuellement inférieur au temps passé à ingérer en moyenne à la première période ($348,9 \pm 25,2$ minutes par jour en moyenne). Cependant, statistiquement, le temps passé à ingérer n'a pas significativement différé ($299,5 \pm 16,5$ minutes par jour à J0, $318,5 \pm 28,01$ minutes par jour à J1) du temps passé à ingérer lors de la première période ($348,9 \pm 25,2$ minutes par jour en moyenne).
- Troisième période (J2 à J7) : les vaches PHY ont passé plus de temps à ingérer ($375,2 \pm 23,7$ minutes par jour en moyenne) que lors de la deuxième période ($318,5 \pm 28,01$ minutes par jour à J1). Le temps moyen passé à ingérer était stable sur cette période, et similaire voire légèrement supérieur à celui de la première période ($348,9 \pm 25,2$ minutes par jour en moyenne, $p < 0,01$ pour J0xJ2 et J0xJ3 et J0xJ4 et J0xJ5 et 0xJ7, cf annexes 9 et 10).

Pour les vaches AINS, le temps moyen passé à ruminer était stable sur toute la période d'observation (figure 15, tableau XX).

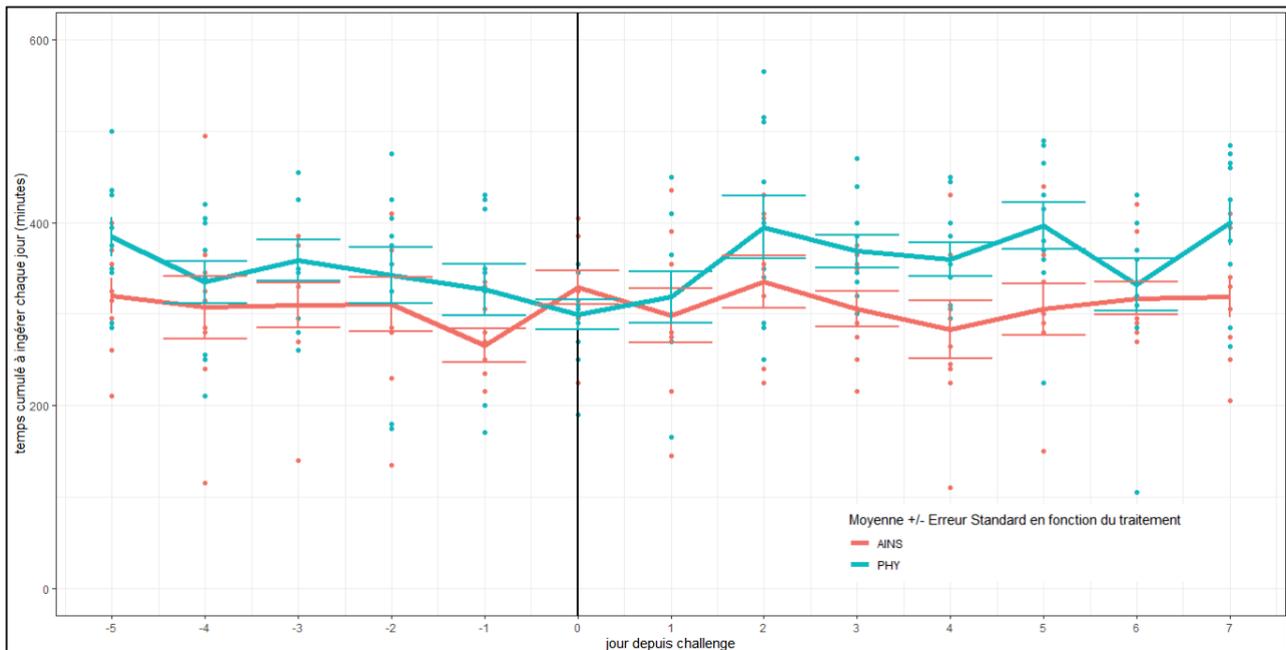


Figure 15 : Temps moyen journalier passé à ingérer (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire) et du traitement reçu sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, $n = 13$) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, $n = 14$) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Légende : J0 : jour du challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire ; barre noire verticale continue : moment de l'inoculation du LPS.

Tableau XX : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps journalier passé à ingérer en fonction du statut (de J-5 à J7) sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofone (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Activité journalière d'ingestion (minutes/jour)		
Statut jour	PHY (moyenne +/- ES)	AINS (moyenne +/- ES)
J-5 à J-1	348,9 ± 25,2	301,6 ± 25,14
J-5	384,0 ± 21,7	320,0 ± 19,5
J-4	335,0 ± 23,0	307,2 ± 34,0
J-3	358,5 ± 22,2	309,4 ± 24,4
J-2	342,5 ± 31,0	310,6 ± 29,7
J-1	326,5 ± 28,3	265,6 ± 18,1
J0	299,5 ± 16,5	328,9 ± 18,7
J1	318,5 ± 28,01	298,3 ± 29,6
J2	395,0 ± 34,7	335,0 ± 28,5
J3	368,5 ± 18,2	305,6 ± 19,1
J4	359,5 ± 18,3	300,0 ± 31,6
J5	396,5 ± 25,2	305,0 ± 28,2
J6	332,0 ± 28,6	317,2 ± 17,8
J7	399,5 ± 17,0	318,3 ± 15,3
J3 à J7	371,2 ± 21,5	309,2 ± 22,4

Légende : ES : Erreur Standard ; J0 : jour du challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire ; unité en minutes/jour.

(b) Effet du traitement

Les effets du traitement sur le temps journalier passé à ingérer sont visibles sur trois périodes différentes (figure 15 et tableau XX) :

- Première période (J-5 à J-1) : il n'y a pas de différence significative du temps d'ingestion journalier entre les vaches du groupe PHY et du groupe AINS.
- Deuxième période (J0 à J2) : il n'y a pas de différence significative du temps d'ingestion journalier entre les vaches du groupe PHY (299,5 ± 16,5 minutes par jour à J0, 318,5 ± 28,01 à J1, 395,0 ± 34,7 à J2) et du groupe AINS (328,9 ± 18,7 minutes par jour à J0, 298,3 ± 29,6 à J1, 335,0 ± 28,5 à J2).
- Troisième période (J3 à J7) : les vaches PHY ont passé significativement plus de temps à ingérer (371,2 ± 21,5 minutes par jour en moyenne) que les vaches AINS (309,2 ± 22,4 minutes par jour en moyenne) ($p < 0,05$ à J3 et J5 et J7, $p < 0,1$ à J4 cf annexe 11).

(2) Rumination

(a) Effet du temps

Les vaches PHY ont visuellement passé plus de temps à ruminer ($605,0 \pm 13,8$ minutes par jour) le jour de l'inoculation du LPS (J0) que les jours précédant ($562,9 \pm 13,8$ minutes par jour en moyenne de J-5 à J-1) et suivant l'inoculation ($571,5 \pm 7,9$ minutes par jour à J1) (figure 16 et tableau XXI). Cette différence est statistiquement significative d'après le résultat du test non paramétrique de Wilcoxon pour données appariées ($p < 0,05$ pour J0xJ-5 et J0xJ-3, $p < 0,1$ pour J0xJ-2 et J0xJ1 et J0xJ2 cf annexes 9 et 10).

Pour les vaches AINS, il n'y avait pas de différence significative pour le temps journalier passé à ruminer avant ou après inoculation du LPS (J-5 à J7) (figure 16 et tableau XXI, cf annexes 9 et 10).

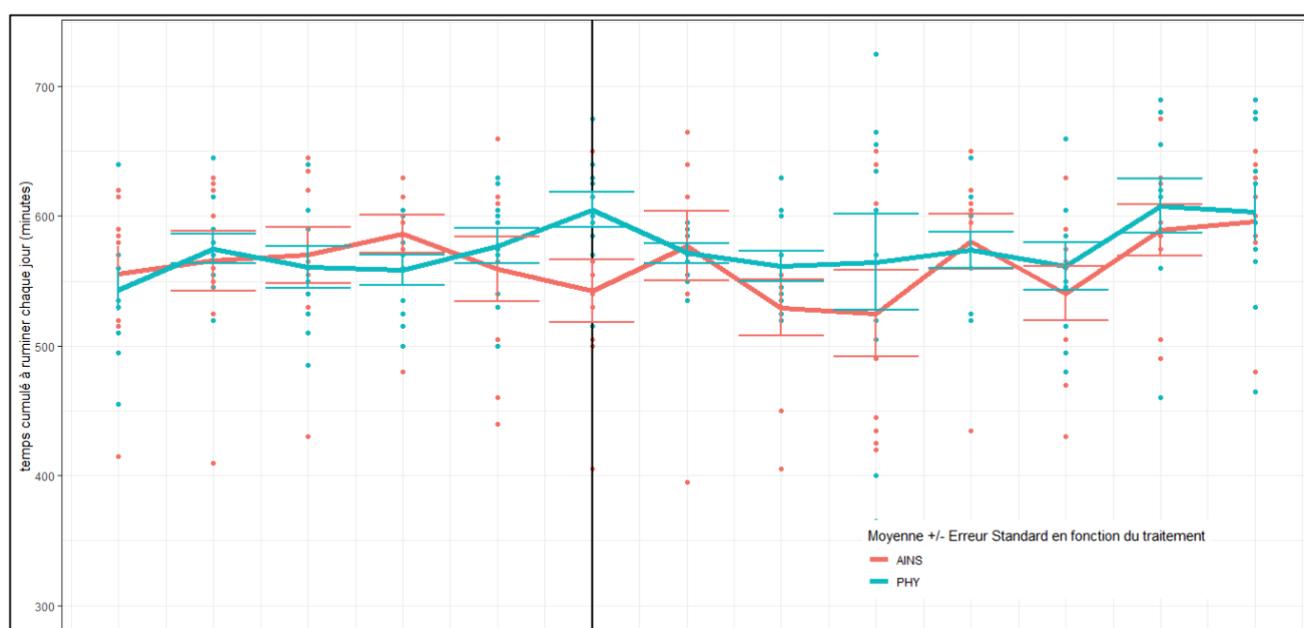


Figure 16 : Temps moyen journalier passé à ruminer (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire) et du traitement reçu sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, $n = 13$) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, $n = 14$) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Légende : J0 : jour du challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire ; barre noire verticale continue : moment de l'inoculation du LPS.

Tableau XXI : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps journalier passé à ruminer en fonction du statut (de J-5 à J7) sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Activité journalière de rumination (minutes/jour)		
Statut jour	PHY (moyenne +/- ES)	AINS (moyenne +/- ES)
J-5 à J-1	562,9 ± 13,8	567,0 ± 21,2
J-5	543,5 ± 16,1	555,6 ± 21,4
J-4	575,0 ± 11,4	565,6 ± 23,0
J-3	560,5 ± 16,1	570,0 ± 21,8
J-2	558,5 ± 11,9	586,7 ± 14,7
J-1	577,0 ± 13,5	559,4 ± 25,1
J0	605,0 ± 13,8	542,2 ± 24,2
J1	571,5 ± 7,9	577,2 ± 26,9
J2	561,5 ± 12,0	562,9 ± 21,7
J3	564,5 ± 37,0	525,0 ± 33,3
J4	574,0 ± 13,7	580,6 ± 21,4
J5	561,5 ± 18,4	540,6 ± 20,8
J6	608,0 ± 20,8	589,4 ± 20,0
J7	603,5 ± 15,7	596,1 ± 33,3

Légende : ES : Erreur Standard ; J0 : jour du challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire ; unité en minutes/jour.

(b) Effet du traitement

Le temps journalier passé à ruminer par les vaches (AINS et PHY) a évolué différemment au cours de trois périodes distinctes (figures 16 et tableau XXI) :

- Première et troisième périodes (J-5 à J-1 puis J1 à J7) : il n'y a pas de différence significative du temps de rumination journalier entre les vaches du groupe PHY et du groupe AINS sur ces deux périodes.
- Deuxième période (J0) : les vaches PHY ont passé significativement plus de temps à ruminer ($605,0 \pm 13,8$ minutes par jour) que les vaches AINS ($542,2 \pm 24,2$ minutes par jour, $p < 0,05$ cf annexe 11).

(3) Sans activité

(a) Effet du temps

Pour les vaches PHY, le temps journalier sans activité détectée a évolué différemment au cours de quatre périodes distinctes (figures 17 et tableau XXII) :

- Première période (J-5 à J-1) : les vaches PHY ont passé en moyenne $346,4 \pm 22,0$ minutes par jour sans activité détectée. Le temps moyen sans activité détectée était stable sur cette période.
- Deuxième période (J0) : le temps passé sans activité détectée pour les vaches PHY n'a pas été modifié le jour de l'inoculation par rapport à la période précédente ($356,0 \pm 18,2$ minutes par jour à J0).
- Troisième période (J1 à J2) : le temps passé sans activité détectée pour les vaches PHY a diminué à J1 ($297,5 \pm 23,2$ minutes par jour) et J2 ($284,5 \pm 19,9$ minutes par jour) pour devenir significativement inférieur à celui de la première période ($346,4 \pm 22,0$ minutes par jour en moyenne) et à celui de J0 ($356,0 \pm 18,2$ minutes par jour, $p < 0,05$ pour J0xJ1 et J0xJ2 cf annexes 9 et 10).
- Quatrième période (J3 à J7) : le temps passé sans activité détectée pour les vaches PHY a significativement augmenté à partir de J3 ($390,5 \pm 37,3$ minutes par jour) par rapport à la deuxième période ($284,5 \pm 19,9$ minutes par jour à J2, $p < 0,05$ pour J2xJ3 et J2xJ4 cf annexes 9 et 10), puis a diminué progressivement jusqu'à J7 ($329,5 \pm 25,1$ minutes par jour). Tout au long de cette période, le temps passé sans activité détectée ne différait pas significativement du temps moyen sans activité détectée de la première période ($346,4 \pm 22,0$ minutes par jour), sauf à J7 ($290,5 \pm 18,4$ minutes par jour).

Pour les vaches AINS, le temps journalier sans activité détectée a évolué différemment au cours de cinq périodes distinctes (figures 17 et tableau XXII) :

- Première période (J-5 à J-1) : les vaches AINS ont passé en moyenne $346,4 \pm 22,0$ minutes par jour sans activité détectée. Le temps moyen sans activité détectée était stable sur cette période.
- Deuxième période (J0) : le temps passé sans activité détectée pour les vaches AINS n'a pas été modifié le jour de l'inoculation par rapport à la période précédente ($373,3 \pm 24,8$ minutes par jour à J0).
- Troisième période (J1) : le temps passé sans activité détectée pour les vaches AINS a significativement diminué à J1 ($333,9 \pm 11,0$ minutes par jour) par rapport à J0 ($373,3 \pm 24,8$ minutes par jour, $p < 0,05$ pour J0xJ1, cf annexes 9 et 10).
- Quatrième période (J2 à J3) : le temps passé sans activité détectée pour les vaches AINS a augmenté à partir de J2 pour devenir significativement supérieur à celui de J1 ($354,2 \pm 23,6$ minutes par jour en moyenne, $p < 0,1$ pour J1xJ3 cf annexes 9 et 10) et de la première période à J3 ($411,7 \pm 28,4$ minutes par jour).
- Cinquième période (J3 à J7) : tout au long de cette période, le temps passé sans activité détectée a progressivement diminué, sans différer significativement du temps moyen sans activité détectée de la première période ($354,2 \pm 23,6$ minutes par jour), sauf à J7 ($319,4 \pm 10,1$ minutes par jour).

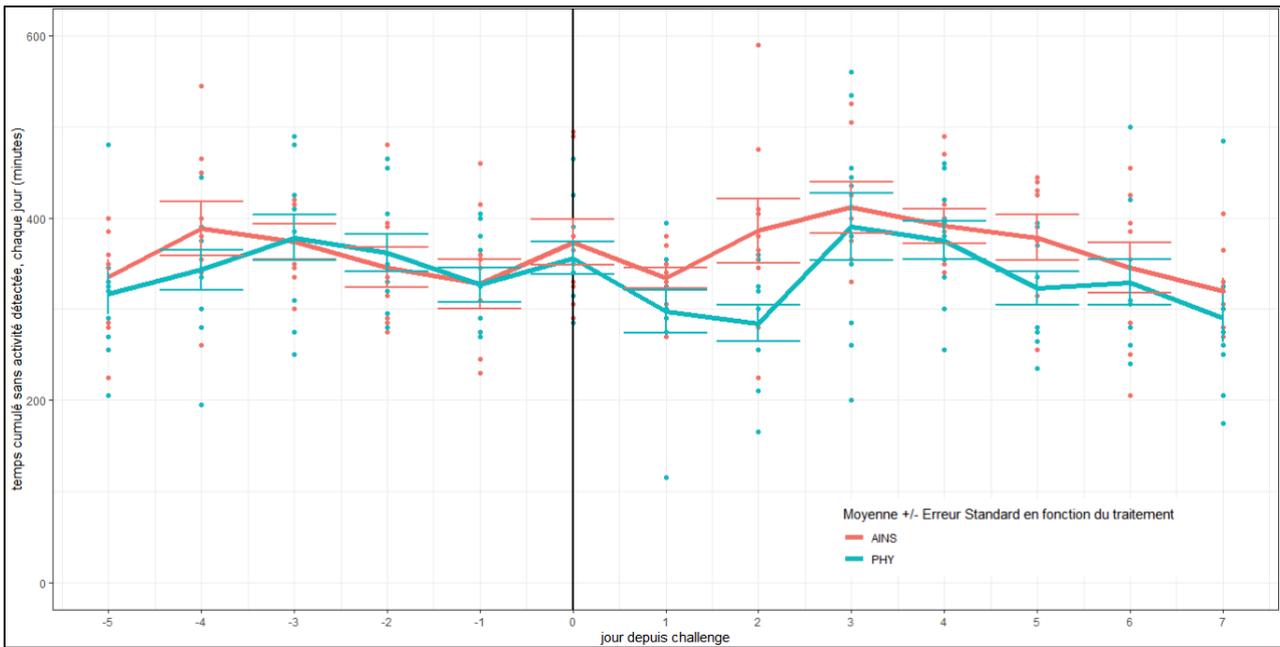


Figure 17 : Temps moyen journalier passé sans activité (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire) et du traitement reçu sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, $n = 13$) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, $n = 14$) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Légende : J0 : jour du challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire ; barre noire verticale continue : moment de l'inoculation du LPS.

Tableau XXII : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps journalier passé sans activité détectée en fonction du statut (de J-5 à J7) sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Temps journalier sans activité détectée (minutes/jour)		
Statut jour	PHY (moyenne +/- ES)	AINS (moyenne +/- ES)
J-5 à J-1	346,4 ± 22,0	354,2 ± 23,6
J-5	317,0 ± 23,1	335,0 ± 19,7
J-4	343,0 ± 22,1	388,3 ± 29,4
J-3	378,5 ± 25,4	373,9 ± 19,4
J-2	362,0 ± 20,3	345,6 ± 22,1
J-1	326,5 ± 19,0	327,8 ± 27,3
J0	356,0 ± 18,2	373,3 ± 24,8
J1	297,5 ± 23,2	333,9 ± 11,0
J2	284,5 ± 19,9	386,1 ± 35,3
J3	390,5 ± 37,3	411,7 ± 28,4
J4	375,5 ± 20,7	391,1 ± 18,9
J5	323,0 ± 18,1	378,3 ± 25,2
J6	329,5 ± 25,1	345,6 ± 27,6
J7	290,5 ± 18,4	319,4 ± 10,1

Légende : ES : Erreur Standard ; J0 : jour du challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire ; unité en minutes/jour.

(b) Effet du traitement

Les effets du traitement sur le temps journalier passé sans activité détectée sont visibles sur six périodes différentes (figure 17 et tableau XXII) :

- Première, troisième et cinquième périodes (J-5 à J-1 ; J0 à J1 ; J4 ; J6 à J7) : aucune différence significative du temps journalier sans activité détectée entre les vaches du groupe PHY et du groupe AINS n'a été observée.
- Deuxième et quatrième périodes (J2 et J5) : le temps passé sans activité détectée pour les vaches AINS a été significativement supérieur à celui des vaches PHY sur les deux périodes d'observation ($p < 0,1$ pour J2, $p < 0,05$ pour J5 cf annexe 11).

(4) Posture debout

(a) Effet du temps

Pour les vaches PHY, le temps journalier passé debout a évolué différemment au cours de quatre périodes distinctes (figures 18 et tableau XXIII) :

- Première période (J-5 à J-1) : le temps journalier passé debout était stable sur cette période ($899,6 \pm 36,0$ minutes par jour en moyenne).
- Deuxième période (J0 à J2) : le temps journalier passé debout n'a pas été modifié du jour de l'inoculation jusqu'à J2 ($911,3 \pm 39,7$ minutes par jour en moyenne de J0 à J2) par rapport à la première période ($888,8 \pm 34,0$ minutes par jour).
- Troisième période (J3) : le temps journalier passé debout a significativement diminué à J3 ($820 \pm 42,0$ minutes par jour) par rapport aux deux périodes précédentes ($p < 0,05$ pour J0xJ3 cf annexes 9 et 10).
- Troisième période (J4 à J7) : le temps journalier passé debout a significativement augmenté à J4 ($919,5 \pm 37,8$ minutes par jour) par rapport à J3 ($820 \pm 42,0$ minutes par jour, $p < 0,1$ pour J3xJ4 cf annexes 9 et 10). Le temps journalier passé debout a été stable pour tout le reste de la période, et non significativement différent du temps passé debout avant inoculation de LPS.

Pour les vaches AINS, le temps moyen passé debout était stable sur toute la période d'observation (figure 18 et tableau XXIII).

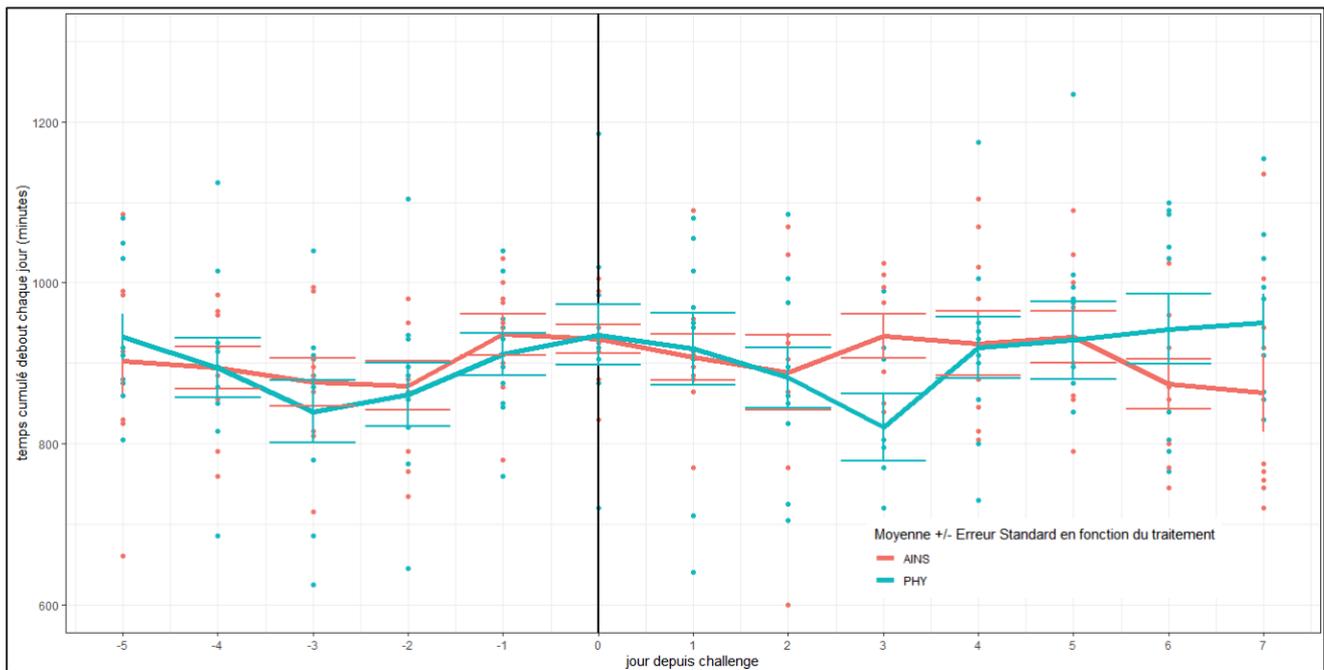


Figure 18 : Temps moyen journalier passé debout (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire) et du traitement reçu sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Légende : J0 : jour du challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire ; barre noire verticale continue : moment de l'inoculation du LPS.

Tableau XXIII : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps journalier passé debout en fonction du statut (de J-5 à J7) sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Temps journalier passé debout (minutes/jour)		
Statut jour	PHY (moyenne +/- ES)	AINS (moyenne +/- ES)
J-5 à J-1	888,8 ± 34,0	896,6 ± 30,4
J0 à J2	911,3 ± 39,7	908,7 ± 30,9
J-5	932,5 ± 28,6	902,8 ± 40,6
J-4	894,5 ± 37,1	893,9 ± 26,3
J-3	840,0 ± 38,9	876,1 ± 29,7
J-2	861,0 ± 38,9	872,2 ± 30,0
J-1	811,0 ± 26,5	935,6 ± 25,4
J0	935,5 ± 37,2	930,0 ± 17,7
J1	918,0 ± 44,7	907,8 ± 28,3
J2	882,0 ± 37,4	888,3 ± 46,6
J3	820 ± 42,0	933,3 ± 27,4
J4	919,5 ± 37,8	924,4 ± 40,1
J5	928,5 ± 48,6	932,8 ± 32,3
J6	942,5 ± 43,9	873,9 ± 30,7
J7	951,0 ± 24,1	862,8 ± 33,1

Légende : ES : Erreur Standard ; J0 : jour du challenge inflammatoire ; J-5 à J-1 : jours précédant le challenge inflammatoire ; J1 à J7 : jours suivant le challenge inflammatoire ; unité en minutes/jour.

(b) Effet du traitement

Les effets du traitement sur le temps journalier passé debout sont visibles sur quatre périodes différentes (figure 18 et tableau XXIII) :

- Première, deuxième et quatrième périodes (J-5 à J-1, J0 à J2 ; J4 à J7) : aucune différence significative du temps journalier passé debout n'a été observée entre les vaches du groupe PHY et du groupe AINS.
- Deuxième période (J3) : les vaches PHY ont passé significativement moins de temps debout ($820 \pm 42,0$ minutes par jour) que les vaches AINS ($933,3 \pm 27,4$ minutes par jour, $p < 0,05$ pour J3 cf annexe 11).

b. Activités et postures horaires

(1) Ingestion

(a) Effet du temps

Pour les vaches PHY, le temps horaire passé à ingérer après inoculation du LPS (après H0) s'est distingué de la période contrôle au cours de plusieurs périodes (figures 19 et tableau XXIV) :

- À H9 et H11 : le temps passé à ingérer était significativement augmenté à J0 par rapport à J-1 (respectivement $p < 0,05$ et $p < 0,1$).
- À H4, H10 : le temps passé à ingérer était visuellement diminué à J0 par rapport à J-1 (non significatif pour H4 avec $p = 0,13$, significatif pour H10 avec $p < 0,1$).

Sur tout le reste de la période d'observation, le temps horaire passé à ingérer a été non visuellement et significativement différent avant et après inoculation de LPS.

Pour les vaches AINS, le temps horaire passé à ingérer après inoculation du LPS (après H0) s'est distingué de la période contrôle au cours de plusieurs périodes (figures 19 et tableau XXIV) : à H9, H17 et H18 : le temps passé à ingérer était visuellement augmenté à J0 par rapport à J-1 (significatif pour H9 avec $p < 0,05$ et H17 avec $p = 0,1$, non significatif pour H18 avec $p = 0,18$).

Sur tout le reste de la période d'observation, le temps horaire passé à ingérer a été non visuellement et significativement différent avant et après inoculation de LPS.

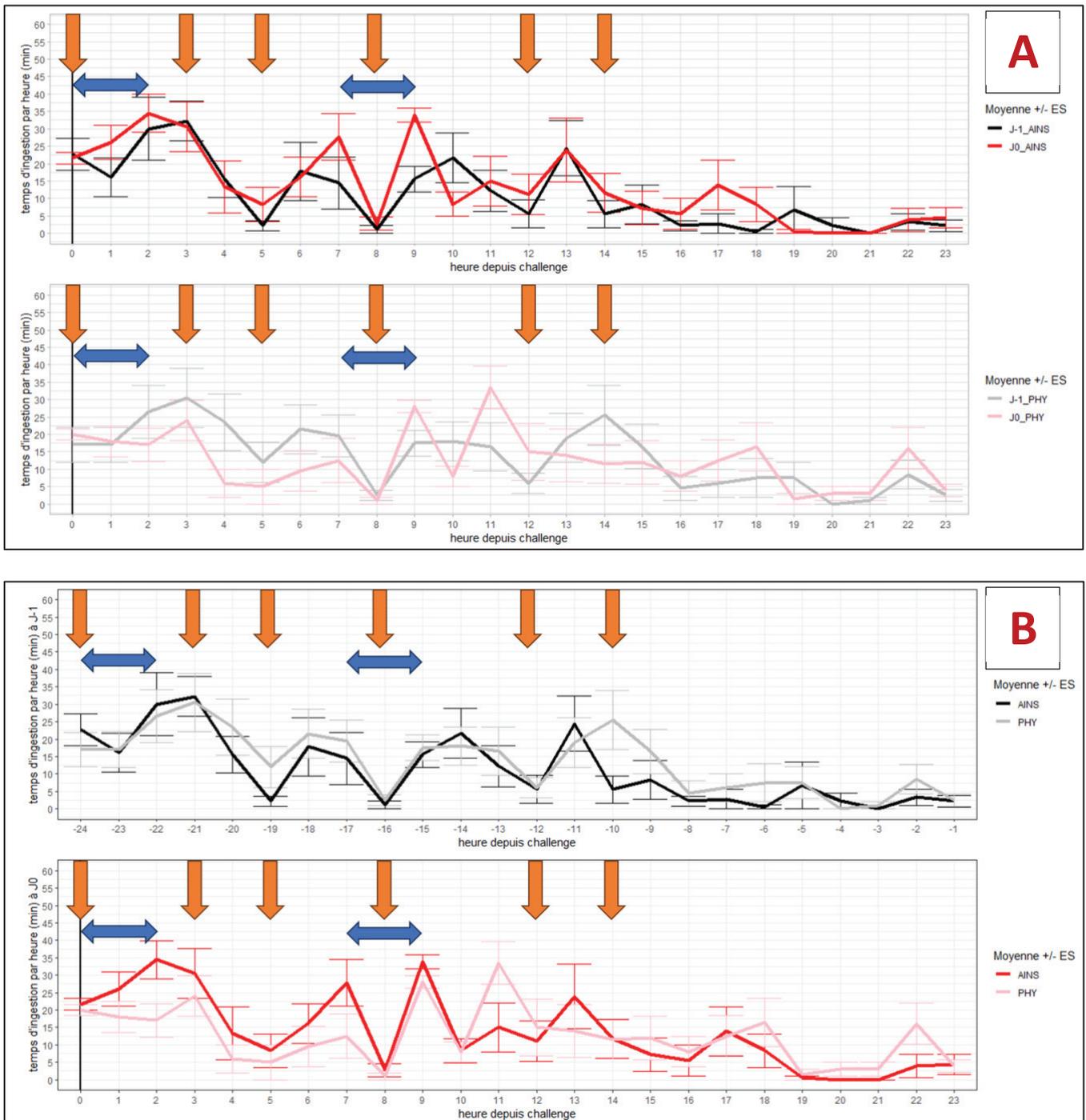


Figure 19 : Temps moyen horaire passé à ingérer (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire (graphique A)) et du traitement reçu (graphique B) sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, $n = 13$) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, $n = 14$) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Légende : H0 : heure du challenge inflammatoire ; H-24 à H-1 : heures précédant le challenge inflammatoire ; H1 à H23 : heures suivant le challenge inflammatoire ; flèches orange : moment de distribution / repousse de la ration ; flèches bleues : moments de traite ; barre noire verticale continue : moment de l'inoculation du LPS.

Tableau XXIV : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps horaire passé à ingérer en fonction du statut (de H-24 à H23) sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Temps horaire passé à ingérer (minutes par jour)					
Statut heure (J-1)	PHY (moyenne +/- ES)	AINS (moyenne +/- ES)	Statut heure (J0)	PHY (moyenne +/- ES)	AINS (moyenne +/- ES)
H-24	17,0 ± 4,9	22,7 ± 4,5	H0	20,0 ± 1,4	21,6 ± 1,6
H-23	17,0 ± 5,1	16,1 ± 5,5	H1	18,0 ± 4,3	26,1 ± 4,9
H-22	26,5 ± 7,6	30,0 ± 9,0	H2	17,0 ± 4,8	34,4 ± 5,4
H-21	30,5 ± 8,4	32,2 ± 5,6	H3	24,0 ± 5,7	30,5 ± 7,1
H-20	23,5 ± 8,0	15,5 ± 5,1	H4	6,0 ± 4,0	13,3 ± 7,4
H-19	12,0 ± 5,8	2,2 ± 1,4	H5	5,0 ± 5,0	8,3 ± 4,8
H-18	21,5 ± 6,9	17,7 ± 8,4	H6	9,5 ± 5,7	16,1 ± 5,6
H-17	19,5 ± 6,0	14,4 ± 7,4	H7	12,5 ± 6,2	27,7 ± 6,7
H-16	2,5 ± 1,5	1,1 ± 1,1	H8	1,0 ± 1,0	2,7 ± 1,8
H-15	17,5 ± 3,6	15,5 ± 3,6	H9	28 ± 1,8	33,8 ± 2,0
H-14	18,0 ± 5,5	21,6 ± 7,1	H10	8,0 ± 2,9	8,3 ± 3,4
H-13	16,5 ± 6,8	12,2 ± 5,9	H11	33,5 ± 6,1	15,0 ± 7,1
H-12	6,0 ± 2,8	5,5 ± 4,0	H12	15,0 ± 8,0	11,1 ± 5,8
H-11	19,0 ± 7,1	24,4 ± 7,9	H13	14,0 ± 7,5	23,8 ± 9,1
H-10	25,5 ± 8,5	5,5 ± 3,8	H14	11,5 ± 5,5	11,6 ± 5,5
H-9	16,5 ± 6,3	8,3 ± 5,5	H15	12,0 ± 6,2	7,2 ± 4,7
H-8	4,5 ± 3,5	2,2 ± 1,4	H16	8,0 ± 4,3	5,5 ± 4,4
H-7	6,0 ± 4	2,7 ± 2,7	H17	12,5 ± 5,9	13,8 ± 7,0

H-6	7,5 ± 5,4	0,5 ± 0,5	H18	16,5 ± 6,9	8,3 ± 4,8
H-5	7,5 ± 4,4	6,6 ± 6,6	H19	1,5 ± 1,5	0,5 ± 0,5
H-4	0,0 ± 0,0	2,2 ± 2,2	H20	3,0 ± 2,0	0,0 ± 0,0
H-3	1,0 ± 1,0	0,0 ± 0,0	H21	3,0 ± 2,0	0,0 ± 0,0
H-2	8,5 ± 4,2	3,3 ± 2,3	H22	16,0 ± 5,9	3,8 ± 3,3
H-1	2,5 ± 1,7	2,2 ± 1,6	H23	4,0 ± 1,7	4,4 ± 2,9

Légende : ES : Erreur Standard ; ES : Erreur Standard ; H0 : heure du challenge inflammatoire ; H-24 à H-1 : heures précédant le challenge inflammatoire ; H1 à H23 : heures suivant le challenge inflammatoire ; unité en minutes/heure ; unité en minutes/heure.

(b) Effet du traitement

Le temps horaire passé à ingérer s'est distingué entre les vaches PHY et les vaches AINS au cours de plusieurs périodes après inoculation du LPS (figures 19 et tableau XXIV) :

- À H11, H20, H21 et H22 : les vaches PHY ont visuellement passé plus de temps à ingérer que les vaches AINS (significatif pour H11, H21 et H22 avec $p < 0,1$; non significatif pour H20 avec $p = 0,19$).
- À H2, H7 et H9 : les vaches PHY ont visuellement passé moins de temps à ingérer que les vaches AINS (significatif pour H2 et H9 avec respectivement $p < 0,05$ et $p < 0,1$; non significatif pour H7 avec $p = 0,14$).

Sur tout le reste de la période d'observation post-inoculation de LPS, le temps horaire passé à ingérer a été non visuellement et significativement différent entre les vaches PHY et les vaches AINS.

(2) Rumination

(a) Effet du temps

Pour les vaches PHY, le temps horaire passé à ruminer après inoculation du LPS (après H0) s'est distingué de la période contrôle au cours de plusieurs périodes (figures 20 et tableau XXV) :

- À H0 et H14 : le temps passé à ruminer était significativement augmenté à J0 par rapport à J-1 (respectivement $p < 0,05$ et $p < 0,1$).

Sur tout le reste de la période d'observation, le temps horaire passé à ruminer a été non visuellement et significativement différent avant et après inoculation de LPS.

Pour les vaches AINS, le temps horaire passé à ruminer après inoculation du LPS (après H0) s'est distingué de la période contrôle au cours de plusieurs périodes (figures 20 et tableau XXV) :

- À H10 et H21 : le temps passé à ruminer était significativement augmenté à J0 par rapport à J-1 (respectivement $p < 0,05$ et $p < 0,1$).

- À H1 : le temps passé à ruminer était significativement diminué à J0 par rapport à J-1 ($p < 0,1$).

Sur tout le reste de la période d'observation, le temps horaire passé à ruminer a été non visuellement et significativement différent avant et après inoculation de LPS.

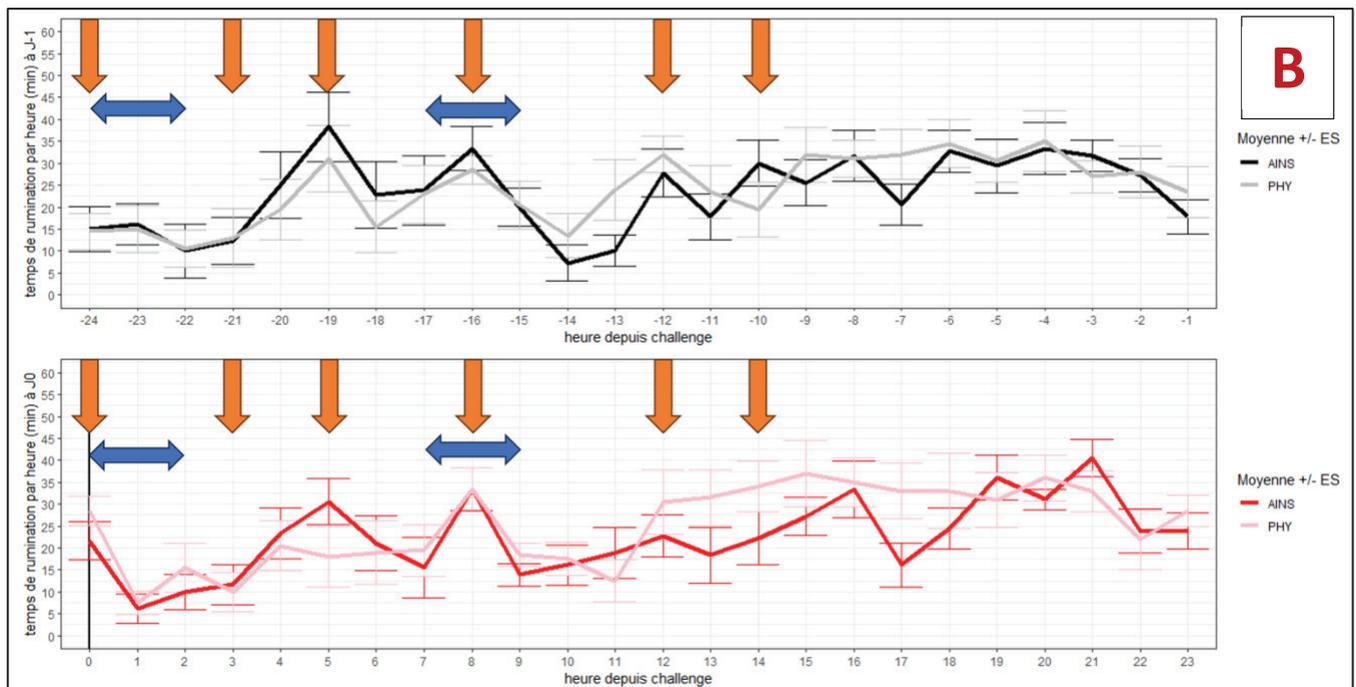
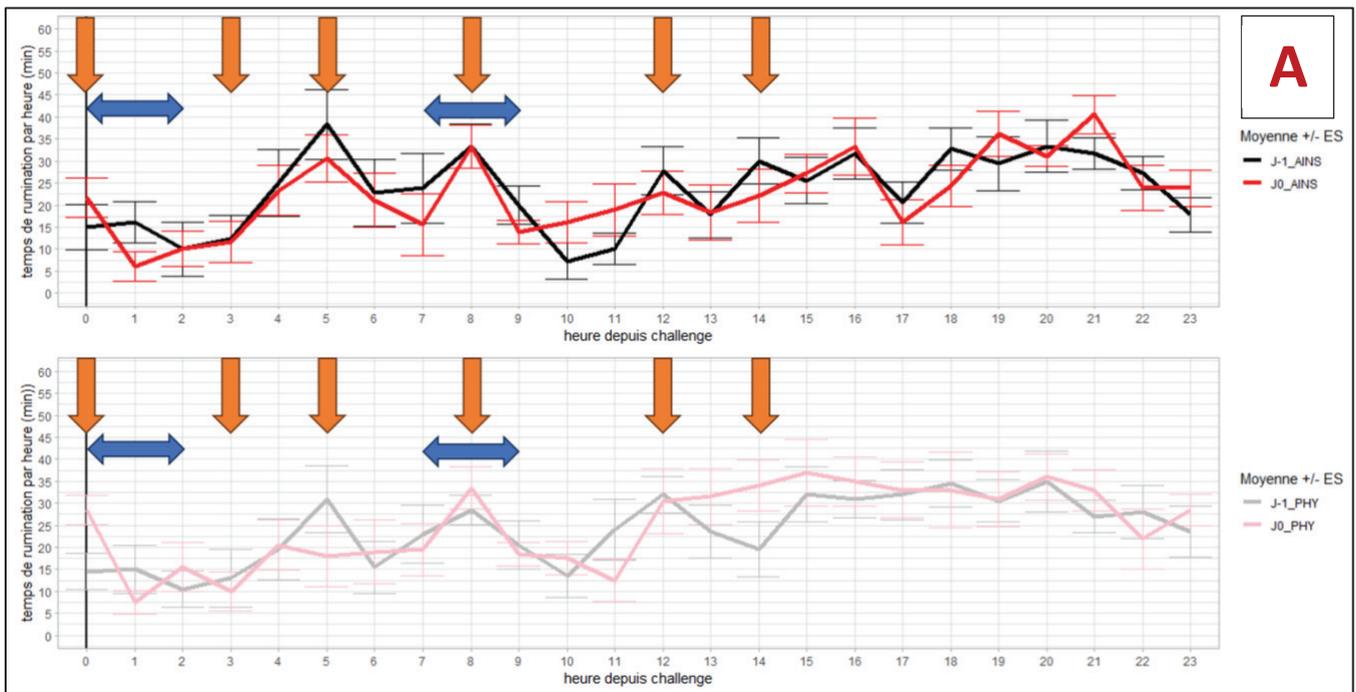


Figure 20 : Temps moyen horaire passé à ruminer (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire (graphique A)) et du traitement reçu (graphique B) sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, $n = 13$) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, $n = 14$) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Légende : H0 : heure du challenge inflammatoire ; H-24 à H-1 : heures précédant le challenge inflammatoire ; H1 à H23 : heures suivant le challenge inflammatoire ; flèches orange : moment de distribution / repousse de la ration ; flèches bleues : moments de traite ; barre noire verticale continue : moment de l'inoculation du LPS.

Tableau XXV : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps horaire passé à ruminer en fonction du statut (de H-24 à H23) sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Temps horaire passé à ruminer (minutes par jour)					
Statut heure (J-1)	PHY (moyenne +/- ES)	AINS (moyenne +/- ES)	Statut heure (J0)	PHY (moyenne +/- ES)	AINS (moyenne +/- ES)
H-24	14,5 ± 4,1	15,0 ± 5,1	H0	28,5 ± 3,4	21,6 ± 4,4
H-23	15,0 ± 5,4	16,1 ± 4,7	H1	7,5 ± 2,7	6,1 ± 3,3
H-22	10,5 ± 4,1	10,0 ± 6,1	H2	15,5 ± 5,5	10,0 ± 3,9
H-21	13,0 ± 6,6	12,2 ± 5,3	H3	10,0 ± 4,4	11,6 ± 4,7
H-20	19,5 ± 6,8	25,0 ± 7,5	H4	20,5 ± 5,6	23,3 ± 5,8
H-19	31,0 ± 7,5	38,3 ± 7,8	H5	18,0 ± 6,8	30,5 ± 5,3
H-18	15,5 ± 5,9	22,7 ± 7,7	H6	19,0 ± 7,1	21,1 ± 6,2
H-17	23,0 ± 6,5	23,8 ± 8	H7	19,5 ± 5,9	15,5 ± 7
H-16	28,5 ± 3,2	33,3 ± 5,1	H8	33,5 ± 4,8	33,3 ± 4,9
H-15	20,5 ± 5,4	20,0 ± 4,2	H9	18,5 ± 2,6	13,8 ± 2,6
H-14	13,5 ± 4,9	7,2 ± 4,1	H10	17,5 ± 3,7	16,1 ± 4,6
H-13	24,0 ± 6,9	10,0 ± 3,5	H11	12,5 ± 4,7	18,8 ± 5,9
H-12	32,0 ± 4,1	27,7 ± 5,5	H12	30,5 ± 7,3	22,7 ± 4,9
H-11	23,5 ± 6	17,7 ± 5,2	H13	31,5 ± 6,3	18,3 ± 6,3
H-10	19,5 ± 6,2	30,0 ± 5,2	H14	34,0 ± 5,8	22,2 ± 6
H-9	32,0 ± 6,2	25,5 ± 5,2	H15	37,0 ± 7,6	27,2 ± 4,3
H-8	31,0 ± 4,2	31,6 ± 5,9	H16	35,0 ± 5,5	33,3 ± 6,4
H-7	32,0 ± 5,6	20,5 ± 4,7	H17	33,0 ± 6,3	16,1 ± 5

H-6	34,5 ± 5,3	32,7 ± 4,8	H18	33,0 ± 8,5	24,4 ± 4,7
H-5	30,5 ± 4,7	29,4 ± 6,1	H19	31,0 ± 6,2	36,1 ± 5,1
H-4	35,0 ± 6,9	33,3 ± 5,9	H20	36,0 ± 5,2	31,1 ± 2,3
H-3	27,0 ± 3,6	31,6 ± 3,6	H21	33,0 ± 4,6	40,5 ± 4,3
H-2	28,0 ± 5,9	27,2 ± 3,8	H22	22,0 ± 6,7	23,8 ± 5,1
H-1	23,5 ± 5,8	15,0 ± 5,1	H23	28,5 ± 3,5	23,8 ± 4,2

Légende : ES : Erreur Standard ; H0 : heure du challenge inflammatoire ; H-24 à H-1 : heures précédant le challenge inflammatoire ; H1 à H23 : heures suivant le challenge inflammatoire ; unité en minutes/heure.

(b) Effet du traitement

Le temps horaire passé à ruminer s'est distingué entre les vaches PHY et les vaches AINS au cours de plusieurs périodes après inoculation du LPS (figures 20 et tableau XXV) :

- De H13 à H14 et à H17 : les vaches PHY ont passé visuellement plus de temps à ruminer que les vaches AINS (non significatif pour H13 avec $p = 0,25$ et H14 avec $p = 0,19$; significatif pour H17 avec $p < 0,1$).
- À H5 : les vaches PHY ont passé visuellement moins de temps à ruminer que les vaches AINS (non significatif avec $p = 0,12$).

Sur toute le reste de la période d'observation post-inoculation de LPS, le temps horaire passé à ruminer a été non visuellement et significativement différent entre les vaches PHY et les vaches AINS.

(3) Sans activité

(a) Effet du temps

Pour les vaches PHY, le temps horaire sans activité détectée après inoculation de LPS (J0) s'est distingué de la période contrôle au cours de plusieurs périodes (figures 21 et tableau XXVI) :

- ◆ De H3 à H5 et à H10 : le temps passé sans activité détectée était significativement augmenté à J0 par rapport à J1 ($p < 0,1$ pour H3 et H10, $p < 0,05$ pour H5).
- ◆ À H1 et H17 : le temps passé sans activité détectée était significativement diminué à J0 par rapport à J1 ($p < 0,1$ pour H1 et H17).

Sur toute le reste de la période d'observation, le temps horaire passé sans activité détectée a été non visuellement et significativement différent avant et après inoculation de LPS.

Pour les vaches AINS, le temps horaire sans activité détectée après inoculation de LPS (J0) s'est distingué de la période contrôle au cours de plusieurs périodes (figures 21 et tableau XXVI) :

- ◆ De H3 à H4, à H10 : le temps passé sans activité détectée était visuellement augmenté à J0 par rapport à J1 (significatif avec $p < 0,05$ et $p < 0,1$ respectivement pour H3 et H4 ; non significatif pour H10 avec $p = 0,26$).
- ◆ À H17 : le temps passé sans activité détectée était visuellement diminué à J0 par rapport à J1 (non significatif, $p = 0,16$).

Sur tout le reste de la période d'observation, le temps horaire passé sans activité détectée a été non visuellement et significativement différent avant et après inoculation de LPS.

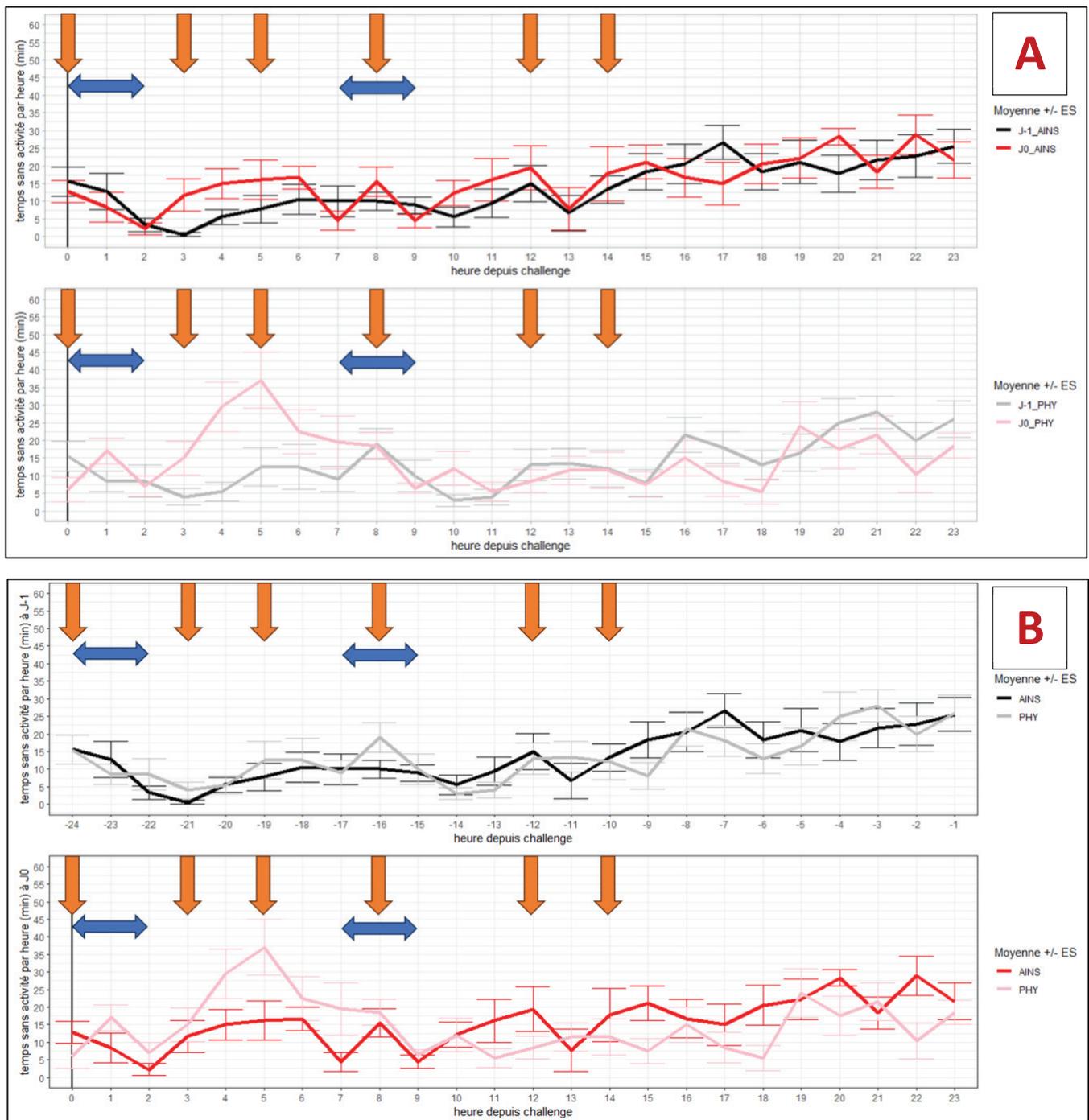


Figure 21 : Temps moyen horaire passé sans activité détectée (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire (graphique A)) et du traitement reçu (graphique B)

sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, $n = 13$) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, $n = 14$) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Légende : H0 : heure du challenge inflammatoire ; H-24 à H-1 : heures précédant le challenge inflammatoire ; H1 à H23 : heures suivant le challenge inflammatoire ; flèches orange : moment de distribution / repousse de la ration ; flèches bleues : moments de traite ; barre noire verticale continue : moment de l'inoculation du LPS.

Tableau XXVI : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps horaire passé sans activité en fonction du statut (de H-24 à H23) sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen ® 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Temps horaire passé sans activité (minutes par jour)					
Statut heure (J-1)	PHY (moyenne +/- ES)	AINS (moyenne +/- ES)	Statut heure (J0)	PHY (moyenne +/- ES)	AINS (moyenne +/- ES)
H-24	15,5 ± 4,1	15,5 ± 4,1	H0	6,0 ± 3,4	12,7 ± 3,1
H-23	8,5 ± 2,8	12,7 ± 5,0	H1	17,0 ± 3,6	8,3 ± 4,2
H-22	8,5 ± 4,5	3,3 ± 1,8	H2	7,0 ± 2,9	2,2 ± 1,6
H-21	4,0 ± 2,3	0,5 ± 0,5	H3	15,0 ± 4,8	11,6 ± 4,5
H-20	5,5 ± 2,6	5,5 ± 2,1	H4	29,5 ± 7,0	15,0 ± 4,3
H-19	12,5 ± 5,3	7,7 ± 3,9	H5	37,0 ± 7,9	16,1 ± 5,5
H-18	12,5 ± 6,3	10,5 ± 4,2	H6	22,5 ± 6,2	16,6 ± 3,3
H-17	9,0 ± 3,5	10,0 ± 4,4	H7	19,5 ± 7,4	4,4 ± 2,6
H-16	19,0 ± 4,3	10,0 ± 2,6	H8	18,5 ± 3,7	15,5 ± 4,0
H-15	10,0 ± 4,4	8,8 ± 2,3	H9	6,5 ± 1,5	4,4 ± 1,9
H-14	3,0 ± 1,6	5,5 ± 2,8	H10	12,0 ± 4,7	12,2 ± 3,5
H-13	4,0 ± 2,2	9,4 ± 4,0	H11	5,5 ± 2,6	16,1 ± 6,1
H-12	13,0 ± 4,4	15,0 ± 5,0	H12	8,5 ± 3,2	19,4 ± 6,3
H-11	13,5 ± 4,3	6,6 ± 5,0	H13	11,5 ± 4,0	7,7 ± 6,0
H-10	12,0 ± 5,0	13,3 ± 3,9	H14	11,5 ± 5,1	17,7 ± 7,5
H-9	8,0 ± 3,8	18,3 ± 5,0	H15	7,5 ± 3,5	21,1 ± 4,8
H-8	21,5 ± 4,8	20,5 ± 5,5	H16	15,0 ± 5,0	16,6 ± 5,4
H-7	18,0 ± 4,3	26,6 ± 4,8	H17	8,5 ± 4,2	15,0 ± 5,9

H-6	13,0 ± 4,1	18,3 ± 5,0	H18	5,5 ± 3,6	20,5 ± 5,6
H-5	16,5 ± 5,2	21,1 ± 6,2	H19	24,0 ± 6,9	22,2 ± 5,7
H-4	25,0 ± 6,9	17,7 ± 5,1	H20	17,5 ± 5,5	28,3 ± 2,3
H-3	28,0 ± 4,6	21,6 ± 5,5	H21	21,5 ± 5,3	18,3 ± 4,6
H-2	20,0 ± 5,1	22,7 ± 6,0	H22	10,5 ± 5,1	28,8 ± 5,5
H-1	26,0 ± 5,0	25,5 ± 4,7	H23	18,5 ± 3,5	21,6 ± 5,2

Légende : ES : Erreur Standard ; H0 : heure du challenge inflammatoire ; H-24 à H-1 : heures précédant le challenge inflammatoire ; H1 à H23 : heures suivant le challenge inflammatoire ; unité en minutes/heure.

(b) Effet du traitement

Le temps horaire sans activité détectée s'est distingué entre les vaches PHY et les vaches AINS au cours de plusieurs périodes après inoculation du LPS (figures 21 et tableau XVI) :

- De H1 à H2, de H4 à H5 et à H7 : les vaches PHY ont été visuellement plus inactives que les vaches AINS (non significatif pour H2 et H4 et H7 avec $p > 0,13$; significatif pour H1 et H5 avec respectivement $p < 0,05$ et $p < 0,1$).
- De H11 à H12, à H15, à H18, à H20 et à H22 : les vaches PHY ont été visuellement plus actives que les vaches AINS (non significatif pour H11 et H12 avec $p > 0,20$; significatif pour H15 et H18 et H20 et H22 avec $p < 0,05$).

(4) *Posture debout*

(a) *Effet du temps*

Pour les vaches PHY, le temps horaire passé en posture debout après inoculation de LPS (J0) s'est distingué de la période contrôle au cours de plusieurs périodes (figures 22 et tableau XXVII) :

- ◆ À H12 et de H21 à H23 : le temps passé en position debout était visuellement augmenté à J0 par rapport à J1 (non significatif à H12 avec $p = 0,14$; significatif à H21 et H23 avec respectivement $p < 0,1$ et $p < 0,05$).
- ◆ De H4 à H5, de H14 à H15 : le temps passé en position debout était visuellement diminué à J0 par rapport à J1 (non significatif à H4 et H5 et H14 avec $p > 0,16$; significatif à H15 avec $p < 0,1$).

Sur tout le reste de la période d'observation, le temps horaire passé en position debout a été non visuellement et significativement différent avant et après inoculation de LPS.

Pour les vaches AINS, le temps horaire passé en posture debout après inoculation de LPS (J0) s'est distingué de la période contrôle au cours de plusieurs périodes (figures 22 et tableau XXVII) :

- ◆ À H1, de H17 à H18 : le temps passé en position debout était visuellement augmenté à J0 par rapport à J1 (non significatif à H1 et H17 avec $p > 0,13$; significatif à H18 avec $p < 0,05$).
- ◆ À H10 et H20 : le temps passé en position debout était visuellement diminué à J0 par rapport à J1 (non significatif à H10 et à H20 avec $p = 0,10$ et $p = 0,12$).

Sur tout le reste de la période d'observation, le temps horaire passé en position debout a été non visuellement et significativement différent avant et après inoculation de LPS.

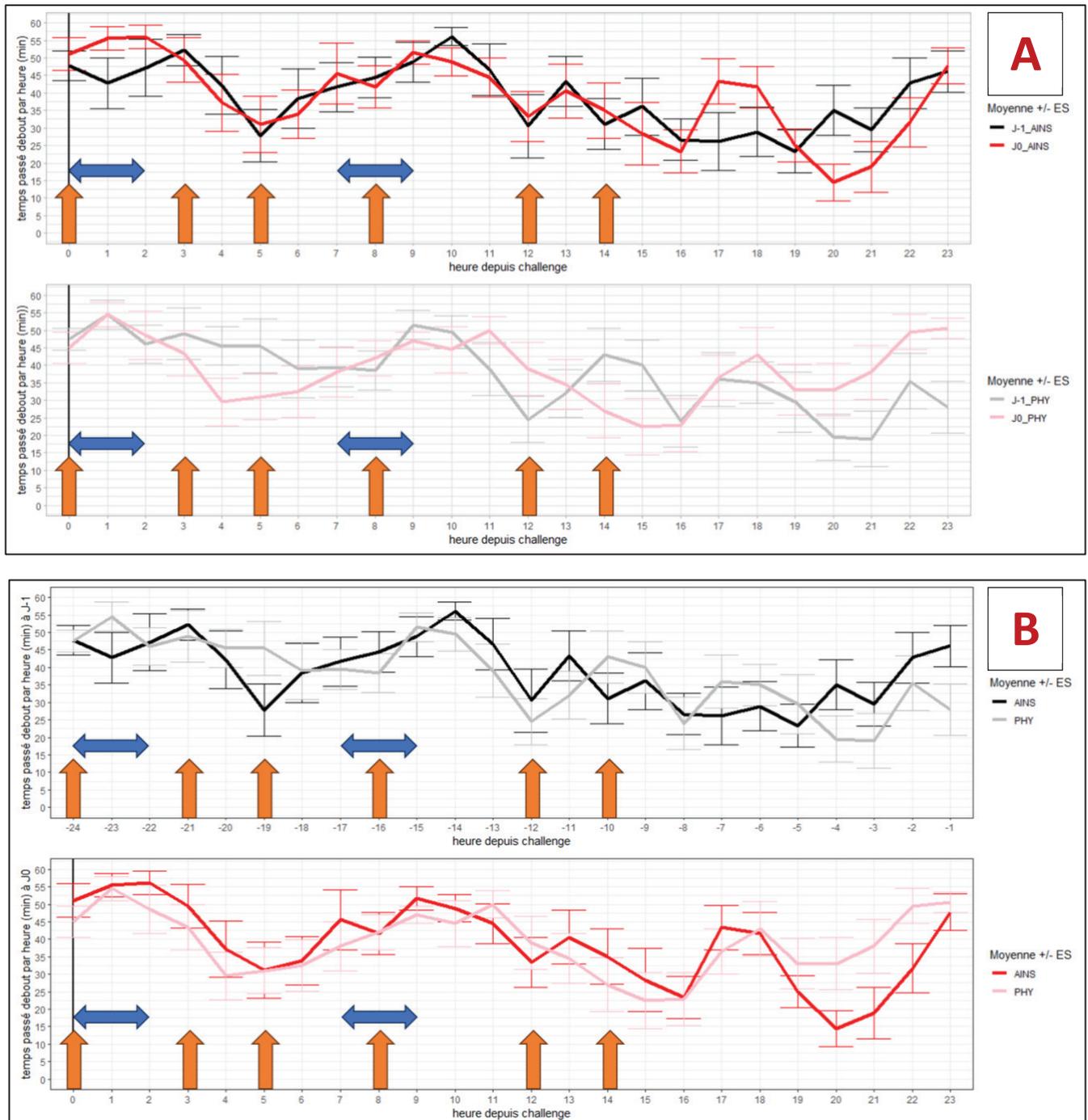


Figure 22 : Temps moyen horaire passé en posture debout (\pm Erreur Standard) en fonction du temps (de l'écart avec le moment du challenge inflammatoire (graphique A)) et du traitement reçu (graphique B) sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, $n = 13$) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, $n = 14$) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Légende : H0 : heure du challenge inflammatoire ; H-24 à H-1 : heures précédant le challenge inflammatoire ; H1 à H23 : heures suivant le challenge inflammatoire ; flèches orange : moment de distribution / repousse de la ration ; flèches bleues : moments de traite ; barre noire verticale continue : moment de l'inoculation du LPS.

Tableau XXVII : Valeurs des moyennes et des Erreurs Standards (ES) du temps horaire passé en posture debout en fonction du statut (de H-24 à H23) sur 27 vaches laitières de race Prim'Holstein ayant reçu une injection intra-mammaire de LPS (à J0) : la moitié (vaches AINS, n = 13) a reçu une injection de Kétoprofène (Ketofen[®] 10%, 3mg/kg PV, CEVA Santé Animale, Libourne, France), l'autre moitié (vaches PHY, n = 14) a reçu une injection de sérum physiologique (0,9% de NaCl, 3mL/100kg, BIOLUZ, St-Jean-de-Luz, France).

Temps horaire passé en posture debout (minutes par jour)					
Statut heure (J-1)	PHY (moyenne +/- ES)	AINS (moyenne +/- ES)	Statut heure (J0)	PHY (moyenne +/- ES)	AINS (moyenne +/- ES)
H-24	47,5 ± 3	47,7 ± 4,1	H0	45 ± 4,5	51,1 ± 4,7
H-23	54,5 ± 4,1	42,7 ± 7,2	H1	54,5 ± 3,5	55,5 ± 3,3
H-22	46 ± 5,3	47,2 ± 8	H2	48,5 ± 6,9	56,1 ± 3,3
H-21	49 ± 7,3	52,2 ± 4,4	H3	43,5 ± 6,4	49,4 ± 6,3
H-20	45,5 ± 5,4	42,2 ± 8,2	H4	29,5 ± 6,8	37,2 ± 8
H-19	45,5 ± 7,6	27,7 ± 7,5	H5	31 ± 6,6	31,1 ± 8
H-18	39 ± 8,2	38,3 ± 8,4	H6	32,5 ± 7,3	33,8 ± 6,9
H-17	39,5 ± 5,6	41,6 ± 6,9	H7	38 ± 7	45,5 ± 8,6
H-16	38,5 ± 5,5	44,4 ± 5,7	H8	42 ± 4,9	41,6 ± 6
H-15	51,5 ± 4,1	48,8 ± 5,6	H9	47 ± 2,4	51,6 ± 3,3
H-14	49,5 ± 4,7	56,1 ± 2,6	H10	44,5 ± 6,5	48,8 ± 3,9
H-13	39 ± 7,5	46,6 ± 7,3	H11	50 ± 3,9	44,4 ± 5,6
H-12	24,5 ± 6,5	30,5 ± 9	H12	39 ± 7,5	33,3 ± 7,1
H-11	32 ± 6,7	43,3 ± 7,2	H13	34,5 ± 7,2	40,5 ± 7,7
H-10	43 ± 7,4	31,1 ± 7,2	H14	27 ± 7,6	35 ± 7,9
H-9	40 ± 7,3	36,1 ± 8,1	H15	22,5 ± 7,9	28,3 ± 8,9
H-8	24 ± 7,4	26,6 ± 5,9	H16	23 ± 7,5	23,3 ± 6
H-7	36 ± 7,6	26,1 ± 8,2	H17	36,5 ± 6,4	43,3 ± 6,4

H-6	35 ± 5,8	28,8 ± 6,9	H18	43 ± 7,8	41,6 ± 5,9
H-5	29,5 ± 8,5	23,3 ± 6,1	H19	33 ± 7,2	25 ± 4,6
H-4	19,5 ± 6,5	35 ± 7,1	H20	33 ± 7,4	14,4 ± 5,1
H-3	19 ± 7,8	29,4 ± 6,2	H21	38 ± 7,7	18,8 ± 7,2
H-2	35,5 ± 7,8	42,7 ± 7,1	H22	49,5 ± 5	31,6 ± 7
H-1	28 ± 7,3	46,1 ± 5,8	H23	50,5 ± 2,9	47,7 ± 5,2

Légende : ES : Erreur Standard ; H0 : heure du challenge inflammatoire ; H-24 à H-1 : heures précédant le challenge inflammatoire ; H1 à H23 : heures suivant le challenge inflammatoire ; unité en minutes/heure.

(b) Effet du traitement

Le temps horaire passé en posture debout s'est distingué entre les vaches PHY et les vaches AINS au cours d'une unique période après inoculation du LPS (figures 22 et tableau XXVII). De H20 à H22, les vaches PHY ont visuellement passé plus de temps debout que les vaches AINS (significatif à H20 et H21 et H22 avec $p < 0,1$ voire $p < 0,05$).

Sur tout le reste de la période d'observation post-inoculation de LPS, le temps horaire passé en posture debout a été non visuellement et significativement différent entre les vaches PHY et les vaches AINS.

BILAN DES RÉSULTATS OBTENUS SUR LES PARAMÈTRES DE PRODUCTION

Une **diminution de la production laitière** chez les vaches en mammite clinique a été observée. Cette diminution de la quantité de lait produite n'a été visible **qu'à partir de la deuxième traite suivant l'inoculation du LPS** (24 heures post-challenge), avant de **revenir au niveau de production initial** puis de se **stabiliser à partir de la troisième traite** suivant l'inoculation de LPS (31 heures post-challenge). La diminution de la production laitière a été significativement **moins importante pour les vaches AINS que pour les vaches PHY**, au cours de la deuxième traite suivant l'inoculation de LPS (24 heures post-challenge).

Une **augmentation des CCS** chez les vaches en mammite clinique a été observée. L'augmentation des CCS a été significativement visible **dès la première traite** ($> 10^6$ cellules/mL, sept heures post-challenge), avec un **maximum atteint à la troisième traite** suivant l'inoculation de LPS ($> 10^{6.5}$ cellules/mL, 31 heures post-challenge). Les CCS ont **ensuite diminué** sans pour autant revenir au niveau initial **jusqu'à la fin de la période d'observation** ($10^{5.1}$ cellules/mL, quatorzième traite post-challenge).

Aucune différence d'augmentation des CCS n'a été observée **entre les vaches AINS et les vaches PHY**.

Un **décalage** a été observé **entre les modifications de la quantité de lait produite et des CCS** à la suite de l'inoculation de LPS : la quantité de lait produite n'a diminué qu'à partir de la deuxième traite post-challenge, alors que les CCS ont augmenté dès la première traite post-challenge. La quantité de lait produite était revenue au niveau initial à partir de la troisième traite post-challenge, alors que les CCS étaient au pic d'augmentation au moment de la troisième traite, avant de diminuer progressivement jusqu'à la fin de la période d'observation.

BILAN DES RÉSULTATS OBTENUS SUR LES PARAMÈTRES D'ACTIVITÉ ET POSTURE JOURNALIERS ET HORAIRES

Le **temps cumulé passé à ingérer** au cours d'une journée a **augmenté** à partir du **troisième jour** suivant le challenge (48 heures après le challenge, jusqu'à la fin de la période d'observation).

À partir du **début de la première moitié du jour de l'inoculation**, les **vaches PHY ont passé moins de temps à ingérer que les vaches AINS**. À partir de la **fin de la seconde moitié du jour de l'inoculation**, les **vaches PHY ont passé plus de temps à ingérer que les vaches AINS**. Pour les vaches PHY et AINS, peu ou pas de différences ont été observées pour les temps horaires passés à ingérer le jour suivant l'inoculation, en comparaison aux temps horaires du jour précédant l'inoculation.

Le **temps cumulé passé à ruminer** au cours d'une journée a **augmenté**, mais **seulement pour les vaches PHY et uniquement le jour de l'inoculation** du LPS.

À partir de la **seconde moitié du jour de l'inoculation** (à partir de la treizième heure post-challenge), les **vaches PHY ont plus ruminé que les vaches AINS**. Pour les vaches PHY et AINS, peu ou pas de différences ont été observées pour les temps horaires passés à ruminer le jour suivant l'inoculation, en comparaison aux temps horaires du jour précédant l'inoculation.

Le **temps cumulé passé sans activité** au cours d'une journée **n'a pas été modifié le jour de l'inoculation**. Cependant, **une période d'inactivité de deux à trois heures** a été observée pour les **vaches PHY et AINS à partir de la troisième heure après inoculation**, plus longue et d'amplitude plus importante pour les vaches PHY que les vaches AINS. Durant la **première moitié de la journée suivant l'inoculation**, les **vaches PHY ont été moins actives que les vaches AINS**, alors que c'est l'inverse qui a été observé lors de la seconde moitié de la journée. À partir de **24 heures après l'inoculation**, les **vaches PHY ont connu une hyperactivité journalière** par rapport à leur valeur basale jusqu'à 72 heures après l'inoculation, contrairement aux **vaches AINS** qui ont connu une **hypoactivité journalière** par rapport à leur valeur basale de 48 heures à 72 heures après l'inoculation.

Le **temps cumulé passé debout** n'a été modifié que pour les **vaches PHY et uniquement le quatrième jour après inoculation** (entre 72 et 96 heures après inoculation) ; au cours duquel elles ont passé **plus de temps debout**.

Le **temps cumulé passé debout** n'a pas été modifié le jour suivant l'inoculation.

III. DISCUSSION

◆ **Rappel des objectifs de l'étude**

Le premier objectif de cette étude était de caractériser l'effet d'une inflammation mammaire sur les paramètres de production laitière (quantité de lait produite, CCS), sur les activités (ingestion, rumination, sans activité) et postures (debout) de vaches laitières. Le second objectif de cette étude était de caractériser les effets d'un traitement AINS par voie parentérale (kétoprofène) sur les indicateurs cités précédemment, au cours d'une inflammation mammaire d'intensité similaire. Pour ce faire, les indicateurs de production, d'activité et de posture ont été comparés pendant les cinq jours précédant et les sept jours suivant l'inoculation intra-mammaire de 25 µg de LPS (Ultrapure LPS, *E.coli* 0111 :B4, référence : tlr1-3pelps, InVivogen, Etats-Unis) dans un quartier des vaches laitières de l'étude, visant à reproduire une mammite clinique modérée.

◆ **Principaux résultats obtenus**

Deux phases se sont distinguées après l'induction de la mammite clinique modérée à sévère :

- La première moitié de la journée suivant l'inoculation (jusqu'à 12 heures post-challenge) correspondait à la phase aiguë et maximale de l'inflammation (entre trois et huit heures après l'inoculation de LPS d'après (Ginger et al., 2023)). L'inflammation locale était déjà visible lors de la traite ayant lieu sept heures après l'inoculation, démontrée par une augmentation marquée des CCS. Des signes d'inflammation systémique et des caractéristiques du « *sickness behavior* » (Dittrich et al., 2019; Weary et al., 2009) ont été observées, comme une diminution de l'ingestion et une hypoactivité.
- La seconde partie de la journée suivant l'inoculation et les jours suivant l'inoculation - une fois cette phase d'inflammation maximale passée - au cours de laquelle une phase rebond a été observée. Ainsi, lors de la seconde partie de la journée suivant l'inoculation, le temps passé à ingérer et à ruminer a augmenté. C'est également à la fin de la première journée qu'une baisse de la production laitière a été enregistrée : il est possible que cela soit une conséquence secondaire de l'inflammation systémique et de la perturbation des activités d'ingestion et de rumination, visible plus tardivement. Une suractivité rebond et une augmentation de l'ingestion ont été observées les jours suivant le challenge inflammatoire.

L'administration de l'AINS (kétoprofène) au moment de l'induction de la mammite clinique a réduit la diminution de quantité de lait produite observée 24 heures après. Cependant, elle n'a eu aucun effet sur l'évolution des CCS. L'injection du kétoprofène a également été associée à une limitation des modifications des paramètres d'activités et de posture :

- maintien du temps passé à ruminer et à ingérer sur toute la période d'observation
- limitation de l'hypoactivité lors de la phase aiguë de l'inflammation et de la suractivité lors de la phase rebond
- absence de modification du temps passé debout sur toute la période d'observation.

◆ **Discussion des résultats obtenus par rapport à la bibliographie**

▣ **Conséquences locales de la mammite clinique, à l'échelle de la mamelle :**
diminution de la production laitière et augmentation des CCS

Dans notre étude, **l'induction d'une mammite clinique** a eu un **effet rapide et intense sur les CCS** (augmentation brutale dès la phase aiguë de l'inflammation, puis persistante), alors qu'elle a eu un effet **plus tardif et limité sur la quantité de lait produite** (pertes quantitatives de lait limitées, visibles uniquement après la fin de la phase aiguë de l'inflammation (24 heures après l'induction)).

La mammite clinique a induit une diminution de la quantité de lait uniquement à la deuxième traite (24 heures post-challenge), avant de revenir à un niveau basal dès la troisième traite. Cela correspondait à une diminution d'environ 24% par rapport à la traite ayant eu lieu 24 heures avant, et à une diminution totale de 17% par rapport à la quantité de lait produite lors des 24 heures précédant l'inoculation de LPS. Comme dans notre étude, dans la majorité des travaux cités dans le tableau V, la diminution de la quantité de lait débute et atteint un pic au cours de la première journée suivant l'inoculation et ce quelle que soit la dose et la nature de l'agent inducteur. Cependant, c'est l'intensité et la durée de cette diminution dans le temps qui varie suivant la dose et la nature de l'agent inducteur. Dans notre étude, l'amplitude et la cinétique de variation de la quantité de lait produite ont été inférieures à celles observées par Zimov et al. (2011) (25%, trois jours de diminution) – utilisant la même dose de LPS – et par Wagner & Apley (2004) (23%, cinq jours de diminution) – utilisant une dose supérieure (100 µg de LPS) -, mais identiques à celles de Morkoç et al. 1993) (18%, deux jours de diminution) – utilisant une dose inférieure (10 µg de LPS). Nous aurions donc pu nous attendre à une diminution quantitativement plus importante et temporellement plus longue. Cela peut s'expliquer par une différence de réponse inflammatoire en fonction de la souche bactérienne utilisée comme

source de LPS : *E. coli* O111 :B4 pour notre étude et pour Wagner & Apley (2004), *E. coli* O26 :B6 pour Zimov et al. (2011) et pour Morkoç et al. (1993). La diminution de production laitière observée est encore plus importante et longue lorsque des bactéries *E. coli* sont utilisées pour l'inoculation : dans le tableau V, les données de Blum et al. (2020), Fogsgaard et al. (2012), Yeiser et al. (2012) et Herry et al. (2017) ont montré des intervalles de diminution de 35 à 70% dès le premier jour suivant l'inoculation et un retour au niveau de production initial prenant au minimum plusieurs jours. Cela est sans doute lié aux capacités de réplifications des bactéries inoculées, à la différence du LPS qui ne permet de simuler que la phase aiguë (et donc très courte) d'une inflammation mammaire.

La mammites clinique a induit une augmentation des CCS à partir de la première traite (sept heures post-challenge) jusqu'à la troisième traite (31 heures post-challenge) suivant l'inoculation de LPS, puis une phase de plateau suivie d'une décroissance progressive jusqu'à la fin de période d'observation (sept jours post-challenge), sans pour autant revenir au niveau initial. Cette élévation des CCS est plus marquée que celles des études utilisant une dose similaire de LPS (environ 3×10^5 cellules/mL entre trois et six heures post-challenge pour Zimov et al. (2011) et Fitzpatrick et al. (2013), contre plus de 10^6 cellules/mL dans notre). Cependant, ces études ne renseignent pas sur l'évolution des CCS au-delà de 24 heures post-challenge. Parmi les études ayant recours au LPS, celle de Yagi et al. (2002) a la période d'observation la plus longue ($> 7,5 \times 10^6$ cellules/mL à 48 heures post-challenge, avec 500 µg de LPS). Des études utilisant des *E.coli* comme agents inducteurs ont des périodes d'observation plus longues, au cours desquelles les CCS sont restés au-dessus des niveaux de base plus d'une semaine après l'inoculation de LPS : c'est le cas de celle dans l'étude de Herry et al. (2017), avec des CCS supérieures à 10^6 cellules/mL à sept jours post-challenge.

▣ **Conséquences systémiques de la mammites clinique, à l'échelle de la vache laitière : modification biphasique des paramètres d'activités et des postures**

Dans notre étude, les **vaches laitières souffrant de mammites cliniques** n'ont pas seulement montré des signes d'inflammation locale, mais également des **signes d'inflammation systémique. Ces signes d'inflammation systémique sont apparus rapidement** : lors de l'installation et le déroulement de l'inflammation aiguë, les vaches sont **restées plus immobiles et hypoactives** que les jours précédents et ont passé **moins de temps à ingérer** que des vaches soulagées par du kétoprofène. **Les conséquences de l'inflammation systémique ont été mesurables même une fois l'inflammation aiguë terminée, avec des phénomènes rebonds.** Dans les heures suivant la fin de l'inflammation aiguë, les **vaches ont davantage ingéré et ruminé** que les vaches soulagées par du kétoprofène. Dans les

jours suivant la fin de l'inflammation aiguë, les vaches ont passé **davantage de temps à ingérer** et ont été **plus actives**.

Les résultats de modifications des activités d'ingestion et de rumination sont contrastés par rapport aux précédentes études. Fogsgaard et al. (2012) rapporte lui aussi une diminution du temps cumulé passé à ruminer et à ingérer le jour suivant l'inoculation. Une diminution du temps passé à ruminer ((Siivonen et al., 2011), (Zimov et al., 2011) et (Fitzpatrick et al., 2013)) et à ingérer (Zimov et al., 2011) a été observée plus particulièrement durant les douze premières heures de la journée, ce qui n'est pas observé dans notre étude. Nos résultats se rapprochent de ceux du travail de Fitzpatrick et al. (2013), dans lequel la première phase de diminution du temps passé à ruminer – lors de la première partie de la journée - est suivie d'une seconde phase compensatrice d'augmentation du temps passé à ruminer lors de la seconde partie de la journée. Ces différences pourraient s'expliquer par un pic des signes cliniques généraux (ayant lieu dans les 12 premières heures après inoculation de LPS) plus marqués dans les études Zimov et al. (2011) et Fitzpatrick et al. (2013) : à titre d'exemple, les pics de températures rectales ou vaginales mesurées (lors de la phase d'inflammation aiguë) étaient supérieurs à ceux de notre étude (environ 39,5°C pour notre étude d'après Ginger et al. 2023, plus de 40°C pour Zimov et al. (2011) et plus 40,5°C pour Fitzpatrick et al. (2013)).

Nous avons observé une première phase d'hypoactivité et d'immobilité durant la première moitié de la journée suivant l'inoculation, suivie d'une phase d'hyperactivité rebond les jours suivants. Cette première phase – ayant lieu lors de la phase aiguë de l'inflammation - pourrait correspondre à de la léthargie voire à de l'abattement et s'inscrit dans les caractéristiques du « *sickness behavior* » (Dittrich et al., 2019).

Dans la littérature scientifique, peu d'études s'intéressent à la notion d'inactivité. Il nous est donc plus difficile de discuter de nos observations. Le niveau global d'activité est souvent représenté par le nombre de pas quotidiens, qui est apparu non modifié (Yeiser et al., 2012) ou augmenté (Siivonen et al., 2011) lors du premier jour suivant un challenge inflammatoire et diminué dans l'étude de (Stangaferro et al., 2016) sur les mammites naturelles. Néanmoins, il est à noter que des activités comme l'auto-toilettage - considérées comme non prioritaires (Munksgaard et al., 2005) - ont été observées comme diminuées le jour suivant un challenge inflammatoire mammaire (Fogsgaard et al., 2012).

Les vaches n'ont pas passé davantage ou moins de temps debout le jour suivant l'inoculation, comme dans l'étude de Zimov et al. (2011) qui a utilisé une dose similaire de LPS. Au contraire, Siivonen et al. (2011) a décrit des vaches en stabulation entravée passant plus de temps debout durant la phase aiguë de l'inflammation (de quatre à 20 heures après l'inoculation de LPS). De même, dans l'étude de Fogsgaard et al. (2015), les vaches souffrant de mammites cliniques naturelles en stabulation libre ont présenté une réduction du temps journalier passé en posture couchée, associée à une augmentation du nombre de pas journaliers, plus de 10 jours avant et après le traitement. Étant donné que la station couchée est un comportement hautement prioritaire chez les bovins, il est supposé que la diminution du temps passé dans cette position implique un stress important, tel qu'un quartier inflammé qu'il est moins douloureux de laisser suspendre que de le comprimer en se couchant dessus (Cyples et al., 2012; Fogsgaard et al., 2015). Il est possible que la douleur lors de notre challenge inflammatoire ait été moins marquée que lors des expériences de Siivonen et al. (2011) ou que lors des mammites naturelles observées par Fogsgaard et al., (2015) ou que les vaches se soient couchées sur le côté opposé au quartier infecté.

À notre connaissance, **aucune étude n'a investigué l'origine des phénomènes rebonds observés** et n'a **décrit des phénomènes rebonds aussi tardivement** après la fin de l'inflammation aiguë. De manière assez similaire à ce qui est observé lors des expériences de privation de Munksgaard et al. (2005), nous pensons qu'il pourrait s'agir – au moins pour les phénomènes rebonds observés dans les heures suivant la fin de la phase d'inflammation aiguë – de mécanismes compensatoires : à la suite d'un stress (privation alimentaire dans les expériences de Munksgaard et al. (2005), inflammations locale et systémique dans notre étude), les vaches adapteraient leurs comportements, leurs postures et leurs activités afin de répondre à leurs besoins fondamentaux. Par exemple, dans l'étude de Munksgaard et al. (2005), les vaches ont augmenté leur fréquence de prise de nourriture lorsqu'elles avaient un temps d'accès limité à l'auge, ce qui limitait la diminution d'ingestion journalière par rapport aux périodes sans stress temporel. Dans notre étude, les vaches n'ayant pas reçu de kétoprofène ont moins passé moins de temps à ingérer et ruminer lors de la phase aiguë de l'inflammation (phase de stress) que les vaches soulagées par du kétoprofène. Cependant, une fois la phase aiguë terminée (fin du stress), les vaches n'ayant pas reçu d'AINS ont passé davantage de temps à ingérer que les vaches soulagées par du kétoprofène. Ainsi, il n'y avait pas de différence de temps total passé à ingérer entre les vaches non soulagées et les vaches soulagées par du kétoprofène le jour de l'induction de la mammite clinique.

▣ **Effet du kétoprofène sur les paramètres de production de lait, d'activité et de posture : absence d'effet sur les CCS, minimisation des pertes de lait, des signes d'inflammation systémique et des phénomènes rebonds**

Dans notre étude, **l'injection de kétoprofène** au moment de l'induction de la mammitte clinique n'a **pas eu d'effet sur l'augmentation des CCS** - qui est un **signe d'inflammation locale et de dégradation de la perméabilité de la barrière sang-lait** – sur toute la période d'observation. Ces résultats sont en accord avec les connaissances actuelles, quelle que soit la nature et la dose de l'agent inducteur de l'inflammation et l'AINS utilisés par voie parentérale (flunixin méglumine pour Yeiser et al. (2012) et Zimov et al. (2011), méloxicam pour Caldeira et al. (2021), carprofène pour Vangroenweghe et al. (2005) et salicylate de sodium pour Morkoç et al. (1993)). Il semblerait que le kétoprofène par voie intra-mammaire soit plus intéressant pour préserver l'intégrité de la barrière sang-lait et limiter l'augmentation des CCS dans les phases précoces des inflammations mammaires (Dan et al., 2018). Toutefois, à ce jour, il n'existe aucune formulation avec AMM en France permettant l'administration par voie diathélique de kétoprofène.

En revanche, le soulagement immédiat via **l'effet antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire** du kétoprofène a **réduit les signes directs d'inflammation systémique** : absence de modification du temps passé à ingérer, à ruminer, en posture debout et limitation de l'hypoactivité et de la léthargie lors de la phase aiguë de l'inflammation. Dans les études de Zimov et al. (2011) et de Yeiser et al. (2012), les vaches ayant reçu de la flunixin méglumine lors de l'apparition des signes cliniques (administrée respectivement entre 3-7 heures et 18-24 heures après inoculation), ont passé davantage de temps à ingérer que les vaches n'ayant pas reçu d'AINS dans les 12 premières heures post-challenge (Zimov et al., 2011) et ont ingéré des quantités de matière sèche plus importantes lors de la deuxième journée suivant l'inoculation (Yeiser et al., 2012). Cependant, aucune étude n'a montré d'effet de la flunixin méglumine (Zimov et al., 2011) ou du méloxicam (Fitzpatrick et al., 2013) sur le temps de rumination. Cela est étonnant, étant donné qu'il est prouvé que ces trois anti-inflammatoires (kétoprofène, flunixin méglumine et méloxicam) permettent une amélioration de la motilité ruminale dans la phase aiguë d'une inflammation mammaire (De Jong, McCubbin, et al., 2023). Enfin, les études de Zimov et al. (2011) et Yeiser et al. (2012) ont elles aussi montré une absence d'effet significatif sur le temps passé en posture debout dans la journée suivant l'inoculation.

De même, le kétoprofène a **réduit les conséquences indirectes de l'inflammation systémique** (limitation de la diminution de la quantité de lait produite). Ce résultat est en accord avec une seule

étude - celle de Yeiser et al. (2012) - qui a montré que les vaches traitées avec un AINS (flunixin méglumine) retrouvaient un niveau de production supérieur et un retour au niveau de production initial plus rapidement que les vaches non traitées. Cela concernait toutefois un intervalle de temps bien plus large (trois à six jours après l'inoculation), avec une mammites expérimentale induite par des bactéries vivantes. Pour toutes les autres études, nos résultats ont différé aux bénéfices de la vache et de ses performances. En effet, quel que soit l'agent inducteur, la durée des modifications observées et l'anti-inflammatoire administré (flunixin méglumine pour Wagner & Apley (2004) et Zimov et al. (2011), carprofène pour Vangroenweghe et al. (2005), salicylate de sodium pour Morkoç et al. (1993)), l'administration d'un AINS n'a eu – dans ces études - aucun effet positif sur la quantité de lait produite après le challenge inflammatoire. Ces différences de résultats peuvent s'expliquer par les temps d'administration différents des AINS : au moment de l'inoculation dans notre étude ou au moment des signes cliniques (entre trois et sept heures après l'inoculation pour la flunixin méglumine (Zimov et al., 2011), neuf heures après l'inoculation pour le carprofène (Vangroenweghe et al., 2005)). Elles pourraient également s'expliquer par **une supériorité du kétoprofène** par rapport aux autres AINS pour la limitation des pertes de production durant les phases aiguës de **mammmites cliniques**.

Enfin, le kétoprofène a réduit les **phénomènes rebonds** à la suite de la fin de l'inflammation : limitation de l'augmentation du temps passé à ingérer et de la suractivité dans les jours suivant l'induction de la mammites. En reprenant notre hypothèse développée plus tôt dans la discussion, le kétoprofène, en réduisant le stress lié à l'inflammation, aurait limité la mise en place des mécanismes d'adaptation comportementaux nécessaires au contentement des besoins fondamentaux. Le kétoprofène en injection très précoce apparait comme un AINS de choix pour le vétérinaire dans le soulagement des mammmites.

◆ **Limites de l'étude :**

▣ **Constitution des échantillons et des séries de collecte des données**

Les échantillons de vaches laitières étaient homogènes en race (Prim'Holstein), parité (primipares) et niveau de production. De plus, la conduite d'élevage, notamment les heures de traite, la ration distribuée et ses heures de distribution et de repousse étaient constantes tout au long de l'étude. Cela a permis de s'affranchir de l'effet de plusieurs facteurs de variation pour certaines variables étudiées, notamment celles relatives au comportement alimentaire. Par exemple, les horaires et les fréquences de repousse de la ration affectent le budget-temps, de même que la

composition de la ration : une ration peu dense en énergie augmente le temps d'ingestion et diminue le temps passé couché des vaches laitières (Munksgaard et al., 2005).

La taille des échantillons, de 27 individus – 13 vaches recevant un AINS, 14 n'en recevant pas –, est supérieure à celles des travaux de Fitzpatrick et al. (2013) - 24 individus – et de Zimov et al. (2011) - 20 individus –, deux études décrivant des données de production laitière et le comportement de vaches laitières après induction expérimentale d'une induction mammaire avec une dose de LPS identique à celle de notre étude. Initialement, nous souhaitions travailler avec une série de 8 vaches (série une) et deux séries de 10 vaches (séries deux et trois). Une des vaches de la série trois a été exclue de l'étude et n'a jamais été challengée car elle a présenté des signes de boiterie. De plus, une anomalie du récepteur des colliers Médria lors de l'enregistrement des données de la série une a amené à l'exclusion de ces vaches : les données d'activité et de posture n'ont donc été étudiées que pour 19 vaches laitières (série deux et trois). Cependant, étant donné que notre travail était une étude croisée avec les vaches étant leurs propres témoins, nous avons tout de même pu nous affranchir de la variabilité individuelle dans les résultats. Néanmoins, des échantillons de plus grande taille et plus représentatifs (tirage au sort des animaux dans différents élevages, rangs de lactation différents, ...) seraient nécessaires afin de caractériser plus précisément et spécifiquement l'impact d'une inflammation mammaire sur les données de production laitière, les activités et postures des vaches laitières, nonobstant la faisabilité de ce genre d'étude de grande ampleur en termes de main d'œuvre.

▣ **Induction d'une mammite expérimentale par inoculation de LPS :**

L'inflammation mammaire a été induite par inoculation dans un quartier sain de 25 µg de LPS à une date connue. Contrairement à des bactéries vivantes, le LPS n'est pas capable de réplication et représente un stimulus unique. Le modèle d'inflammation induit est donc court et représente seulement la phase aiguë de la réponse biologique de la mamelle lors d'une mammite modérée, alors que ceux induits par des doses contrôlées d'*E. coli* ont des conséquences qui sont parfois observées sur des semaines : par exemple, les travaux de (Blum et al., 2020) ont permis de caractériser une phase aiguë et une phase chronique lors de mammite à *E. coli* après une inoculation de 10 à 30 CFU d'*E. coli* dans une glande saine. Cela se rapproche des observations lors d'une mammite naturelle.

Cependant, bien que notre modèle expérimental n'ait pas permis une extrapolation parfaite des résultats à ceux obtenus avec une mammite naturelle, il a présenté tout de même des avantages. Tout d'abord, il a autorisé un contrôle étroit de l'environnement. Il a aussi permis d'obtenir un grand nombre de cas dans un laps de temps restreint (entre 19 et 27 individus dans notre étude), alors que les études portant sur les mammites naturelles sont plus dures à mettre en œuvre et ont souvent un

faible nombre d'individus par rapport aux facteurs de variation très importants (30 mammites naturelles identifiées sur six mois pour (Fogsgaard et al., 2015) par exemple).

▣ **Choix des variables à expliquer :**

Les variables de production laitière (quantité de lait et CCS) étaient des variables faciles à obtenir et qui sont très fréquemment utilisées lors de modèles inflammatoires. La vitesse et l'amplitude d'augmentation des CCS constitue même dans les études de Giovannini et al. (2017) et Wellnitz et al. (2011) une base de comparaison pour valider la similarité de l'intensité de modèles inflammatoires utilisant des doses et des agents inducteurs différents.

Les variables d'activité – ingestion, rumination, inactivité – et de posture – debout ou couché – sont de plus en plus suivies dans des études portant sur des mammites naturelles ou expérimentales. Les méthodes d'acquisition des données sont diverses : enregistrement vidéo (Fogsgaard et al., 2012, 2015c; Siivonen et al., 2011; Zimov et al., 2011), enregistrement audio (Fitzpatrick et al., 2013; King et al., 2018), podomètre (Yeiser et al., 2012), ... Mais rares sont les travaux utilisant des accéléromètres permettant un suivi en continu des activités, surtout sur un intervalle de temps aussi long. Cela a permis d'obtenir le cumul du temps passé à réaliser chaque activité, chaque heure et chaque jour du challenge inflammatoire et de comparer ces résultats entre eux et avec les paramètres de production.

▣ **Choix de l'AINS et moment d'injection :**

Le choix a été fait d'administrer du kétoprofène par voie intramusculaire (3mg/kg PV, Ketofen®) – un AINS COX-1 préférentiel – afin d'observer l'effet du soulagement de vaches laitières lors d'une mammite clinique. Les conséquences de l'application de kétoprofène lors d'inflammation mammaire via différentes voies d'administration sont encore méconnues, bien que les rares études sur le sujet aient montré des résultats encourageants, avec des bénéfices parfois supérieurs à ceux d'autres AINS (tableau XI) : maintien de l'intégrité de la barrière sang-lait et limitation de l'augmentation des CCS lors d'application par voie intra-mammaire (Dan et al., 2018); réduction des signes cliniques locaux et généraux et limitation des modifications posturales et comportementales lors d'application par voie parentérale et orale (Banting et al., 2008).

L'injection du kétoprofène a été réalisée au moment de l'inoculation du LPS, c'est-à-dire avant le début de l'inflammation. Or, cela a certainement eu des conséquences non négligeables sur les résultats observés : plus l'administration d'un AINS est précoce, plus l'enzyme inductible COX-2 est inhibée efficacement et plus les bénéfices du traitement sont importants – d'où l'importance de

détecter tôt les signes d'inflammation -. Étant donné la durée d'action rapide et relativement courte du kétoprofène par voie intramusculaire - effets maximaux et durée d'action respectivement de quatre heures et 24 heures après administration –, il est supposé que les conséquences de l'inflammation aient été limitées avant que les premiers signes cliniques n'aient pu être observés. C'est l'inverse du choix fait par Yeiser et al. (2012) et Wagner & Apley (2004), qui n'ont administré de la flunixin méglumine au cours de leur modèle inflammatoire qu'après observation des premiers signes cliniques. Cela permet de se rapprocher davantage de la réalité du traitement des mammites cliniques sur le terrain, pour lesquelles un AINS n'est administré qu'après le diagnostic, alors qu'une inflammation est déjà présente.

◆ ***Applications et perspectives d'étude :***

▣ ***Détection des modifications comportementales par des accéléromètres lors de mammites cliniques***

D'après l'Institut de l'Élevage (IDELE), il y a déjà 10 ans, 67% des élevages de plus de 50 vaches du Grand-Ouest Français étaient équipés d'au moins un objet connecté en 2015 et 20% des élevages était équipés d'un collier de détection des chaleurs – majoritairement des accéléromètres - (IDELE, 2015). En effet, bien que de nombreux dispositifs d'élevage de précision existent (Veissier et al., 2019), les accéléromètres s'imposent de plus en plus grâce à leur petite taille et leur prix abordable (Chapa et al., 2020). Ces derniers délivrent de l'information en continu, à un niveau individuel et sont capables de mesurer un large spectre de paramètres avec une grande flexibilité sur leur lieu d'implantation (Rahman et al., 2018). Alors que les accéléromètres ont initialement été développés en élevage bovin pour la détection des chaleurs, les algorithmes actuels et en développement sont capables de reconnaître de manière fiable (annexes 1 et 2) de nombreux comportements : ingestion, rumination, posture debout ou couchée, niveau d'activité. Des variations de ces comportements peuvent être indicatrices de maladie ou d'atteinte au bien-être (Chapa et al., 2020; Veissier et al., 2019) et sont généralement utilisées pour alerter l'éleveur. Dans le cadre des mammites cliniques, il existe un nombre croissant d'études – dont la nôtre - utilisant des accéléromètres pour caractériser les modifications d'activités et de posture en cas d'inflammation mammaire. De ce fait les motifs de variation en cas de mammites cliniques deviennent de plus en plus connus et précis (Dittrich et al., 2019). Couplés aux observations visuelles de l'éleveur et aux autres dispositifs d'élevage de précision - comme les compteurs en cellules somatiques et en conductivité du lait des robots de traite (Faverdin et al., 2021), ou les thermobolus intra-ruminaux (Pelletier, 2023) par exemple – le diagnostic de mammites cliniques tend à devenir de plus en plus précoce, sensible et spécifique. Cela est d'autant plus intéressant que notre étude a montré les bénéfices d'une injection très précoce de kétoprofène.

▣ **Place des AINS et du kétoprofène dans le traitement des mammites cliniques**

Notre étude s'inscrit dans la veine des travaux visant à identifier les bénéfices des AINS par voie parentérale dans le cadre de mammites cliniques (tableau XI). Cette classe de molécules fait systématiquement partie du traitement sélectif - recommandé depuis très peu de temps -, quels que soit le grade de la mammite et l'agent pathogène en cause. Dans le cadre de mammites cliniques non sévères à *E. coli*, les AINS sont même le seul traitement conseillé (De Jong, Creytens, et al., 2023; De Jong, McCubbin, et al., 2023; *Référentiel de traitement des mammites bovines*, 2025).

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire, qui - en plus des effets thérapeutiques bénéfiques démontrés dans le cadre des mammites cliniques (Banting et al., 2008; Dan et al., 2018) – a plusieurs avantages : une action rapide, un effet analgésique supérieure à celui des autres AINS couramment utilisés, une efficacité similaire par voie parentérale et par voie orale, une indication d'utilisation dans le cadre de mammites cliniques et des temps d'attente courts (voire nuls pour le lait). Cependant, il reste à explorer son efficacité dans le cadre de mammites naturelles et lors d'administration différée à l'observation des premiers signes cliniques lors d'un challenge inflammatoire mammaire.

▣ **Nouveaux champs d'étude : synchronisation comportementale du cheptel et résilience comportementale individuelle**

Toutes les données acquises au cours de l'expérimentation ont été recueillies au niveau individuel mais ont été étudiées à l'échelle du groupe, après des calculs de moyennes.

Or, en combinant les données individuelles des accéléromètres, il est possible d'obtenir des données de synchronisation des activités du troupeau et de connaître la proportion d'individus en train d'effectuer un comportement similaire de manière simultanée. L'étude de la coordination ou de la désynchronisation d'un troupeau à la suite d'une perturbation comme un challenge inflammatoire constitue une piste d'exploration intéressante.

Par ailleurs, étant donné que les compteurs de lait, les compteurs de cellules somatiques et les accéléromètres enregistrent des informations à un niveau individuel, les données comportementales enregistrées peuvent être utilisées dans un autre domaine d'étude : la résilience comportementale. Elle est définie comme la capacité des animaux à faire face à une perturbation (vague de chaleur, agent pathogène, ...), en tenant compte à la fois de l'intensité avec laquelle l'animal est affecté et de sa capacité à revenir rapidement à l'état initial une fois la perturbation terminée. La résilience n'étant pas directement mesurable, des indicateurs de résilience – comme les variations de production laitière - sont actuellement recherchés (Poppe et al., 2021). Les paramètres de production et comportementaux

de notre étude pourraient s'inscrire dans une étude de la résilience des vaches laitières après une inflammation mammaire modérée.

CONCLUSION

Les recommandations très récentes en matière de traitement des mammites cliniques chez la vache laitière mettent en avant les bénéfices d'une détection précoce, avec un usage systématique des AINS par voie parentérale dès les premiers signes de mammites cliniques et un usage prudent et raisonné des antibiotiques. La recherche sur la précocité de la détection des maladies profite notamment du déploiement en élevage des outils connectés de l'élevage de précision. Ces derniers - associés aux observations visuelles de l'éleveur ou du vétérinaire - permettent une approche multiparamétrique qui augmente la sensibilité, la spécificité et la précocité du diagnostic de mammite clinique. C'est dans ce contexte que s'est inscrit notre travail de thèse. L'induction d'une mammite clinique modérée à sévère - via l'inoculation de 25 µg de LPS dans un quartier sain de 27 vaches laitières en stabulation libre - a engendré des conséquences très précoces : un effet intense - augmentation brutale des CCS - et des effets plus modérés au niveau systémique - hypoactivité (« *sickness behavior* ») -. Une fois la phase aiguë de l'inflammation terminée, des modifications différées ont été observées. Elles étaient soit des conséquences directes - diminution de la production laitière -, soit des phénomènes rebonds - suractivité, augmentation du temps passé à ingérer - des signes systémiques de la phase aiguë. Le kétoprofène n'a pas inhibé les conséquences de l'inflammation locale au niveau de la barrière sang-lait (augmentation des CCS). Cependant, il a limité les conséquences directes (limitation du « *sickness behavior* »), indirectes (limitation des pertes de production) et les effets rebonds de l'inflammation systémique.

Grâce à ce travail nous avons contribué à démontrer que les vaches souffrant de mammites cliniques modérées à sévères connaissent des pertes de production, une augmentation brutale des CCS, de l'apathie et des modifications d'autres paramètres d'activités et de posture très rapidement après être infectée. Cette première réponse intense et rapide serait suivie d'une phase rebond non décrite aujourd'hui. Sur le terrain, ces paramètres (mesures d'activité, des compteurs de lait et des compteurs cellulaires) sont prometteurs pour détecter toujours plus précocement une mammite, afin de pouvoir soulager rapidement la vache. Les vétérinaires ont désormais les arguments en faveur de l'utilisation bénéfique de l'administration très précoce des AINS par voies parentérale dans le cadre du traitement des mammites cliniques, particulièrement sur les conséquences directes et indirectes de l'inflammation aiguë.

BIBLIOGRAPHIE

- Académie nationale de médecine. (2020). Académie nationale de médecine. In *Dictionnaire de l'Académie nationale de médecine*. Consulté 26 octobre 2024, à l'adresse <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php>
- Akers, R. M., & Nickerson, S. C. (2011). Mastitis and its Impact on Structure and Function in the Ruminant Mammary Gland. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 16(4), 275-289. <https://doi.org/10.1007/s10911-011-9231-3>
- Ayral, F. (2004). *Mammmites colibacillaires de la vache laitière : Étude d'une série de 74 cas hospitalisés* [Thèse de 3ème cycle professionnel]. Toulouse : Université Paul-Sabatier, 109 p.
- Ballou, M. A. (2012). GROWTH AND DEVELOPMENT SYMPOSIUM : Inflammation: Role in the etiology and pathophysiology of clinical mastitis in dairy cows¹. *Journal of Animal Science*, 90(5), 1466-1478. <https://doi.org/10.2527/jas.2011-4663>
- Banting, A., Banting, S., Heinonen, K., & Mustonen, K. (2008). Efficacy of oral and parenteral ketoprofen in lactating cows with endotoxin-induced acute mastitis. *Veterinary Record*, 163(17), 506-509. <https://doi.org/10.1136/vr.163.17.506>
- Bao, L., Sun, H., Zhao, Y., Feng, L., Wu, K., Shang, S., Xu, J., Shan, R., Duan, S., Qiu, M., Zhang, N., Hu, X., Zhao, C., & Fu, Y. (2023). Hexadecanamide alleviates *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mice by inhibiting inflammatory responses and restoring blood-milk barrier integrity. *PLOS Pathogens*, 19(11), e1011764. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011764>
- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*, 67(1). <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>
- Bateson, M., & Martin, P. R. (2021). *Measuring behaviour : An introductory guide* (4th ed). Cambridge university press. ISBN : 978-1-108-47831-1 978-1-108-74572-7, 246 p.

- Blum, S. E., Heller, D. E., Jacoby, S., Krifuks, O., Merin, U., Silanikove, N., Lavon, Y., Edery, N., & Leitner, G. (2020). Physiological response of mammary glands to *Escherichia coli* infection : A conflict between glucose need for milk production and immune response. *Scientific Reports*, *10*(1), 9602. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66612-7>
- Borot, M. (2022). *Étude de l'expression faciale de la vache laitière dans différentes situations douloureuses*. [Thèse de doctorat vétérinaire]. Lyon : Université Claude Bernard, 151 p.
- Bouchon, M., Thollon, N., Ledoux, D., & Sepchat, B. (2025). Utilisation de capteurs commerciaux non invasifs pour le suivi quotidien des bovins laitiers en ferme expérimentale. *NOV'AE - Ingénierie et savoir-faire innovants, spécial 03 NOV'AE*. <https://doi.org/10.20870/Revue-NOVAE.2025.9273>
- Browne, N., Conneely, M., & Hudson, C. (2022). Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Attitudes to Pain in Pasture-Based Dairy Cows : A Comparative Study of Farmers and Veterinarians. *Frontiers in Veterinary Science*, *9*, 912564. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.912564>
- Burvenich, C., Messom, G., & Peeters, G. (1982). Effect of experimentally induced fever on mammary blood flow in lactating goats. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, *1*, 119-133.
- Caldeira, M. O., Bruckmaier, R. M., & Wellnitz, O. (2019). Meloxicam affects the inflammatory responses of bovine mammary epithelial cells. *Journal of Dairy Science*, *102*(11), 10277-10290. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16630>
- Caldeira, M. O., Bruckmaier, R. M., & Wellnitz, O. (2021). Effects of local or systemic administration of meloxicam on mammary gland inflammatory responses to lipopolysaccharide-induced mastitis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *104*(1), 1039-1052. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18691>
- Carlin, C. (2018). *Alimentation maternelle, mammogénèse et caractéristiques du colostrum* [Thèse de doctorat vétérinaire]. Lyon : Université Claude Bernard, 122 p.

- Cavaillon, J.-M. (2018). Exotoxins and endotoxins : Inducers of inflammatory cytokines. *Toxicon*, *149*, 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.10.016>
- Ceciliani, F., Ceron, J. J., Eckersall, P. D., & Sauerwein, H. (2012). Acute phase proteins in ruminants. *Journal of Proteomics*, *75*(14), 4207-4231. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.04.004>
- Chapa, J. M., Maschat, K., Iwersen, M., Baumgartner, J., & Drillich, M. (2020). Accelerometer systems as tools for health and welfare assessment in cattle and pigs – A review. *Behavioural Processes*, *181*, 104262. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2020.104262>
- Chen, K. Y., & Bassett, D. R. (2005). The Technology of Accelerometry-Based Activity Monitors : Current and Future. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *37*(11), S490-S500. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000185571.49104.82>
- Chilliard, Y., & Lamberet, G. (1984). La lipolyse dans le lait : Les différents types, mécanismes, facteurs de variation, signification pratique. *Le Lait*, *64*(645-646), 544-578. <https://doi.org/10.1051/lait:1984645-64641>
- Cyphers, J. A., Fitzpatrick, C. E., Leslie, K. E., DeVries, T. J., Haley, D. B., & Chapinal, N. (2012). Short communication : The effects of experimentally induced Escherichia coli clinical mastitis on lying behavior of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *95*(5), 2571-2575. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-5135>
- Dan, D., Bruckmaier, R. M., & Wellnitz, O. (2018). Ketoprofen affects the mammary immune response in dairy cows in vivo and in vitro. *Journal of Dairy Science*, *101*(12), 11321-11329. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15034>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression : When the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(1), 46-56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- De Boyer Des Roches, A., Faure, M., Lussert, A., Herry, V., Rainard, P., Durand, D., & Foucras, G. (2017). Behavioral and patho-physiological response as possible signs of pain in

- dairy cows during *Escherichia coli* mastitis : A pilot study. *Journal of Dairy Science*, *100*(10), 8385-8397. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12796>
- De Boyer Des Roches, A., Lussert, A., Faure, Marion., Herry, Vincent., Rainard, Pascal., Durand, Denys., Wemelsfelder, F., & Foucras, G. (2018). Dairy cows under experimentally-induced *Escherichia coli* mastitis show negative emotional states assessed through Qualitative Behaviour Assessment. *Applied Animal Behaviour Science*, *206*, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2018.06.004>
- De Jong, E., Creytens, L., De Vlieghe, S., McCubbin, K. D., Baptiste, M., Leung, A. A., Speksnijder, D., Dufour, S., Middleton, J. R., Ruegg, P. L., Lam, T. J. G. M., Kelton, D. F., McDougall, S., Godden, S. M., Lago, A., Rajala-Schultz, P. J., Orsel, K., Krömker, V., Kastelic, J. P., & Barkema, H. W. (2023). Selective treatment of nonsevere clinical mastitis does not adversely affect cure, somatic cell count, milk yield, recurrence, or culling : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dairy Science*, *106*(2), 1267-1286. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22271>
- De Jong, E., McCubbin, K. D., Speksnijder, D., Dufour, S., Middleton, J. R., Ruegg, P. L., Lam, T. J. G. M., Kelton, D. F., McDougall, S., Godden, S. M., Lago, A., Rajala-Schultz, P. J., Orsel, K., De Vlieghe, S., Krömker, V., Nobrega, D. B., Kastelic, J. P., & Barkema, H. W. (2023). Invited review : Selective treatment of clinical mastitis in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, *106*(6), 3761-3778. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22826>
- De Vlieghe, S., Ohnstad, I., & Piepers, S. (2018). Management and prevention of mastitis : A multifactorial approach with a focus on milking, bedding and data-management. *Journal of Integrative Agriculture*, *17*(6), 1214-1233. [https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(17\)61893-8](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(17)61893-8)
- Díaz-González, F., & Sánchez-Madrid, F. (2015). NSAIDs : Learning new tricks from old drugs. *European Journal of Immunology*, *45*(3), 679-686. <https://doi.org/10.1002/eji.201445222>
- Dittrich, I., Gertz, M., & Krieter, J. (2019). Alterations in sick dairy cows' daily behavioural patterns. *Heliyon*, *5*(11), e02902. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02902>

- Díaz-Reval, M. I., Ventura-Martínez, R., Déciga-Campos, M., Terrón, J. A., Cabré, F., & López-Muñoz, F. J. (2004). Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. *European Journal of Pharmacology*, 483(2-3), 241-248. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.10.036>
- Dupont, L. (2024). *Traitement des mammites bovines à Streptococcus uberis : Comparaison de deux protocoles thérapeutiques lors de cas chroniques non sévères en lactation* [Thèse de doctorat vétérinaire]. Toulouse : Université Paul-Sabatier, 145p.
- Durel, L., Guyot, H., & Théron, L. (2011). *Vade-mecum des mammites bovines*. Éd. Med'com. ISBN : 978-2-35403-075-9, 272 p.
- Eckel, E. F., & Ametaj, B. N. (2016). Invited review : Role of bacterial endotoxins in the etiopathogenesis of periparturient diseases of transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 99(8), 5967-5990. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10727>
- EFSA Panel on Animal Health and Animal Welfare (AHAW), Nielsen, S. S., Alvarez, J., Bicout, D. J., Calistri, P., Canali, E., Drewe, J. A., Garin-Bastuji, B., Gonzales Rojas, J. L., Gortázar Schmidt, C., Herskin, M., Michel, V., Miranda Chueca, M. Á., Padalino, B., Roberts, H. C., Spooler, H., Stahl, K., Velarde, A., Viltrop, A., ... Winckler, C. (2023). Welfare of dairy cows. *EFSA Journal*, 21(5). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7993>
- Faverdin, P., Allain, C., Guatteo, R., Hostiou, N., & Veissier, I. (2021). Élevage de précision : De nouvelles informations utiles pour la décision ? *INRAE Productions Animales*, 223-234. <https://doi.org/10.20870/productions-animales.2020.33.4.4585>
- Ferran, A., & Bousquet-mélou, A. (2014). Pharmacologie des anti-inflammatoires disponibles pour les animaux de rente. *Bulletin des G.T.V.*, (76), pp. 35-40.
- Fitzpatrick, C. E., Chapinal, N., Petersson-Wolfe, C. S., DeVries, T. J., Kelton, D. F., Duffield, T. F., & Leslie, K. E. (2013). The effect of meloxicam on pain sensitivity, rumination time, and clinical signs in dairy cows with endotoxin-induced clinical mastitis. *Journal of Dairy Science*, 96(5), 2847-2856. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5855>

- Fogsgaard, K. K., Bennedsgaard, T. W., & Herskin, M. S. (2015). Behavioral changes in freestall-housed dairy cows with naturally occurring clinical mastitis. *Journal of Dairy Science*, *98*(3), 1730-1738. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8347>
- Fogsgaard, K. K., Røntved, C. M., Sørensen, P., & Herskin, M. S. (2012). Sickness behavior in dairy cows during *Escherichia coli* mastitis. *Journal of Dairy Science*, *95*(2), 630-638. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4350>
- Fuenzalida, M. J., & Ruegg, P. L. (2019). Negatively controlled, randomized clinical trial to evaluate use of intramammary ceftiofur for treatment of nonsevere culture-negative clinical mastitis. *Journal of Dairy Science*, *102*(4), 3321-3338. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15497>
- Ginger, L., Ledoux, D., Bouchon, M., Rautenbach, I., Bagnard, C., Lurier, T., Foucras, G., Germon, P., Durand, D., & De Boyer Des Roches, A. (2023). Using behavioral observations in freestalls and at milking to improve pain detection in dairy cows after lipopolysaccharide-induced clinical mastitis. *Journal of Dairy Science*, *106*(8), 5606-5625. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22533>
- Giovannini, A. E. J., Van Den Borne, B. H. P., Wall, S. K., Wellnitz, O., Bruckmaier, R. M., & Spadavecchia, C. (2017). Experimentally induced subclinical mastitis: Are lipopolysaccharide and lipoteichoic acid eliciting similar pain responses? *Acta Veterinaria Scandinavica*, *59*(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0306-z>
- Gross, J. J., Wellnitz, O., & Bruckmaier, R. M. (2015). Cortisol secretion in response to metabolic and inflammatory challenges in dairy cows¹. *Journal of Animal Science*, *93*(7), 3395-3401. <https://doi.org/10.2527/jas.2015-8903>
- Gurjar, A. A., Klaessig, S., Salmon, S. A., Yancey, R. J., & Schukken, Y. H. (2013). Evaluation of an alternative dosing regimen of a J-5 mastitis vaccine against intramammary *Escherichia coli* challenge in nonlactating late-gestation dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *96*(8), 5053-5063. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6456>
- Herry, V., Gitton, C., Tabouret, G., Répérant, M., Forge, L., Tasca, C., Gilbert, F. B., Guitton, E., Barc, C., Staub, C., Smith, D. G. E., Germon, P., Foucras, G., & Rainard, P. (2017). Local

- immunization impacts the response of dairy cows to *Escherichia coli* mastitis. *Scientific Reports*, 7(1), 3441. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03724-7>
- Hortet, P., & Seegers, H. (1998). Loss in milk yield and related composition changes resulting from clinical mastitis in dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, 37(1-4), 1-20. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(98\)00104-4](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(98)00104-4)
- Hovinen, M., Siivonen, J., Taponen, S., Hänninen, L., Pastell, M., Aisla, A.-M., & Pyörälä, S. (2008). Detection of Clinical Mastitis with the Help of a Thermal Camera. *Journal of Dairy Science*, 91(12), 4592-4598. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1218>
- Huxley, J. N., & Whay, H. R. (2006). Current attitudes of cattle practitioners to pain and the use of analgesics in cattle. *Veterinary Record*, 159(20), 662-668. <https://doi.org/10.1136/vr.159.20.662>
- IDELE. (2015). *Étude connectivité – Quels sont les attentes et besoins en connectivité des élevages bovins laitiers?* Consulté 6 mars 2025, à l'adresse <http://docplayer.fr/40276736-Etude-connectivite-quels-sont-les-attentes-et-besoins-en-connectivite-des-elevages-bovins-laitiers.html>
- Jansen, J., Van Den Borne, B. H. P., Renes, R. J., Van Schaik, G., Lam, T. J. G. M., & Leeuwis, C. (2009). Explaining mastitis incidence in Dutch dairy farming : The influence of farmers' attitudes and behaviour. *Preventive Veterinary Medicine*, 92(3), 210-223. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2009.08.015>
- Kayitsinga, J., Schewe, R. L., Contreras, G. A., & Erskine, R. J. (2017). Antimicrobial treatment of clinical mastitis in the eastern United States : The influence of dairy farmers' mastitis management and treatment behavior and attitudes. *Journal of Dairy Science*, 100(2), 1388-1407. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11708>
- King, M. T. M., LeBlanc, S. J., Pajor, E. A., Wright, T. C., & DeVries, T. J. (2018). Behavior and productivity of cows milked in automated systems before diagnosis of health disorders in early lactation. *Journal of Dairy Science*, 101(5), 4343-4356. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13686>

- Kobayashi, K., Oyama, S., Uejyo, T., Kuki, C., Rahman, M., & Kumura, H. (2013). Underlying mechanisms involved in the decrease of milk secretion during *Escherichia coli* endotoxin induced mastitis in lactating mice. *Veterinary Research*, *44*(1), 119. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-119>
- Ledoux, D., Veissier, I., Meunier, B., Gelin, V., Richard, C., Kiefer, H., Jammes, H., Foucras, G., & De Boyer Des Roches, A. (2023). Combining accelerometers and direct visual observations to detect sickness and pain in cows of different ages submitted to systemic inflammation. *Scientific Reports*, *13*(1), 1977. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27884-x>
- Liu, F., Wanigatunga, A. A., & Schrack, J. A. (2021). Assessment of Physical Activity in Adults Using Wrist Accelerometers. *Epidemiologic Reviews*, *43*(1), 65-93. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxab004>
- Mashima, R., & Okuyama, T. (2015). The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biology*, *6*, 297-310. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.006>
- Medrano-Galarza, C., Gibbons, J., Wagner, S., De Passillé, A. M., & Rushen, J. (2012). Behavioral changes in dairy cows with mastitis. *Journal of Dairy Science*, *95*(12), 6994-7002. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-5247>
- Morkoç, A. C., Hurley, W. L., Whitmore, H. L., & Gustafsson, B. K. (1993). Bovine Acute Mastitis: Effects of Intravenous Sodium Salicylate on Endotoxin-Induced Intramammary Inflammation. *Journal of Dairy Science*, *76*(9), 2579-2588. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(93\)77592-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(93)77592-X)
- Moussaoui, F., Michelutti, I., Le Roux, Y., & Laurent, F. (2002). Mechanisms Involved in Milk Endogenous Proteolysis Induced by a Lipopolysaccharide Experimental Mastitis. *Journal of Dairy Science*, *85*(10), 2562-2570. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74339-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74339-7)
- Munksgaard, L., Jensen, M. B., Pedersen, L. J., Hansen, S. W., & Matthews, L. (2005). Quantifying behavioural priorities—Effects of time constraints on behaviour of dairy

- cows, *Bos taurus*. *Applied Animal Behaviour Science*, 92(1-2), 3-14.
<https://doi.org/10.1016/j.applanim.2004.11.005>
- Noireterre, P. (2006). *Suivis de comptages cellulaires et d'examen bacteriologiques lors de mammites cliniques chez la vache laitiere. Etude experimentale au centre d'elevage Lucien Bizet de Poisy* [Thèse de doctorat vétérinaire]. Lyon : Université Claude Bernard, 94 p.
- Oliver, S. P., Almeida, R. A., & Calvinho, L. F. (1998). Virulence Factors of *Streptococcus uberis* Isolated From Cows With Mastitis. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 45(1-10), 461-471. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.1998.tb00817.x>
- Panchal, J., Patel, A., Patel, S., & Goswami, D. (2024). Understanding mastitis : Microbiome, control strategies, and prevalence – A comprehensive review. *Microbial Pathogenesis*, 187, 106533. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106533>
- Pelletier, K. (2023). *Effet de l'inflammation mammaire sur le comportement de buvée de la vache laitière détecté à l'aide d'un capteur de température ruminale* [Thèse de doctorat vétérinaire]. Lyon : Université Claude Bernard, 153 p.
- Poppe, M., Bonekamp, G., Van Pelt, M. L., & Mulder, H. A. (2021). Genetic analysis of resilience indicators based on milk yield records in different lactations and at different lactation stages. *Journal of Dairy Science*, 104(2), 1967-1981. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19245>
- Prunier, A., Mounier, L., Le Neindre, P., Leterrier, C., Mormède, P., Paulmier, V., Prunet, P., Terlouw, C., & Guatteo, R. (2013). Identifying and monitoring pain in farm animals : A review. *Animal*, 7(6), 998-1010. <https://doi.org/10.1017/S1751731112002406>
- Rahman, A., Smith, D. V., Little, B., Ingham, A. B., Greenwood, P. L., & Bishop-Hurley, G. J. (2018). Cattle behaviour classification from collar, halter, and ear tag sensors. *Information Processing in Agriculture*, 5(1), 124-133. <https://doi.org/10.1016/j.inpa.2017.10.001>

- Rai, G., Thacker, H., Das, D., & Priya, K. (2022). Immunogenetic perspective of inflammatory disorders. In : *Clinical Applications of Immunogenetics*. Elsevier. ISBN : 978-0-323-90250-2, pp. 185-218
- Rautenbach, I. (2019). *Utilisation de la brosse détectée par un outil de localisation chez la vache laitière présentant une inflammation intra-mammaire* [Thèse de doctorat vétérinaire]. Lyon : Université Claude Bernard, 96 p.
- Référentiel de traitement des mammites bovines*. (2025, janvier). Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV).
- Reichmann, N. T., & Gründling, A. (2011). Location, synthesis and function of glycolipids and polyglycerolphosphate lipoteichoic acid in Gram-positive bacteria of the phylum Firmicutes : Synthesis and function of glycolipid and PGP-LTA. *FEMS Microbiology Letters*, 319(2), 97-105. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2011.02260.x>
- Remnant, J. G., Tremlett, A., Huxley, J. N., & Hudson, C. D. (2017). Clinician attitudes to pain and use of analgesia in cattle : Where are we 10 years on? *Veterinary Record*, 181(15), 400-400. <https://doi.org/10.1136/vr.104428>
- Rémy, D. (2010). *Les mammites : Guides*. France agricole. ISBN : 978-2-85557-171-3, 259 p.
- Ricciotti, E., & FitzGerald, G. A. (2011). Prostaglandins and Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(5), 986-1000. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207449>
- Shahid, W., Ejaz, S. A., al-Rashida, M., Saleem, M., Ahmed, M., Rahman, J., Riaz, N., & Ashraf, M. (2021). Identification of NSAIDs as lipoxygenase inhibitors through highly sensitive chemiluminescence method, expression analysis in mononuclear cells and computational studies. *Bioorganic Chemistry*, 110, 104818. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104818>
- Siivonen, J., Taponen, S., Hovinen, M., Pastell, M., Lensink, B. J., Pyörälä, S., & Hänninen, L. (2011). Impact of acute clinical mastitis on cow behaviour. *Applied Animal Behaviour Science*, 132(3-4), 101-106. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2011.04.005>

- Sintes, G. F., Bruckmaier, R. M., & Wellnitz, O. (2020). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect the mammary epithelial barrier during inflammation. *Journal of Dairy Science*, *103*(11), 10742-10753. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18818>
- Stangaferro, M. L., Wijma, R., Caixeta, L. S., Al-Abri, M. A., & Giordano, J. O. (2016). Use of rumination and activity monitoring for the identification of dairy cows with health disorders : Part II. Mastitis. *Journal of Dairy Science*, *99*(9), 7411-7421. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-10908>
- Stygar, A. H., Gómez, Y., Berteselli, G. V., Dalla Costa, E., Canali, E., Niemi, J. K., Llonch, P., & Pastell, M. (2021). A Systematic Review on Commercially Available and Validated Sensor Technologies for Welfare Assessment of Dairy Cattle. *Frontiers in Veterinary Science*, *8*, 634338. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.634338>
- Vangroenweghe, F., Duchateau, L., Boutet, P., Lekeux, P., Rainard, P., Paape, M. J., & Burvenich, C. (2005). Effect of Carprofen Treatment Following Experimentally Induced *Escherichia coli* Mastitis in Primiparous Cows. *Journal of Dairy Science*, *88*(7), 2361-2376. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72914-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72914-3)
- Veissier, I., Kling-Eveillard, F., Mialon, M.-M., Silberberg, M., De Boyer Des Roches, A., Terlouw, C., Ledoux, D., Meunier, B., & Hostiou, N. (2019). Élevage de précision et bien-être en élevage : La révolution numérique de l'agriculture permettra-t-elle de prendre en compte les besoins des animaux et des éleveurs ? *INRA Productions Animales*, 281-290. <https://doi.org/10.20870/productions-animales.2019.32.2.2478>
- Villard, S. (2017). *Les infections mammaires chez la vache laitière. Démarche dans le cadre du diagnostic collectif*. [Thèse de doctorat vétérinaire]. Lyon : Université Claude Bernard.
- Wagner, S. A., & Apley, M. D. (2004). Effects of two anti-inflammatory drugs on physiologic variables and milk production in cows with endotoxin-induced mastitis. *American Journal of Veterinary Research*, *65*(1), 64-68. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.64>
- Weary, D. M., Huzzey, J. M., & Von Keyserlingk, M. A. G. (2009). BOARD-INVITED REVIEW : Using behavior to predict and identify ill health in animals¹. *Journal of Animal Science*, *87*(2), 770-777. <https://doi.org/10.2527/jas.2008-1297>

- Wellnitz, O., Arnold, E. T., & Bruckmaier, R. M. (2011). Lipopolysaccharide and lipoteichoic acid induce different immune responses in the bovine mammary gland. *Journal of Dairy Science*, *94*(11), 5405-5412. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3931>
- Wellnitz, O., & Bruckmaier, R. M. (2021). Invited review : The role of the blood–milk barrier and its manipulation for the efficacy of the mammary immune response and milk production. *Journal of Dairy Science*, *104*(6), 6376-6388. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-20029>
- Werner-Misof, C., Pfaffl, M. W., & Bruckmaier, R. M. (2007). Dose-dependent immune response in milk cells and mammary tissue after intramammary administration of lipopolysaccharide in dairy cows. *Veterinárni medicína*, *52*(6), 231-244. <https://doi.org/10.17221/1877-VETMED>
- Whelehan, C. J., Meade, K. G., Eckersall, P. D., Young, F. J., & O'Farrelly, C. (2011). Experimental *Staphylococcus aureus* infection of the mammary gland induces region-specific changes in innate immune gene expression. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *140*(3-4), 181-189. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2010.11.013>
- Xu, P., Xu, X., Fotina, H., & Fotina, T. (2023). Anti-inflammatory effects of chlorogenic acid from *Taraxacum officinale* on LTA-stimulated bovine mammary epithelial cells via the TLR2/NF- κ B pathway. *PLOS ONE*, *18*(3), e0282343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282343>
- Yagi, Y., Shiono, H., Shibahara, T., Chikayama, Y., Nakamura, I., & Ohnuma, A. (2002). Increase in apoptotic polymorphonuclear neutrophils in peripheral blood after intramammary infusion of *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *89*(3-4), 115-125. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(02\)00199-X](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(02)00199-X)
- Yeiser, E. E., Leslie, K. E., McGilliard, M. L., & Petersson-Wolfe, C. S. (2012). The effects of experimentally induced *Escherichia coli* mastitis and flunixin meglumine administration on activity measures, feed intake, and milk parameters. *Journal of Dairy Science*, *95*(9), 4939-4949. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-5064>

- Zhao, G., Jiang, K., Wu, H., Qiu, C., Deng, G., & Peng, X. (2017). Polydatin reduces *Staphylococcus aureus* lipoteichoic acid-induced injury by attenuating reactive oxygen species generation and TLR 2- NF κ B signalling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(11), 2796-2808. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13194>
- Zhou, Y., Ren, Y., Fan, C., Shao, H., Zhang, Z., Mao, W., Wei, C., Ni, H., Zhu, Z., Hou, X., Piao, F., & Cui, Y. (2013). Survey of mycotic mastitis in dairy cows from Heilongjiang Province, China. *Tropical Animal Health and Production*, 45(8), 1709-1714. <https://doi.org/10.1007/s11250-013-0419-y>
- Zimov, J. L., Botheras, N. A., Weiss, W. P., & Hogan, J. S. (2011). Associations among behavioral and acute physiologic responses to lipopolysaccharide-induced clinical mastitis in lactating dairy cows. *American Journal of Veterinary Research*, 72(5), 620-627. <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.5.620>

ANNEXES

Annexe 1 : Résultats des tests de validité d'algorithmes d'accéléromètres pour la détection de paramètres comportementaux liés à la nourriture.

Paramètre détecté	Placement de l'accéléromètre	Mesures de validité : intervalles des meilleurs résultats obtenus	Nombre d'études de validation
Ingestion / Temps passé à ingérer	Oreille	r = [0,83; 0,88] CCC = [0,75-0,88]	4
	Collier	Se = [75% ; 98%] Sp = [93% ; 96%] r = 0,93 Pr = [81% ; 95%] Acc = [83% ; 96%]	6
	Patte	Se = 52% r = 0,93 Acc = 80% CCC = 0,79	2
	Licol	r = 0,81	1
	Nuque	r = 0,95	1
Rumination / Temps passé à ruminer	Oreille	Se = [75% ; 94%] Sp = 96% r = [0,69 ; > 0,99] Acc = 94% CCC = [0,59 ; 0,96]	8

	Collier	Se = 89% Sp = 95% r = [0,72 ; 0,99] Pr = [86% ; 88%] Acc = 92%	4
	Licol	r = 0,75 Pr = 76% Acc = 91%	1
	Mâchoire	r = 0,97	1
Temps passé à brouter au pâturage	Collier	Se = 74% Sp = 82% r = 0,94 CCC = 0,97	2
	Mâchoire	r = 0,98	1
Mastication	Oreille	r > 0,99	1
Durée de prise de boisson	Licol	r = 0,17 Pr = 9% Acc = 78%	1

Légende : Se : Sensibilité ; Sp : Spécificité ; r : coefficient de corrélation ; Pr : Précision ; Acc : exactitude (Accuracy) ; CCC : Corrélation de Corrélation de Concordance.

Source : d'après Chapa et al. (2020).

Annexe 2 : Résultats des tests de validité d'algorithmes d'accéléromètres pour la détection de paramètres comportementaux d'activité physique et de modifications de posture.

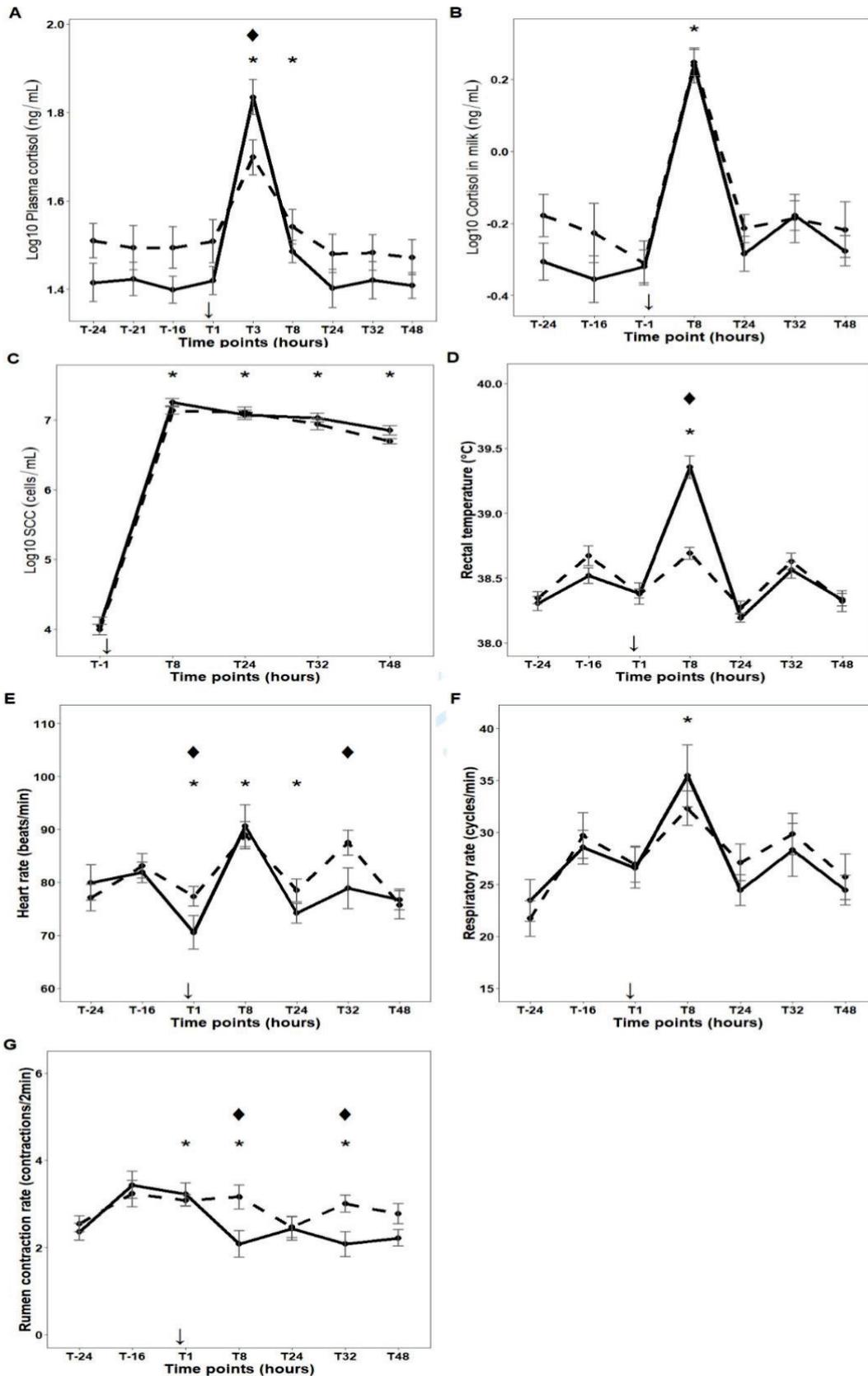
Paramètre détecté	Placement de l'accéléromètre	Mesures de validité : intervalles des meilleurs résultats obtenus concernant Se,Sp et r	Nombre d'études de validation
Posture couchée / Temps passé couché	Oreille	r = 0,98 CCC = 0,97	1
	Collier	Se = [77% ; 100%] Sp = 100% Pr = [83% ; 98%] Acc = 84%	3
	Patte	Se = [93% ; > 99%] Sp = [98% ; > 99%] r = [> 0,83 ; 1] Pr = 82% Acc = [92% ; 99%] CCC = [0,81 ; 0,99]	11
	Licol	r = 0,68 Pr = 80% Acc = 92%	1
Posture debout / Temps passé debout	Collier	Se = [71% ; 88%] Pr = [29% ; 65%] Acc = [87% ; 100%]	3

	Patte	Se = [75% ; 92%] Sp = 97% r = [0,96 ; 0,99] Pr = 85% Acc = [98% ; 99%]	7
	Licol	r = 0,88	1
Repos/ Sans activité	Oreille	r = [0,94 ; 0,95]	2
Activité	Oreille	r = 0,2 CCC = 0,19	1
	Patte	Se = 94% r = 0,89 Pr = 89% Acc = 99%	2
Transition posture debout / couchée	Collier	Se = 96% Pr = 87%	1
Marche / Temps passé à marcher	Jambe	r = 0,96	2
	Licol	r = 0,40 Pr = 40% Acc = 41%	1

Légende : Se : Sensibilité ; Sp : Spécificité ; r : coefficient de corrélation ; Pr : Précision ; Acc : exactitude (Accuracy) ; CCC : Corrélation de Corrélation de Concordance.

Source : d'après Chapa et al. (2020).

Annexe 3 : Graphiques présentant l'évolution de la cortisolémie (A), du cortisol dans le lait (B), du CCS (C), de la température rectale (D), de la fréquence cardiaque (E), de la fréquence respiratoire (F), de la fréquence de contraction ruminale (G) lors des 24 heures précédant et 48 heures suivant un challenge inflammatoire mammaire (inoculation de 25 μg de LPS dans un quartier sain).



Source : d'après Ginger et al. (2023)

Annexe 4 : Numéro de travail, référence du collier Medria, date du challenge, série du challenge et traitement reçu lors du challenge inflammatoire intra-mammaire.

Numéro de travail	Référence capteur collier Medria	Date du challenge	Série du challenge	Traitement
6612	AX00436	06/02/2019	1	AINS
6634	AX009VB	06/02/2019	1	AINS
6646	AX009UU	06/02/2019	1	AINS
6689	AX002OE	06/02/2019	1	AINS
6601	AX009UZ	06/02/2019	1	PHY
6633	AX00431	06/02/2019	1	PHY
6656	AX0042J	06/02/2019	1	PHY
6675	AX00G2R	06/02/2019	1	PHY
6610	AX009UM	27/02/2019	2	AINS
6621	AX002NJ	27/02/2019	2	AINS
6629	AX002PC	27/02/2019	2	AINS
6693	AX002P8	27/02/2019	2	AINS
7600	AX009UR	27/02/2019	2	AINS
6637	AX0042R	27/02/2019	2	PHY
6643	AX009V2	27/02/2019	2	PHY
6674	AX002O6	27/02/2019	2	PHY
6683	AX009UK	27/02/2019	2	PHY
6690	AX00HG3	27/02/2019	2	PHY
6613	AX002O8	20/03/2019	3	AINS
6686	AX002O9	20/03/2019	3	AINS
6695	AX002OO	20/03/2019	3	AINS
6701	AX002NN	20/03/2019	3	AINS
6638	AX002NP	20/03/2019	3	PHY
6699	AX009VC	20/03/2019	3	PHY
6714	AX009VT	20/03/2019	3	PHY
6721	AX00G2O	20/03/2019	3	PHY
6750	AX009QU	20/03/2019	3	PHY
6664	AX009P7	Non challengée car boiteuse	3	

Annexe 5 : Scripts encodés et résultats numériques et graphiques sur le logiciel R pour l'analyse statistique des effets du challenge inflammatoire mammaire sur la quantité de lait produite lors des traites du matin.

```
# I. Création du modèle linéaire mixte

MLM_lait_prod_matin_moyenne <- lmer(delta_lait_demi_journee ~ statut_jour +statut_jour:traitement
+ (1 | serie/n_travail), data = jeu_MLM_lait_matin_soustraction_moyenne)
summary(MLM_lait_prod_matin_moyenne)
confint(MLM_lait_prod_matin_moyenne)
summary(MLM_lait_prod_matin_moyenne)$varcor
plot_model(MLM_lait_prod_matin_moyenne)
```

```
> summary(MLM_lait_prod_matin_moyenne)Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's
method ['lmerModLmerTest']
Formula: delta_lait_demi_journee ~ statut_jour + statut_jour:traitement + (1 | serie/n_travail)
Data: jeu_MLM_lait_matin_soustraction_moyenne

REML criterion at convergence: 495.7

Scaled residuals:
   Min       1Q   Median       3Q      Max
-3.3791 -0.5103  0.0574  0.5724  2.6340

Random effects:
Groups      Name          Variance Std.Dev.
n_travail:serie (Intercept) 0.09281  0.3047
serie       (Intercept) 0.11651  0.3413
Residual                    0.37035  0.6086
Number of obs: 243, groups:  n_travail:serie, 27; serie, 3

Fixed effects:
              Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
(Intercept)    -0.33277    0.26827   5.28882  -1.240 0.267003
statut_jourJ0  -2.63571    0.23002  199.99998  -11.459 < 2e-16 ***
statut_jourJ1  -0.16429    0.23002  199.99998   -0.714 0.475913
statut_jourJ2   0.06429    0.23002  199.99998   0.279 0.780162
statut_jourJ3   0.20714    0.23002  199.99998   0.901 0.368905
statut_jourJ4   0.30714    0.23002  199.99998   1.335 0.183291
statut_jourJ5   0.05000    0.23002  199.99998   0.217 0.828136
statut_jourJ6  -0.22143    0.23002  199.99998  -0.963 0.336876
statut_jourJ7   0.12143    0.23002  199.99998   0.528 0.598143
statut_jourJ-1:traitementAINS  0.08872    0.26222  161.95173   0.338 0.735547
statut_jourJ0:traitementAINS  0.90905    0.26222  161.95173   3.467 0.000675 ***
statut_jourJ1:traitementAINS -0.36238    0.26222  161.95173  -1.382 0.168884
statut_jourJ2:traitementAINS -0.07557    0.26222  161.95173  -0.288 0.773577
statut_jourJ3:traitementAINS  0.46619    0.26222  161.95173   1.778 0.077303 .
statut_jourJ4:traitementAINS  0.55850    0.26222  161.95173   2.130 0.034692 *
statut_jourJ5:traitementAINS  0.05410    0.26222  161.95173   0.206 0.836793
statut_jourJ6:traitementAINS  0.33322    0.26222  161.95173   1.271 0.205628
statut_jourJ7:traitementAINS  0.09037    0.26222  161.95173   0.345 0.730824
```



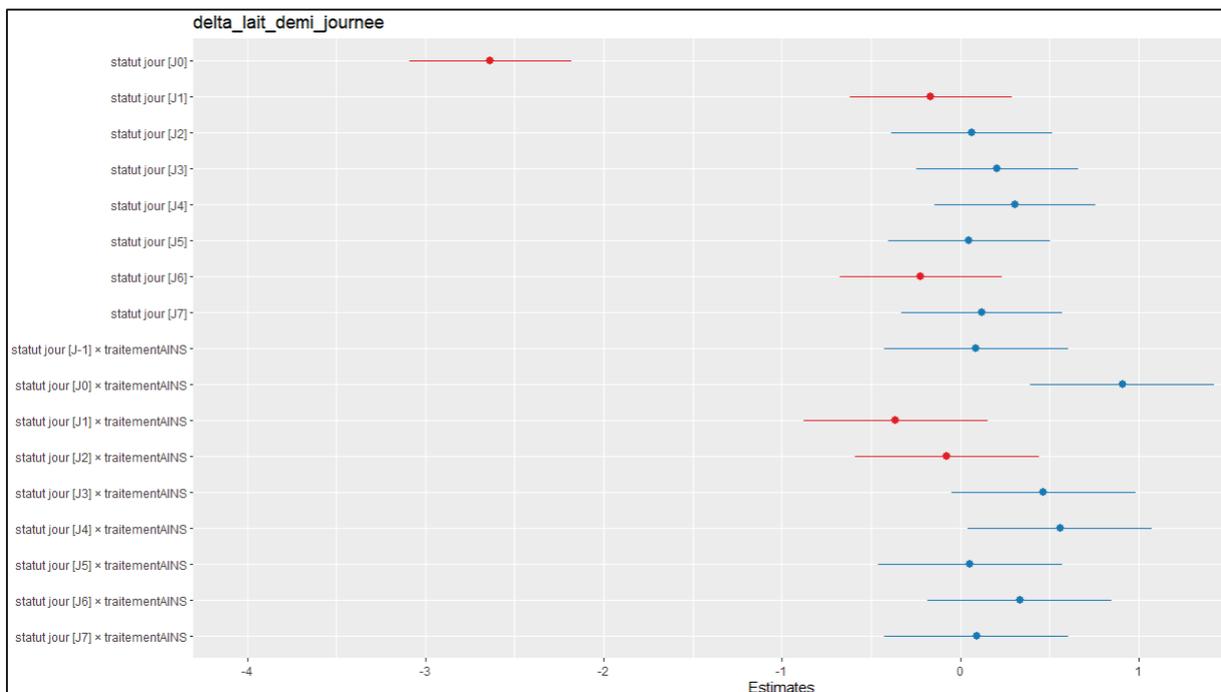
```

> confint(MLM_lait_prod_matin_moyenne)
Computing profile confidence intervals
...
                2.5 %    97.5 %
.sig01          0.19421978  0.4497522
.sig02          0.08705201  0.8673302
.sigma          0.53442674  0.6454701
(Intercept)    -0.86984480  0.2078402
statut_jourJ0  -3.07145365 -2.1999749
statut_jourJ1  -0.60002508  0.2714537
statut_jourJ2  -0.37145365  0.5000251
statut_jourJ3  -0.22859651  0.6428822
statut_jourJ4  -0.12859651  0.7428822
statut_jourJ5  -0.38573937  0.4857394
statut_jourJ6  -0.65716794  0.2143108
statut_jourJ7  -0.31431080  0.5571679
statut_jourJ-1:traitementAINS -0.41006630  0.5900029
statut_jourJ0:traitementAINS  0.41026337  1.4103326
statut_jourJ1:traitementAINS -0.86116520  0.1389040
statut_jourJ2:traitementAINS -0.57435202  0.4257172
statut_jourJ3:traitementAINS -0.03259378  0.9674754
statut_jourJ4:traitementAINS  0.05971392  1.0597831
statut_jourJ5:traitementAINS -0.44468169  0.5553875
statut_jourJ6:traitementAINS -0.16556081  0.8345084
statut_jourJ7:traitementAINS -0.40841795  0.5916512

> summary(MLM_lait_prod_matin_moyenne)$varcor
Groups      Name      Std.Dev.
n_travail:serie (Intercept) 0.30465
serie          (Intercept) 0.34134
Residual                        0.60856

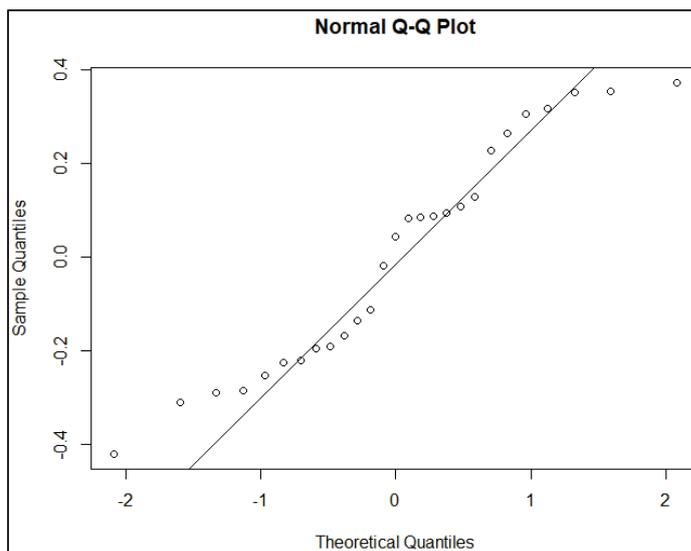
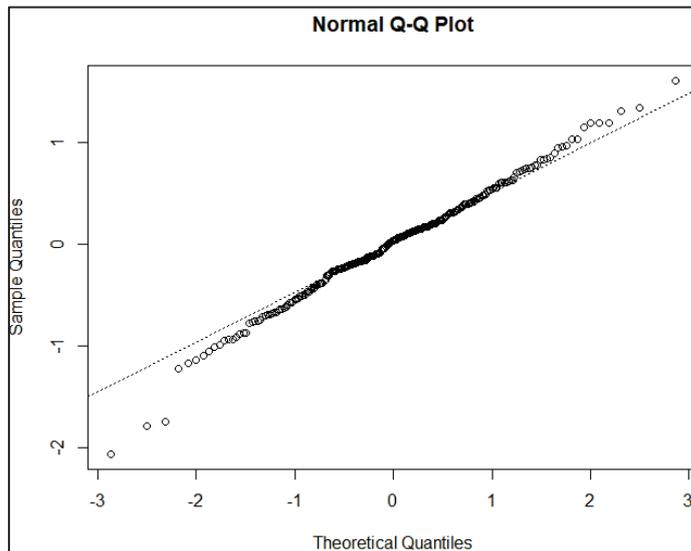
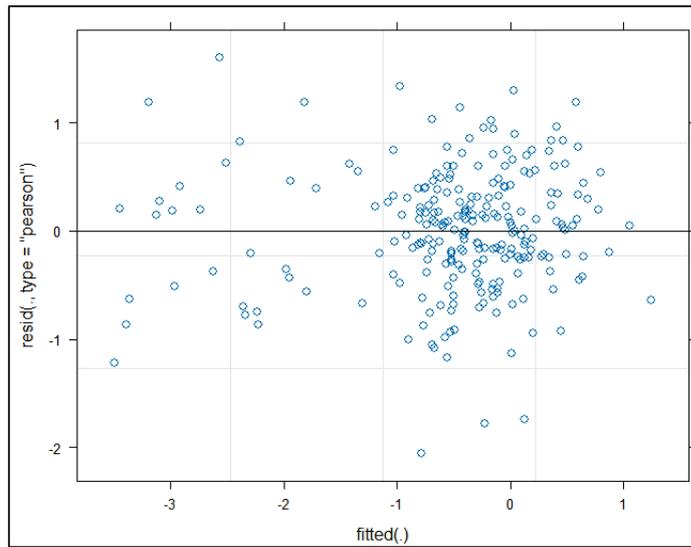
> plot_model(MLM_lait_prod_matin_moyenne)

```



II. Représentations graphiques des résidus

```
plot(MLM_lait_prod_matin_moyenne)  
qqline(residuals(MLM_lait_prod_matin_moyenne),lty=3)  
qqline(ranef(MLM_lait_prod_matin_moyenne)$n_travail[,1])
```



```
# III. Emmeans (moyenne ajustée)
```

```
em_prod_matin_moyenne <- emmeans(MLM_lait_prod_matin_moyenne, ~statut_jour:traitement)  
em_prod_matin_moyenne
```

```
> em_prod_matin_moyenne  
traitement statut_jour emmean SE df lower.CL upper.CL  
PHY J-1 -0.3328 0.268 5.37 -1.009 0.343  
AINS J-1 -0.2441 0.273 5.75 -0.919 0.431  
PHY J0 -2.9685 0.268 5.37 -3.644 -2.293  
AINS J0 -2.0594 0.273 5.75 -2.735 -1.384  
PHY J1 -0.4971 0.268 5.37 -1.173 0.179  
AINS J1 -0.8594 0.273 5.75 -1.535 -0.184  
PHY J2 -0.2685 0.268 5.37 -0.944 0.407  
AINS J2 -0.3441 0.273 5.75 -1.019 0.331  
PHY J3 -0.1256 0.268 5.37 -0.801 0.550  
AINS J3 0.3406 0.273 5.75 -0.335 1.016  
PHY J4 -0.0256 0.268 5.37 -0.701 0.650  
AINS J4 0.5329 0.273 5.75 -0.142 1.208  
PHY J5 -0.2828 0.268 5.37 -0.959 0.393  
AINS J5 -0.2287 0.273 5.75 -0.904 0.446  
PHY J6 -0.5542 0.268 5.37 -1.230 0.122  
AINS J6 -0.2210 0.273 5.75 -0.896 0.454  
PHY J7 -0.2113 0.268 5.37 -0.887 0.464  
AINS J7 -0.1210 0.273 5.75 -0.796 0.554
```

```
Degrees-of-freedom method: kenward-roger  
Confidence level used: 0.95
```

```
# IV. Moyennes marginales estimées
```

```
contrast_prod_matin_moyenne <- contrast(em_prod_matin_moyenne, method = "pairwise")  
contrast_prod_matin_moyenne
```

```
> contrast_prod_matin_moyenne  
contrast estimate SE df t.ratio p.value  
(PHY J-1) - (AINS J-1) -0.08872 0.262 162 -0.338 1.0000  
(PHY J-1) - PHY J0 2.63571 0.230 200 11.459 <.0001  
(PHY J-1) - AINS J0 1.72667 0.262 162 6.584 <.0001  
(PHY J-1) - PHY J1 0.16429 0.230 200 0.714 1.0000  
(PHY J-1) - AINS J1 0.52667 0.262 162 2.008 0.8609  
(PHY J-1) - PHY J2 -0.06429 0.230 200 -0.279 1.0000  
(PHY J-1) - AINS J2 0.01128 0.262 162 0.043 1.0000  
(PHY J-1) - PHY J3 -0.20714 0.230 200 -0.901 1.0000  
(PHY J-1) - AINS J3 -0.67333 0.262 162 -2.568 0.4836  
(PHY J-1) - PHY J4 -0.30714 0.230 200 -1.335 0.9972  
(PHY J-1) - AINS J4 -0.86564 0.262 162 -3.301 0.1009  
(PHY J-1) - PHY J5 -0.05000 0.230 200 -0.217 1.0000  
(PHY J-1) - AINS J5 -0.10410 0.262 162 -0.397 1.0000  
(PHY J-1) - PHY J6 0.22143 0.230 200 0.963 1.0000  
(PHY J-1) - AINS J6 -0.11180 0.262 162 -0.426 1.0000  
(PHY J-1) - PHY J7 -0.12143 0.230 200 -0.528 1.0000  
(PHY J-1) - AINS J7 -0.21180 0.262 162 -0.808 1.0000  
(AINS J-1) - PHY J0 2.72443 0.262 162 10.389 <.0001  
(AINS J-1) - AINS J0 1.81539 0.239 200 7.605 <.0001  
(AINS J-1) - PHY J1 0.25300 0.262 162 0.965 1.0000  
(AINS J-1) - AINS J1 0.61538 0.239 200 2.578 0.4748  
(AINS J-1) - PHY J2 0.02443 0.262 162 0.093 1.0000  
(AINS J-1) - AINS J2 0.10000 0.239 200 0.419 1.0000  
(AINS J-1) - PHY J3 -0.11842 0.262 162 -0.452 1.0000  
(AINS J-1) - AINS J3 -0.58461 0.239 200 -2.449 0.5717  
(AINS J-1) - PHY J4 -0.21842 0.262 162 -0.833 1.0000  
(AINS J-1) - AINS J4 -0.77692 0.239 200 -3.255 0.1118
```

(AINS J-1) - AINS J5	-0.01538	0.239	200	-0.064	1.0000
(AINS J-1) - PHY J6	0.31015	0.262	162	1.183	0.9994
(AINS J-1) - AINS J6	-0.02308	0.239	200	-0.097	1.0000
(AINS J-1) - PHY J7	-0.03271	0.262	162	-0.125	1.0000
(AINS J-1) - AINS J7	-0.12308	0.239	200	-0.516	1.0000
PHY J0 - AINS J0	-0.90905	0.262	162	-3.466	0.0633
PHY J0 - PHY J1	-2.47143	0.230	200	-10.745	<.0001
PHY J0 - AINS J1	-2.10905	0.262	162	-8.042	<.0001
PHY J0 - PHY J2	-2.70000	0.230	200	-11.738	<.0001
PHY J0 - AINS J2	-2.62443	0.262	162	-10.008	<.0001
PHY J0 - PHY J3	-2.84286	0.230	200	-12.359	<.0001
PHY J0 - AINS J3	-3.30905	0.262	162	-12.618	<.0001
PHY J0 - PHY J4	-2.94286	0.230	200	-12.794	<.0001
PHY J0 - AINS J4	-3.50136	0.262	162	-13.351	<.0001
PHY J0 - PHY J5	-2.68571	0.230	200	-11.676	<.0001
PHY J0 - AINS J5	-2.73982	0.262	162	-10.448	<.0001
PHY J0 - PHY J6	-2.41429	0.230	200	-10.496	<.0001
PHY J0 - AINS J6	-2.74751	0.262	162	-10.477	<.0001
PHY J0 - PHY J7	-2.75714	0.230	200	-11.987	<.0001
PHY J0 - AINS J7	-2.84751	0.262	162	-10.858	<.0001
AINS J0 - PHY J1	-1.56238	0.262	162	-5.958	<.0001
AINS J0 - AINS J1	-1.20000	0.239	200	-5.027	0.0002
AINS J0 - PHY J2	-1.79095	0.262	162	-6.829	<.0001
AINS J0 - AINS J2	-1.71538	0.239	200	-7.186	<.0001
AINS J0 - PHY J3	-1.93381	0.262	162	-7.374	<.0001
AINS J0 - AINS J3	-2.40000	0.239	200	-10.055	<.0001
AINS J0 - PHY J4	-2.03381	0.262	162	-7.755	<.0001
AINS J0 - AINS J4	-2.59231	0.239	200	-10.860	<.0001
AINS J0 - PHY J5	-1.77667	0.262	162	-6.775	<.0001
AINS J0 - AINS J5	-1.83077	0.239	200	-7.670	<.0001
AINS J0 - PHY J6	-1.50524	0.262	162	-5.740	<.0001
AINS J0 - AINS J6	-1.83846	0.239	200	-7.702	<.0001
AINS J0 - PHY J7	-1.84809	0.262	162	-7.047	<.0001
AINS J0 - AINS J7	-1.93846	0.239	200	-8.121	<.0001
PHY J1 - AINS J1	0.36238	0.262	162	1.382	0.9958
PHY J1 - PHY J2	-0.22857	0.230	200	-0.994	0.9999
PHY J1 - AINS J2	-0.15301	0.262	162	-0.583	1.0000
PHY J1 - PHY J3	-0.37143	0.230	200	-1.615	0.9783
PHY J1 - AINS J3	-0.83762	0.262	162	-3.194	0.1335
PHY J1 - PHY J4	-0.47143	0.230	200	-2.050	0.8409
PHY J1 - AINS J4	-1.02993	0.262	162	-3.927	0.0145
PHY J1 - PHY J5	-0.21429	0.230	200	-0.932	1.0000
PHY J1 - AINS J5	-0.26839	0.262	162	-1.023	0.9999
PHY J1 - PHY J6	0.05714	0.230	200	0.248	1.0000
PHY J1 - AINS J6	-0.27608	0.262	162	-1.053	0.9999
PHY J1 - PHY J7	-0.28571	0.230	200	-1.242	0.9988
PHY J1 - AINS J7	-0.37608	0.262	162	-1.434	0.9936
AINS J1 - PHY J2	-0.59095	0.262	162	-2.253	0.7147
AINS J1 - AINS J2	-0.51538	0.239	200	-2.159	0.7775
AINS J1 - PHY J3	-0.73381	0.262	162	-2.798	0.3248
AINS J1 - AINS J3	-1.20000	0.239	200	-5.027	0.0002
AINS J1 - PHY J4	-0.83381	0.262	162	-3.179	0.1386
AINS J1 - AINS J4	-1.39231	0.239	200	-5.833	<.0001
AINS J1 - PHY J5	-0.57667	0.262	162	-2.199	0.7513
AINS J1 - AINS J5	-0.63077	0.239	200	-2.643	0.4279
AINS J1 - PHY J6	-0.30524	0.262	162	-1.164	0.9995
AINS J1 - AINS J6	-0.63846	0.239	200	-2.675	0.4050
AINS J1 - PHY J7	-0.64809	0.262	162	-2.471	0.5554
AINS J1 - AINS J7	-0.73846	0.239	200	-3.094	0.1687
PHY J2 - AINS J2	0.07557	0.262	162	0.288	1.0000
PHY J2 - PHY J3	-0.14286	0.230	200	-0.621	1.0000
PHY J2 - AINS J3	-0.60905	0.262	162	-2.322	0.6659
PHY J2 - AINS J4	-0.80136	0.262	162	-3.056	0.1873
PHY J2 - PHY J5	0.01429	0.230	200	0.062	1.0000
PHY J2 - AINS J5	-0.03982	0.262	162	-0.152	1.0000
PHY J2 - PHY J6	0.28571	0.230	200	1.242	0.9988
PHY J2 - AINS J6	-0.04751	0.262	162	-0.181	1.0000
PHY J2 - PHY J7	-0.05714	0.230	200	-0.248	1.0000
PHY J2 - AINS J7	-0.14751	0.262	162	-0.562	1.0000

PHY J2 - AINS J4	-0.80136	0.262	162	-3.056	0.1873
PHY J2 - PHY J5	0.01429	0.230	200	0.062	1.0000
PHY J2 - AINS J5	-0.03982	0.262	162	-0.152	1.0000
PHY J2 - PHY J6	0.28571	0.230	200	1.242	0.9988
PHY J2 - AINS J6	-0.04751	0.262	162	-0.181	1.0000
PHY J2 - PHY J7	-0.05714	0.230	200	-0.248	1.0000
PHY J2 - AINS J7	-0.14751	0.262	162	-0.562	1.0000
AINS J2 - PHY J3	-0.21842	0.262	162	-0.833	1.0000
AINS J2 - AINS J3	-0.68461	0.239	200	-2.868	0.2805
AINS J2 - PHY J4	-0.31842	0.262	162	-1.214	0.9991
AINS J2 - AINS J4	-0.87692	0.239	200	-3.674	0.0323
AINS J2 - PHY J5	-0.06128	0.262	162	-0.234	1.0000
AINS J2 - AINS J5	-0.11539	0.239	200	-0.483	1.0000
AINS J2 - PHY J6	0.21015	0.262	162	0.801	1.0000
AINS J2 - AINS J6	-0.12308	0.239	200	-0.516	1.0000
AINS J2 - PHY J7	-0.13271	0.262	162	-0.506	1.0000
AINS J2 - AINS J7	-0.22308	0.239	200	-0.935	1.0000
PHY J3 - AINS J3	-0.46619	0.262	162	-1.778	0.9465
PHY J3 - PHY J4	-0.10000	0.230	200	-0.435	1.0000
PHY J3 - AINS J4	-0.65850	0.262	162	-2.511	0.5257
PHY J3 - PHY J5	0.15714	0.230	200	0.683	1.0000
PHY J3 - AINS J5	0.10304	0.262	162	0.393	1.0000
PHY J3 - PHY J6	0.42857	0.230	200	1.863	0.9217
PHY J3 - AINS J6	0.09535	0.262	162	0.364	1.0000
PHY J3 - PHY J7	0.08571	0.230	200	0.373	1.0000
PHY J3 - AINS J7	-0.00465	0.262	162	-0.018	1.0000
AINS J3 - PHY J4	0.36619	0.262	162	1.396	0.9952
AINS J3 - AINS J4	-0.19231	0.239	200	-0.806	1.0000
AINS J3 - PHY J5	0.62333	0.262	162	2.377	0.6260
AINS J3 - AINS J5	0.56923	0.239	200	2.385	0.6201
AINS J3 - PHY J6	0.89476	0.262	162	3.412	0.0741
AINS J3 - AINS J6	0.56154	0.239	200	2.353	0.6441
AINS J3 - PHY J7	0.55191	0.262	162	2.105	0.8096
AINS J3 - AINS J7	0.46154	0.239	200	1.934	0.8954
PHY J4 - AINS J4	-0.55850	0.262	162	-2.130	0.7948
PHY J4 - PHY J5	0.25714	0.230	200	1.118	0.9997
PHY J4 - AINS J5	0.20304	0.262	162	0.774	1.0000
PHY J4 - PHY J6	0.52857	0.230	200	2.298	0.6838
PHY J4 - AINS J6	0.19535	0.262	162	0.745	1.0000
PHY J4 - PHY J7	0.18571	0.230	200	0.807	1.0000
PHY J4 - AINS J7	0.09535	0.262	162	0.364	1.0000
AINS J4 - PHY J5	0.81564	0.262	162	3.110	0.1645
AINS J4 - AINS J5	0.76154	0.239	200	3.190	0.1324
AINS J4 - PHY J6	1.08707	0.262	162	4.145	0.0067
AINS J4 - AINS J6	0.75385	0.239	200	3.158	0.1438
AINS J4 - PHY J7	0.74421	0.262	162	2.838	0.3005
AINS J4 - AINS J7	0.65385	0.239	200	2.739	0.3609
PHY J5 - AINS J5	-0.05410	0.262	162	-0.206	1.0000
PHY J5 - PHY J6	0.27143	0.230	200	1.180	0.9994
PHY J5 - AINS J6	-0.06180	0.262	162	-0.236	1.0000
PHY J5 - PHY J7	-0.07143	0.230	200	-0.311	1.0000
PHY J5 - AINS J7	-0.16180	0.262	162	-0.617	1.0000
AINS J5 - PHY J6	0.32553	0.262	162	1.241	0.9988
AINS J5 - AINS J6	-0.00769	0.239	200	-0.032	1.0000
AINS J5 - PHY J7	-0.01733	0.262	162	-0.066	1.0000
AINS J5 - AINS J7	-0.10769	0.239	200	-0.451	1.0000
PHY J6 - AINS J6	-0.33322	0.262	162	-1.271	0.9984
PHY J6 - PHY J7	-0.34286	0.230	200	-1.491	0.9904
PHY J6 - AINS J7	-0.43322	0.262	162	-1.652	0.9725
AINS J6 - PHY J7	-0.00963	0.262	162	-0.037	1.0000
AINS J6 - AINS J7	-0.10000	0.239	200	-0.419	1.0000
PHY J7 - AINS J7	-0.09037	0.262	162	-0.345	1.0000

Annexe 6 : Scripts encodés et résultats numériques et graphiques sur le logiciel R pour l'analyse statistique des effets du challenge inflammatoire mammaire sur la quantité de lait produite lors des traites du soir.

I. Création du modèle linéaire mixte

```
MLM_lait_prod_soir_moyenne <- lmer(delta_lait_demi_journee ~ statut_jour +statut_jour:traitement
+ (1 | serie/n_travail), data = jeu_MLM_lait_soir_soustraction_moyenne)
summary(MLM_lait_prod_soir_moyenne)
confint(MLM_lait_prod_soir_moyenne)
summary(MLM_lait_prod_soir_moyenne)$varcor
plot_model(MLM_lait_prod_soir_moyenne)
```

```
> summary(MLM_lait_prod_soir_moyenne)Linear mixed model fit by REML. t-tests use
Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']
Formula: delta_lait_demi_journee ~ statut_jour + statut_jour:traitement
+ (1 | serie/n_travail)
Data: jeu_MLM_lait_soir_soustraction_moyenne
```

REML criterion at convergence: 451.9

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-3.1672	-0.5025	0.0012	0.5663	4.0383

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
n_travail:serie	(Intercept)	0.06024	0.2454
serie	(Intercept)	0.12497	0.3535
Residual		0.30955	0.5564

Number of obs: 243, groups: n_travail:serie, 27; serie, 3

Fixed effects:

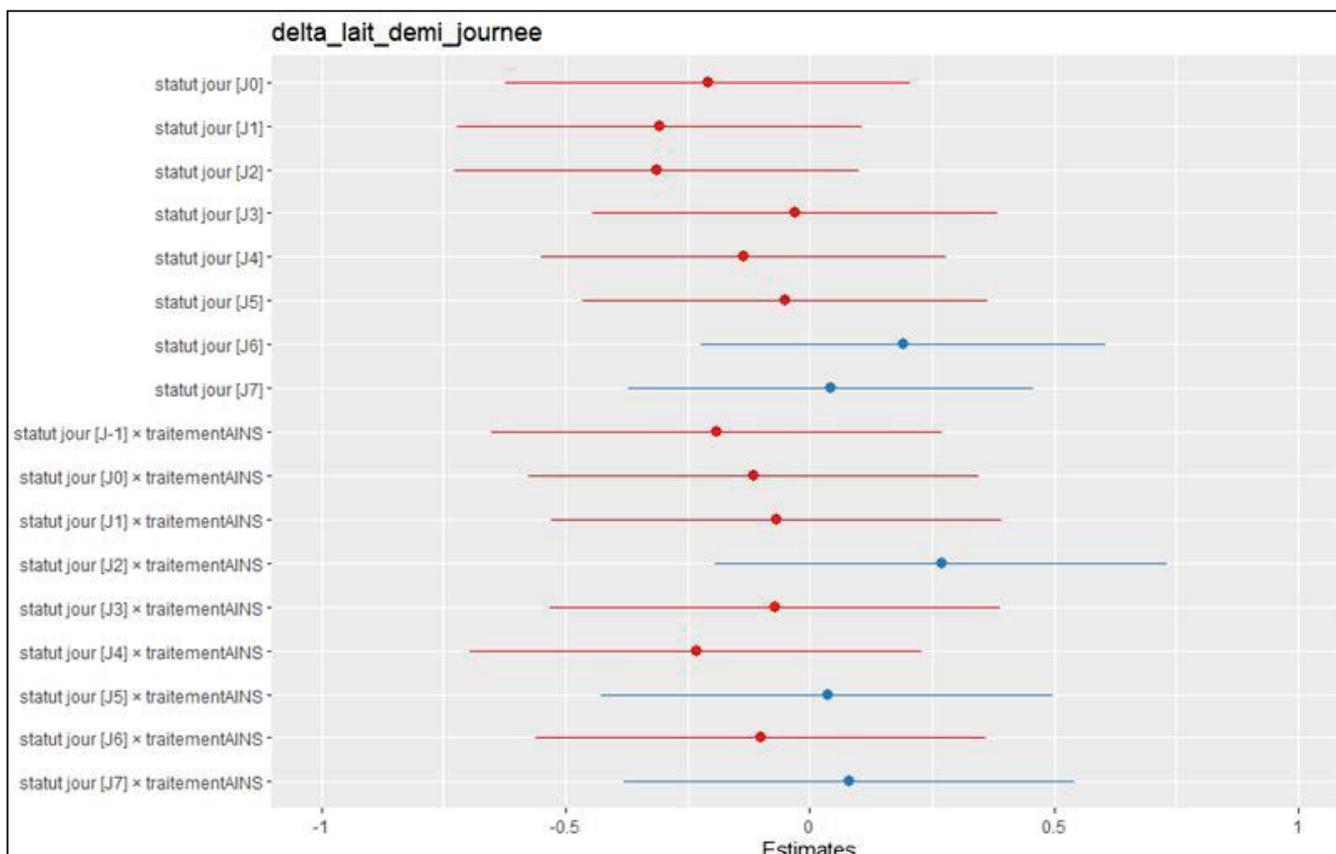
	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	-0.17828	0.26097	4.48703	-0.683	0.528
statut_jourJ0	-0.20714	0.21029	200.00000	-0.985	0.326
statut_jourJ1	-0.30714	0.21029	200.00000	-1.461	0.146
statut_jourJ2	-0.31429	0.21029	200.00000	-1.495	0.137
statut_jourJ3	-0.02857	0.21029	200.00000	-0.136	0.892
statut_jourJ4	-0.13571	0.21029	200.00000	-0.645	0.519
statut_jourJ5	-0.05000	0.21029	200.00000	-0.238	0.812
statut_jourJ6	0.19286	0.21029	200.00000	0.917	0.360
statut_jourJ7	0.04286	0.21029	200.00000	0.204	0.839
statut_jourJ-1:traitementAINS	-0.19122	0.23430	177.80910	-0.816	0.416
statut_jourJ0:traitementAINS	-0.11485	0.23430	177.80910	-0.490	0.625
statut_jourJ1:traitementAINS	-0.06869	0.23430	177.80910	-0.293	0.770
statut_jourJ2:traitementAINS	0.26922	0.23430	177.80910	1.149	0.252
statut_jourJ3:traitementAINS	-0.07034	0.23430	177.80910	-0.300	0.764
statut_jourJ4:traitementAINS	-0.23243	0.23430	177.80910	-0.992	0.323
statut_jourJ5:traitementAINS	0.03570	0.23430	177.80910	0.152	0.879
statut_jourJ6:traitementAINS	-0.09946	0.23430	177.80910	-0.425	0.672
statut_jourJ7:traitementAINS	0.08131	0.23430	177.80910	0.347	0.729

```

> confint(MLM_lait_prod_soir_moyenne)Computing profile confidence intervals
...
                2.5 %      97.5 %
.sig01          0.1466555 0.37131389
.sig02          0.1182021 0.88281959
.sigma          0.4885972 0.59011802
(Intercept)    -0.7106443 0.35656788
statut_jourJ0  -0.6055155 0.19122982
statut_jourJ1  -0.7055155 0.09122982
statut_jourJ2  -0.7126584 0.08408697
statut_jourJ3  -0.4269441 0.36980125
statut_jourJ4  -0.5340870 0.26265840
statut_jourJ5  -0.4483727 0.34837268
statut_jourJ6  -0.2055155 0.59122982
statut_jourJ7  -0.3555155 0.44122982
statut_jourJ-1:traitementAINS -0.6364885 0.25599823
statut_jourJ0:traitementAINS -0.5601149 0.33237186
statut_jourJ1:traitementAINS -0.5139610 0.37852570
statut_jourJ2:traitementAINS -0.1760489 0.71643779
statut_jourJ3:traitementAINS -0.5156094 0.37687735
statut_jourJ4:traitementAINS -0.6776973 0.21478944
statut_jourJ5:traitementAINS -0.4095654 0.48292131
statut_jourJ6:traitementAINS -0.5447303 0.34775647
statut_jourJ7:traitementAINS -0.3639610 0.52852570

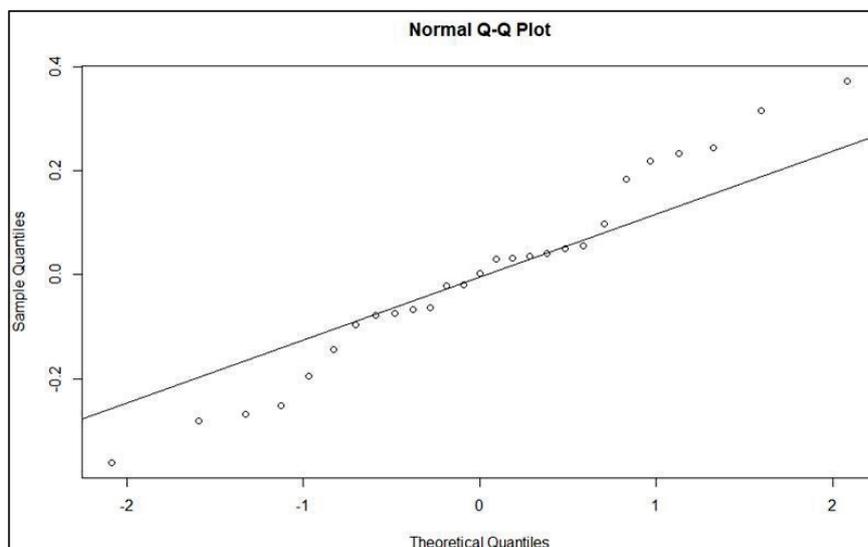
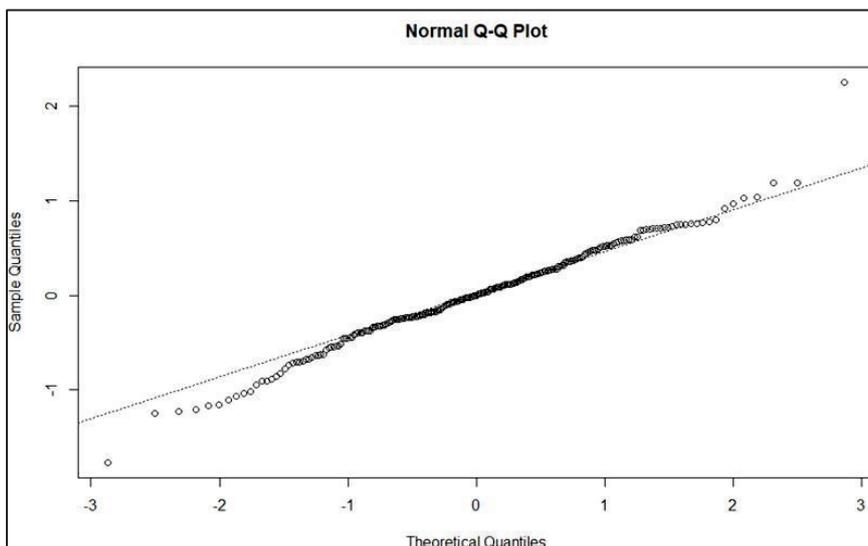
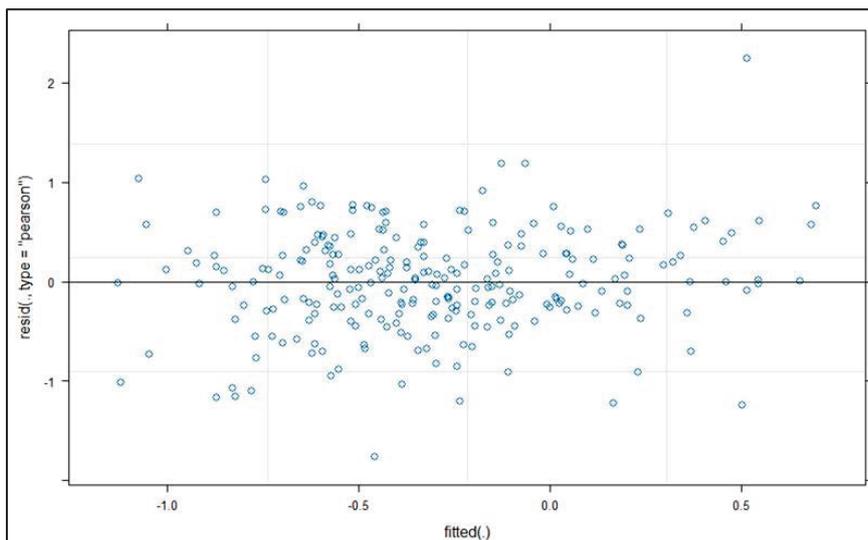
> summary(MLM_lait_prod_soir_moyenne)$varcor
Groups      Name      Std.Dev.
n_travail:serie (Intercept) 0.24543
serie          (Intercept) 0.35351
Residual
0.55638 > plot_model(MLM_lait_prod_soir_moyenne)

```



II. Représentations graphiques des résidus

```
plot(MLM_lait_prod_soir_moyenne)  
qqline(residuals(MLM_lait_prod_soir_moyenne), lty=3)  
qqline(ranef(MLM_lait_prod_soir_moyenne)$n_travail[,1])
```



III. Emmeans (moyenne ajustée)

```
em_prod_soir_moyenne <- emmeans(MLM_lait_prod_soir_moyenne, ~statut_jour:traitement)  
em_prod_soir_moyenne
```

```
> em_prod_soir_moyenne  
traitement statut_jour emmean SE df lower.CL upper.CL  
PHY J-1 -0.1783 0.261 4.53 -0.871 0.514  
AINS J-1 -0.3695 0.265 4.80 -1.059 0.320  
PHY J0 -0.3854 0.261 4.53 -1.078 0.307  
AINS J0 -0.5003 0.265 4.80 -1.190 0.189  
PHY J1 -0.4854 0.261 4.53 -1.178 0.207  
AINS J1 -0.5541 0.265 4.80 -1.243 0.135  
PHY J2 -0.4926 0.261 4.53 -1.185 0.200  
AINS J2 -0.2233 0.265 4.80 -0.913 0.466  
PHY J3 -0.2069 0.261 4.53 -0.899 0.485  
AINS J3 -0.2772 0.265 4.80 -0.966 0.412  
PHY J4 -0.3140 0.261 4.53 -1.006 0.378  
AINS J4 -0.5464 0.265 4.80 -1.236 0.143  
PHY J5 -0.2283 0.261 4.53 -0.921 0.464  
AINS J5 -0.1926 0.265 4.80 -0.882 0.497  
PHY J6 0.0146 0.261 4.53 -0.678 0.707  
AINS J6 -0.0849 0.265 4.80 -0.774 0.604  
PHY J7 -0.1354 0.261 4.53 -0.828 0.557  
AINS J7 -0.0541 0.265 4.80 -0.743 0.635
```

Degrees-of-freedom method: kenward-roger
Confidence level used: 0.95

IV. Moyennes marginales estimées

```
contrast_prod_soir_moyenne <- contrast(em_prod_soir_moyenne, method = "pairwise")  
contrast_prod_soir_moyenne
```

```
> contrast_prod_soir_moyenne <- contrast(em_prod_soir_moyenne, method = "pairwise")>  
contrast_prod_soir_moyenne  
contrast estimate SE df t.ratio p.value  
(PHY J-1) - (AINS J-1) 0.19122 0.234 178 0.816 1.0000  
(PHY J-1) - PHY J0 0.20714 0.210 200 0.985 0.9999  
(PHY J-1) - AINS J0 0.32199 0.234 178 1.374 0.9961  
(PHY J-1) - PHY J1 0.30714 0.210 200 1.461 0.9923  
(PHY J-1) - AINS J1 0.37584 0.234 178 1.604 0.9795  
(PHY J-1) - PHY J2 0.31429 0.210 200 1.495 0.9902  
(PHY J-1) - AINS J2 0.04507 0.234 178 0.192 1.0000  
(PHY J-1) - PHY J3 0.02857 0.210 200 0.136 1.0000  
(PHY J-1) - AINS J3 0.09891 0.234 178 0.422 1.0000  
(PHY J-1) - PHY J4 0.13571 0.210 200 0.645 1.0000  
(PHY J-1) - AINS J4 0.36814 0.234 178 1.571 0.9833  
(PHY J-1) - PHY J5 0.05000 0.210 200 0.238 1.0000  
(PHY J-1) - AINS J5 0.01430 0.234 178 0.061 1.0000  
(PHY J-1) - PHY J6 -0.19286 0.210 200 -0.917 1.0000  
(PHY J-1) - AINS J6 -0.09339 0.234 178 -0.399 1.0000  
(PHY J-1) - PHY J7 -0.04286 0.210 200 -0.204 1.0000  
(PHY J-1) - AINS J7 -0.12416 0.234 178 -0.530 1.0000  
(AINS J-1) - PHY J0 0.01592 0.234 178 0.068 1.0000  
(AINS J-1) - AINS J0 0.13077 0.218 200 0.599 1.0000  
(AINS J-1) - PHY J1 0.11592 0.234 178 0.495 1.0000  
(AINS J-1) - AINS J1 0.18462 0.218 200 0.846 1.0000  
(AINS J-1) - PHY J2 0.12306 0.234 178 0.525 1.0000  
(AINS J-1) - AINS J2 -0.14615 0.218 200 -0.670 1.0000  
(AINS J-1) - PHY J3 -0.16265 0.234 178 -0.694 1.0000  
(AINS J-1) - AINS J3 -0.09231 0.218 200 -0.423 1.0000  
(AINS J-1) - PHY J4 -0.05551 0.234 178 -0.237 1.0000  
(AINS J-1) - AINS J4 0.17692 0.218 200 0.811 1.0000
```

(AINS J-1) - PHY J5	-0.14122	0.234	178	-0.603	1.0000
(AINS J-1) - AINS J5	-0.17692	0.218	200	-0.811	1.0000
(AINS J-1) - PHY J6	-0.38408	0.234	178	-1.639	0.9746
(AINS J-1) - AINS J6	-0.28462	0.218	200	-1.304	0.9979
(AINS J-1) - PHY J7	-0.23408	0.234	178	-0.999	0.9999
(AINS J-1) - AINS J7	-0.31538	0.218	200	-1.445	0.9932
PHY J0 - AINS J0	0.11485	0.234	178	0.490	1.0000
PHY J0 - PHY J1	0.10000	0.210	200	0.476	1.0000
PHY J0 - AINS J1	0.16869	0.234	178	0.720	1.0000
PHY J0 - PHY J2	0.10714	0.210	200	0.509	1.0000
PHY J0 - AINS J2	-0.16208	0.234	178	-0.692	1.0000
PHY J0 - PHY J3	-0.17857	0.210	200	-0.849	1.0000
PHY J0 - AINS J3	-0.10823	0.234	178	-0.462	1.0000
PHY J0 - PHY J4	-0.07143	0.210	200	-0.340	1.0000
PHY J0 - AINS J4	0.16100	0.234	178	0.687	1.0000
PHY J0 - PHY J5	-0.15714	0.210	200	-0.747	1.0000
PHY J0 - AINS J5	-0.19284	0.234	178	-0.823	1.0000
PHY J0 - PHY J6	-0.40000	0.210	200	-1.902	0.9078
PHY J0 - AINS J6	-0.30054	0.234	178	-1.283	0.9983
PHY J0 - PHY J7	-0.25000	0.210	200	-1.189	0.9993
PHY J0 - AINS J7	-0.33131	0.234	178	-1.414	0.9946
AINS J0 - PHY J1	-0.01485	0.234	178	-0.063	1.0000
AINS J0 - AINS J1	0.05385	0.218	200	0.247	1.0000
AINS J0 - PHY J2	-0.00771	0.234	178	-0.033	1.0000
AINS J0 - AINS J2	-0.27692	0.218	200	-1.269	0.9985
AINS J0 - PHY J3	-0.29342	0.234	178	-1.252	0.9987
AINS J0 - AINS J3	-0.22308	0.218	200	-1.022	0.9999
AINS J0 - PHY J4	-0.18628	0.234	178	-0.795	1.0000
AINS J0 - AINS J4	0.04615	0.218	200	0.211	1.0000
AINS J0 - PHY J5	-0.27199	0.234	178	-1.161	0.9995
AINS J0 - AINS J5	-0.30769	0.218	200	-1.410	0.9948
AINS J0 - PHY J6	-0.51485	0.234	178	-2.197	0.7527
AINS J0 - AINS J6	-0.41538	0.218	200	-1.903	0.9073
AINS J0 - PHY J7	-0.36485	0.234	178	-1.557	0.9848
AINS J0 - AINS J7	-0.44615	0.218	200	-2.044	0.8436
PHY J1 - AINS J1	0.06869	0.234	178	0.293	1.0000
PHY J1 - PHY J2	0.00714	0.210	200	0.034	1.0000
PHY J1 - AINS J2	-0.26208	0.234	178	-1.118	0.9997
PHY J1 - PHY J3	-0.27857	0.210	200	-1.325	0.9975
PHY J1 - AINS J3	-0.20823	0.234	178	-0.889	1.0000
PHY J1 - PHY J4	-0.17143	0.210	200	-0.815	1.0000
PHY J1 - AINS J4	0.06100	0.234	178	0.260	1.0000
PHY J1 - PHY J5	-0.25714	0.210	200	-1.223	0.9990
PHY J1 - AINS J5	-0.29284	0.234	178	-1.250	0.9987
PHY J1 - PHY J6	-0.50000	0.210	200	-2.378	0.6254
PHY J1 - AINS J6	-0.40054	0.234	178	-1.709	0.9624
PHY J1 - PHY J7	-0.35000	0.210	200	-1.664	0.9709
PHY J1 - AINS J7	-0.43131	0.234	178	-1.841	0.9287
AINS J1 - PHY J2	-0.06155	0.234	178	-0.263	1.0000
AINS J1 - AINS J2	-0.33077	0.218	200	-1.516	0.9886
AINS J1 - PHY J3	-0.34727	0.234	178	-1.482	0.9909
AINS J1 - AINS J3	-0.27692	0.218	200	-1.269	0.9985
AINS J1 - PHY J4	-0.24012	0.234	178	-1.025	0.9999
AINS J1 - AINS J4	-0.00769	0.218	200	-0.035	1.0000
AINS J1 - PHY J5	-0.32584	0.234	178	-1.391	0.9955
AINS J1 - AINS J5	-0.36154	0.218	200	-1.657	0.9722
AINS J1 - PHY J6	-0.56869	0.234	178	-2.427	0.5885
AINS J1 - AINS J6	-0.46923	0.218	200	-2.150	0.7831
AINS J1 - PHY J7	-0.41869	0.234	178	-1.787	0.9444
AINS J1 - AINS J7	-0.50000	0.218	200	-2.291	0.6886
PHY J2 - AINS J2	-0.26922	0.234	178	-1.149	0.9996
PHY J2 - PHY J3	-0.28571	0.210	200	-1.359	0.9966
PHY J2 - AINS J3	-0.21537	0.234	178	-0.919	1.0000
PHY J2 - PHY J4	-0.17857	0.210	200	-0.849	1.0000
PHY J2 - AINS J4	0.05386	0.234	178	0.230	1.0000
PHY J2 - PHY J5	-0.26429	0.210	200	-1.257	0.9987
PHY J2 - AINS J5	-0.29999	0.234	178	-1.280	0.9983
PHY J2 - PHY J6	-0.50714	0.210	200	-2.412	0.6000
PHY J2 - AINS J6	-0.40768	0.234	178	-1.740	0.9559

PHY J2 - PHY J7	-0.35714	0.210	200	-1.698	0.9649
PHY J2 - AINS J7	-0.43845	0.234	178	-1.871	0.9185
AINS J2 - PHY J3	-0.01650	0.234	178	-0.070	1.0000
AINS J2 - AINS J3	0.05385	0.218	200	0.247	1.0000
AINS J2 - PHY J4	0.09065	0.234	178	0.387	1.0000
AINS J2 - AINS J4	0.32308	0.218	200	1.480	0.9911
AINS J2 - PHY J5	0.00493	0.234	178	0.021	1.0000
AINS J2 - AINS J5	-0.03077	0.218	200	-0.141	1.0000
AINS J2 - PHY J6	-0.23792	0.234	178	-1.015	0.9999
AINS J2 - AINS J6	-0.13846	0.218	200	-0.634	1.0000
AINS J2 - PHY J7	-0.08792	0.234	178	-0.375	1.0000
AINS J2 - AINS J7	-0.16923	0.218	200	-0.775	1.0000
PHY J3 - AINS J3	0.07034	0.234	178	0.300	1.0000
PHY J3 - PHY J4	0.10714	0.210	200	0.509	1.0000
PHY J3 - AINS J4	0.33957	0.234	178	1.449	0.9929
PHY J3 - PHY J5	0.02143	0.210	200	0.102	1.0000
PHY J3 - AINS J5	-0.01427	0.234	178	-0.061	1.0000
PHY J3 - PHY J6	-0.22143	0.210	200	-1.053	0.9999
PHY J3 - AINS J6	-0.12197	0.234	178	-0.521	1.0000
PHY J3 - PHY J7	-0.07143	0.210	200	-0.340	1.0000
PHY J3 - AINS J7	-0.15273	0.234	178	-0.652	1.0000
AINS J3 - PHY J4	0.03680	0.234	178	0.157	1.0000
AINS J3 - AINS J4	0.26923	0.218	200	1.234	0.9989
AINS J3 - PHY J5	-0.04891	0.234	178	-0.209	1.0000
AINS J3 - AINS J5	-0.08462	0.218	200	-0.388	1.0000
AINS J3 - PHY J6	-0.29177	0.234	178	-1.245	0.9988
AINS J3 - AINS J6	-0.19231	0.218	200	-0.881	1.0000
AINS J3 - PHY J7	-0.14177	0.234	178	-0.605	1.0000
AINS J3 - AINS J7	-0.22308	0.218	200	-1.022	0.9999
PHY J4 - AINS J4	0.23243	0.234	178	0.992	0.9999
PHY J4 - PHY J5	-0.08571	0.210	200	-0.408	1.0000
PHY J4 - AINS J5	-0.12142	0.234	178	-0.518	1.0000
PHY J4 - PHY J6	-0.32857	0.210	200	-1.562	0.9844
PHY J4 - AINS J6	-0.22911	0.234	178	-0.978	0.9999
PHY J4 - PHY J7	-0.17857	0.210	200	-0.849	1.0000
PHY J4 - AINS J7	-0.25988	0.234	178	-1.109	0.9997
AINS J4 - PHY J5	-0.31814	0.234	178	-1.358	0.9966
AINS J4 - AINS J5	-0.35385	0.218	200	-1.621	0.9774
AINS J4 - PHY J6	-0.56100	0.234	178	-2.394	0.6131
AINS J4 - AINS J6	-0.46154	0.218	200	-2.115	0.8044
AINS J4 - PHY J7	-0.41100	0.234	178	-1.754	0.9527
AINS J4 - AINS J7	-0.49231	0.218	200	-2.256	0.7134
PHY J5 - AINS J5	-0.03570	0.234	178	-0.152	1.0000
PHY J5 - PHY J6	-0.24286	0.210	200	-1.155	0.9995
PHY J5 - AINS J6	-0.14339	0.234	178	-0.612	1.0000
PHY J5 - PHY J7	-0.09286	0.210	200	-0.442	1.0000
PHY J5 - AINS J7	-0.17416	0.234	178	-0.743	1.0000
AINS J5 - PHY J6	-0.20716	0.234	178	-0.884	1.0000
AINS J5 - AINS J6	-0.10769	0.218	200	-0.493	1.0000
AINS J5 - PHY J7	-0.05716	0.234	178	-0.244	1.0000
AINS J5 - AINS J7	-0.13846	0.218	200	-0.634	1.0000
PHY J6 - AINS J6	0.09946	0.234	178	0.424	1.0000
PHY J6 - PHY J7	0.15000	0.210	200	0.713	1.0000
PHY J6 - AINS J7	0.06869	0.234	178	0.293	1.0000
AINS J6 - PHY J7	0.05054	0.234	178	0.216	1.0000
AINS J6 - AINS J7	-0.03077	0.218	200	-0.141	1.0000
PHY J7 - AINS J7	-0.08131	0.234	178	-0.347	1.0000

Degrees-of-freedom method: kenward-roger

P value adjustment: tukey method for comparing a family of 18 estimates

Annexe 7 : Scripts encodés et résultats numériques et graphiques sur le logiciel R pour l'analyse statistique des effets du challenge inflammatoire mammaire sur les CCS lors des traites du matin et du soir.

```
# I. Création du modèle linéaire mixte

MLM_lait_ccs <- lmer(log10(cellules_traite_demi_journee) ~ statut_jour_traite
  + statut_jour_traite:traitement
  + (1 | serie/n_travail), data = jeu_MLM_CCS)
summary(MLM_lait_ccs)
confint(MLM_lait_ccs)
summary(MLM_lait_ccs)$varcor
plot_model(MLM_lait_ccs)
```

```
> summary(MLM_lait_CCS)Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method
['lmerModLmerTest']
Formula: log10(cellules_traite_demi_journee) ~ statut_jour_traite +
statut_jour_traite:traitement + (1 | serie/n_travail)
Data: jeu_MLM_CCS

REML criterion at convergence: 190.9

Scaled residuals:
   Min       1Q   Median       3Q      Max
-3.3841 -0.4732 -0.0431  0.5643  2.7143

Random effects:
 Groups             Name                Variance Std.Dev.
n_travail:serie (Intercept) 5.086e-02 2.255e-01
serie            (Intercept) 2.482e-11 4.982e-06
Residual                            8.451e-02 2.907e-01
Number of obs: 267, groups: n_travail:serie, 27; serie, 3

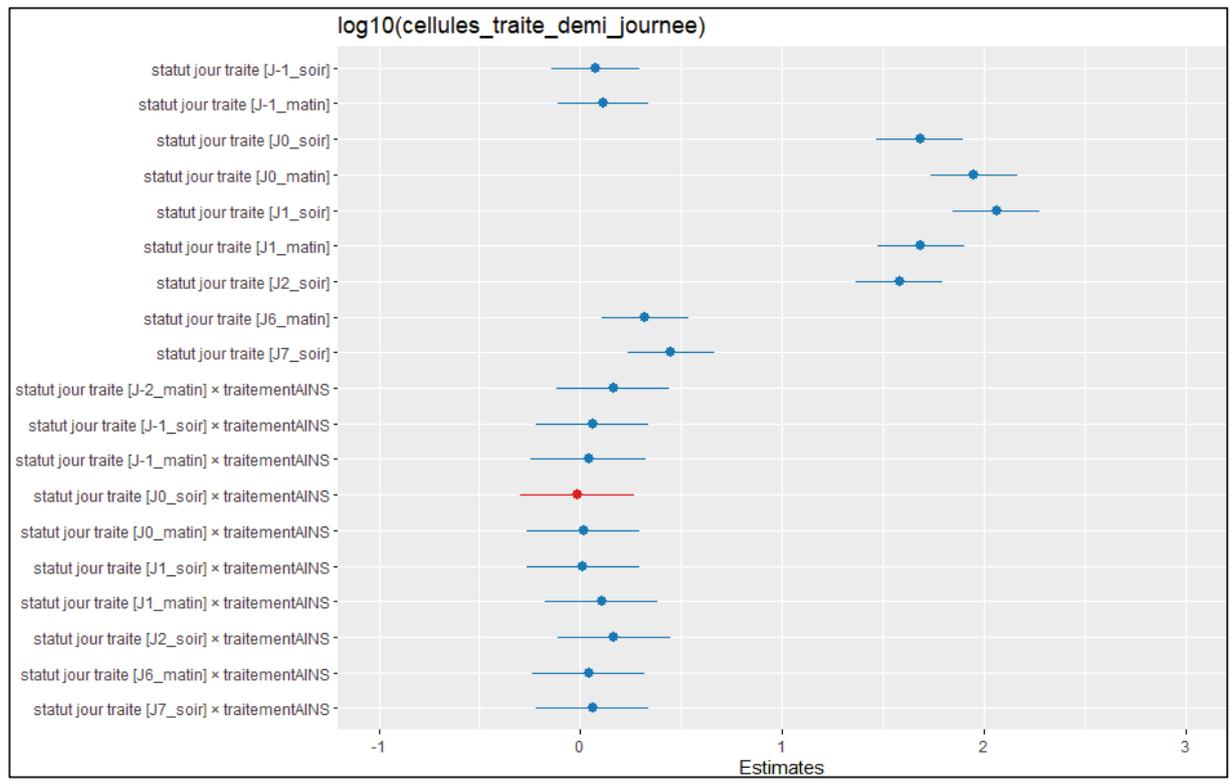
Fixed effects:
              Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
(Intercept)    4.75968    0.09833 109.46850  48.403 < 2e-16 ***
statut_jour_traiteJ-1_soir
statut_jour_traiteJ-1_matin
statut_jour_traiteJ0_soir
statut_jour_traiteJ0_matin
statut_jour_traiteJ1_soir
statut_jour_traiteJ1_matin
statut_jour_traiteJ2_soir
statut_jour_traiteJ6_matin
statut_jour_traiteJ7_soir
statut_jour_traiteJ-2_matin:traitementAINS
statut_jour_traiteJ-1_soir:traitementAINS
statut_jour_traiteJ-1_matin:traitementAINS
statut_jour_traiteJ0_soir:traitementAINS
statut_jour_traiteJ0_matin:traitementAINS
statut_jour_traiteJ1_soir:traitementAINS
statut_jour_traiteJ1_matin:traitementAINS
statut_jour_traiteJ2_soir:traitementAINS
statut_jour_traiteJ6_matin:traitementAINS
statut_jour_traiteJ7_soir:traitementAINS
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

```

> confint(MLM_lait_CCS)
Computing profile confidence intervals
...
2.5 % 97.5 %
.sig01 0.1603181 0.3015379
.sig02 0.0000000 0.1338295
.sigma 0.2563279 0.3066035
(Intercept) 4.5722841 4.9472167
statut_jour_traiteJ-1_soir -0.1344417 0.2814653
statut_jour_traiteJ-1_matin -0.1044245 0.3300281
statut_jour_traiteJ0_soir 1.4747022 1.8906092
statut_jour_traiteJ0_matin 1.7417749 2.1576819
statut_jour_traiteJ1_soir 1.8526691 2.2685761
statut_jour_traiteJ1_matin 1.4798135 1.8957205
statut_jour_traiteJ2_soir 1.3724076 1.7883146
statut_jour_traiteJ6_matin 0.1128995 0.5288065
statut_jour_traiteJ7_soir 0.2413848 0.6572918
statut_jour_traiteJ-2_matin:traitementAINS -0.1062520 0.4326307
statut_jour_traiteJ-1_soir:traitementAINS -0.2104175 0.3284652
statut_jour_traiteJ-1_matin:traitementAINS -0.2364180 0.3166959
statut_jour_traiteJ0_soir:traitementAINS -0.2903847 0.2562401
statut_jour_traiteJ0_matin:traitementAINS -0.2540538 0.2848289
statut_jour_traiteJ1_soir:traitementAINS -0.2579669 0.2809158
statut_jour_traiteJ1_matin:traitementAINS -0.1639657 0.3749170
statut_jour_traiteJ2_soir:traitementAINS -0.1042740 0.4346087
statut_jour_traiteJ6_matin:traitementAINS -0.2294157 0.3094670
statut_jour_traiteJ7_soir:traitementAINS -0.2102943 0.3285884

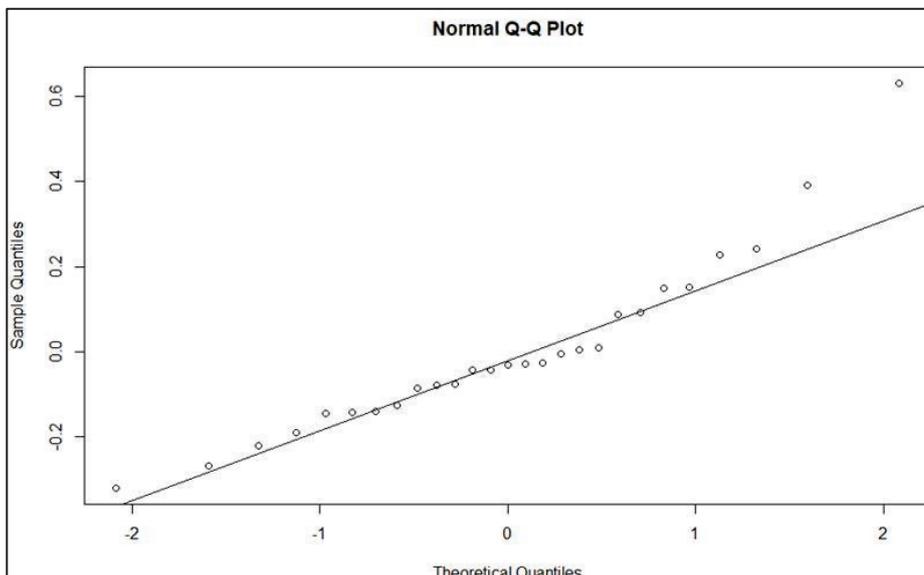
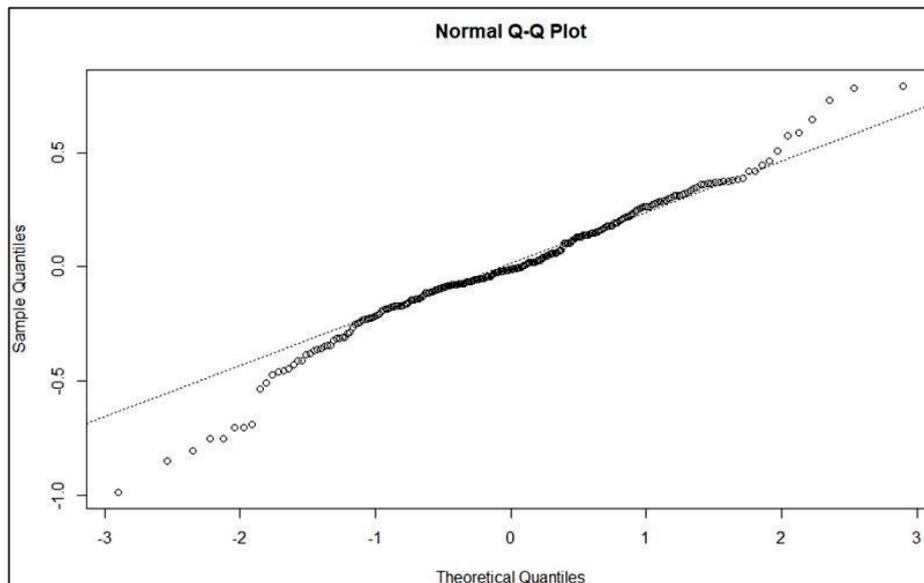
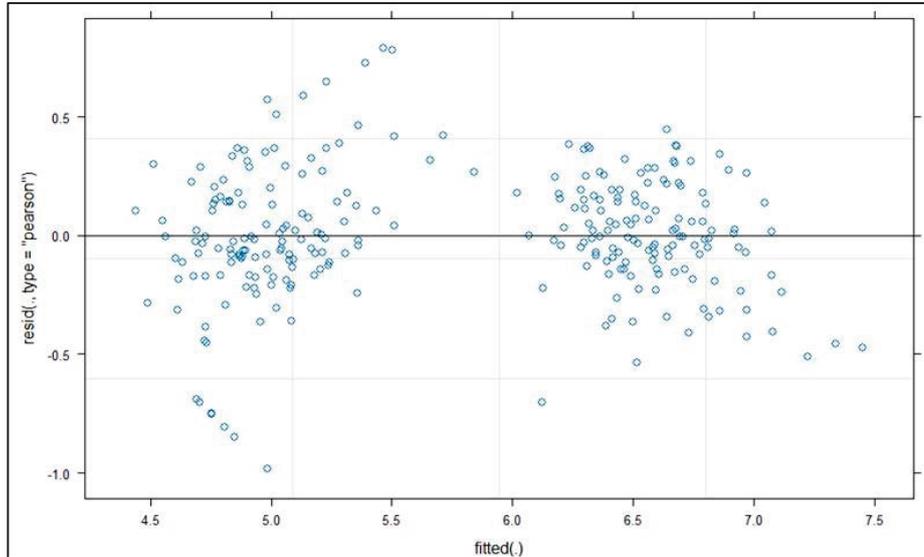
> summary(MLM_lait_CCS)$varcor
Groups Name Std.Dev.
n_travail:serie (Intercept) 2.2553e-01
serie (Intercept) 4.9823e-06
Residual 2.9070e-01

```



II. Représentations graphiques des résidus

```
plot(MLM_lait_CCS)  
qqline(residuals(MLM_lait_CCS),lty=3)  
qqline(ranef(MLM_lait_CCS)$n_travail[,1])
```



III. Emmeans (moyenne ajustée)

```
em_CCS <- emmeans(MLM_lait_CCS, ~statut_jour_traite:traitement)
em_CCS
```

```
> em_CCS traitement statut_jour_traite
emmean      SE    df lower.CL upper.CL
PHY      J-2_matin      4.76 0.0986 33.4      4.56      4.96
AINS     J-2_matin      4.92 0.1023 37.5      4.72      5.13
PHY      J-1_soir       4.83 0.0986 33.4      4.63      5.03
AINS     J-1_soir       4.89 0.1023 37.5      4.68      5.10
PHY      J-1_matin      4.87 0.1041 40.4      4.66      5.08
AINS     J-1_matin      4.91 0.1023 37.5      4.71      5.12
PHY      J0_soir        6.44 0.0986 33.4      6.24      6.64
AINS     J0_soir        6.42 0.1053 41.3      6.21      6.64
PHY      J0_matin      6.71 0.0986 33.4      6.51      6.91
AINS     J0_matin      6.72 0.1023 37.5      6.52      6.93
PHY      J1_soir        6.82 0.0986 33.4      6.62      7.02
AINS     J1_soir        6.83 0.1023 37.5      6.62      7.04
PHY      J1_matin      6.45 0.0986 33.4      6.25      6.65
AINS     J1_matin      6.55 0.1023 37.5      6.35      6.76
PHY      J2_soir        6.34 0.0986 33.4      6.14      6.54
AINS     J2_soir        6.51 0.1023 37.5      6.30      6.71
PHY      J6_matin      5.08 0.0986 33.4      4.88      5.28
AINS     J6_matin      5.12 0.1023 37.5      4.91      5.33
PHY      J7_soir        5.21 0.0986 33.4      5.01      5.41
AINS     J7_soir        5.27 0.1023 37.5      5.06      5.48
```

Degrees-of-freedom method: kenward-roger
Results are given on the log₁₀ (not the response) scale.
Confidence level used: 0.95

IV. Moyennes marginales estimées

```
contrast_CCS <- contrast(em_CCS, method = "pairwise")
contrast_CCS
```

```
> contrast_CCS <- contrast(em_CCS, method = "pairwise")> contrast_CCS
contrast      estimate      SE    df t.ratio p.value
(PHY J-2_matin) - (AINS J-2_matin) -0.16319 0.142 103 -1.150 0.9998
(PHY J-2_matin) - (PHY J-1_soir) -0.07351 0.110 222 -0.669 1.0000
(PHY J-2_matin) - (AINS J-1_soir) -0.13254 0.142 103 -0.934 1.0000
(PHY J-2_matin) - (PHY J-1_matin) -0.11277 0.115 223 -0.982 1.0000
(PHY J-2_matin) - (AINS J-1_matin) -0.15278 0.142 103 -1.077 0.9999
(PHY J-2_matin) - PHY J0_soir -1.68266 0.110 222 -15.314 <.0001
(PHY J-2_matin) - AINS J0_soir -1.66526 0.144 107 -11.567 <.0001
(PHY J-2_matin) - PHY J0_matin -1.94973 0.110 222 -17.745 <.0001
(PHY J-2_matin) - AINS J0_matin -1.96512 0.142 103 -13.848 <.0001
(PHY J-2_matin) - PHY J1_soir -2.06062 0.110 222 -18.754 <.0001
(PHY J-2_matin) - AINS J1_soir -2.07210 0.142 103 -14.602 <.0001
(PHY J-2_matin) - PHY J1_matin -1.68777 0.110 222 -15.361 <.0001
(PHY J-2_matin) - AINS J1_matin -1.79324 0.142 103 -12.637 <.0001
(PHY J-2_matin) - PHY J2_soir -1.58036 0.110 222 -14.383 <.0001
(PHY J-2_matin) - AINS J2_soir -1.74553 0.142 103 -12.301 <.0001
(PHY J-2_matin) - PHY J6_matin -0.32085 0.110 222 -2.920 0.2865
(PHY J-2_matin) - AINS J6_matin -0.36088 0.142 103 -2.543 0.5546
(PHY J-2_matin) - PHY J7_soir -0.44934 0.110 222 -4.089 0.0090
(PHY J-2_matin) - AINS J7_soir -0.50849 0.142 103 -3.583 0.0587
(AINS J-2_matin) - (PHY J-1_soir) 0.08968 0.142 103 0.632 1.0000
(AINS J-2_matin) - (AINS J-1_soir) 0.03065 0.114 222 0.269 1.0000
(AINS J-2_matin) - (PHY J-1_matin) 0.05042 0.146 110 0.346 1.0000
```

(AINS J-2_matin) - (AINS J-1_matin)	0.01041	0.114	222	0.091	1.0000
(AINS J-2_matin) - PHY J0_soir	-1.51947	0.142	103	-10.708	<.0001
(AINS J-2_matin) - AINS J0_soir	-1.50207	0.117	222	-12.882	<.0001
(AINS J-2_matin) - PHY J0_matin	-1.78654	0.142	103	-12.590	<.0001
(AINS J-2_matin) - AINS J0_matin	-1.80193	0.114	222	-15.803	<.0001
(AINS J-2_matin) - PHY J1_soir	-1.89743	0.142	103	-13.371	<.0001
(AINS J-2_matin) - AINS J1_soir	-1.90891	0.114	222	-16.741	<.0001
(AINS J-2_matin) - PHY J1_matin	-1.52458	0.142	103	-10.744	<.0001
(AINS J-2_matin) - AINS J1_matin	-1.63005	0.114	222	-14.296	<.0001
(AINS J-2_matin) - PHY J2_soir	-1.41717	0.142	103	-9.987	<.0001
(AINS J-2_matin) - AINS J2_soir	-1.58234	0.114	222	-13.877	<.0001
(AINS J-2_matin) - PHY J6_matin	-0.15766	0.142	103	-1.111	0.9999
(AINS J-2_matin) - AINS J6_matin	-0.19769	0.114	222	-1.734	0.9726
(AINS J-2_matin) - PHY J7_soir	-0.28615	0.142	103	-2.017	0.8881
(AINS J-2_matin) - AINS J7_soir	-0.34530	0.114	222	-3.028	0.2265
(PHY J-1_soir) - (AINS J-1_soir)	-0.05902	0.142	103	-0.416	1.0000
(PHY J-1_soir) - (PHY J-1_matin)	-0.03925	0.115	223	-0.342	1.0000
(PHY J-1_soir) - (AINS J-1_matin)	-0.07927	0.142	103	-0.559	1.0000
(PHY J-1_soir) - PHY J0_soir	-1.60914	0.110	222	-14.645	<.0001
(PHY J-1_soir) - AINS J0_soir	-1.59175	0.144	107	-11.056	<.0001
(PHY J-1_soir) - PHY J0_matin	-1.87622	0.110	222	-17.076	<.0001
(PHY J-1_soir) - AINS J0_matin	-1.89160	0.142	103	-13.330	<.0001
(PHY J-1_soir) - PHY J1_soir	-1.98711	0.110	222	-18.085	<.0001
(PHY J-1_soir) - AINS J1_soir	-1.99859	0.142	103	-14.084	<.0001
(PHY J-1_soir) - PHY J1_matin	-1.61426	0.110	222	-14.692	<.0001
(PHY J-1_soir) - AINS J1_matin	-1.71973	0.142	103	-12.119	<.0001
(PHY J-1_soir) - PHY J2_soir	-1.50685	0.110	222	-13.714	<.0001
(PHY J-1_soir) - AINS J2_soir	-1.67202	0.142	103	-11.783	<.0001
(PHY J-1_soir) - PHY J6_matin	-0.24734	0.110	222	-2.251	0.7652
(PHY J-1_soir) - AINS J6_matin	-0.28737	0.142	103	-2.025	0.8844
(PHY J-1_soir) - PHY J7_soir	-0.37583	0.110	222	-3.420	0.0824
(PHY J-1_soir) - AINS J7_soir	-0.43497	0.142	103	-3.065	0.2192
(AINS J-1_soir) - (PHY J-1_matin)	0.01977	0.146	110	0.136	1.0000
(AINS J-1_soir) - (AINS J-1_matin)	-0.02024	0.114	222	-0.178	1.0000
(AINS J-1_soir) - PHY J0_soir	-1.55012	0.142	103	-10.924	<.0001
(AINS J-1_soir) - AINS J0_soir	-1.53273	0.117	222	-13.144	<.0001
(AINS J-1_soir) - PHY J0_matin	-1.81719	0.142	103	-12.806	<.0001
(AINS J-1_soir) - AINS J0_matin	-1.83258	0.114	222	-16.072	<.0001
(AINS J-1_soir) - PHY J1_soir	-1.92809	0.142	103	-13.587	<.0001
(AINS J-1_soir) - AINS J1_soir	-1.93956	0.114	222	-17.010	<.0001
(AINS J-1_soir) - PHY J1_matin	-1.55523	0.142	103	-10.960	<.0001
(AINS J-1_soir) - AINS J1_matin	-1.66071	0.114	222	-14.565	<.0001
(AINS J-1_soir) - PHY J2_soir	-1.44783	0.142	103	-10.203	<.0001
(AINS J-1_soir) - AINS J2_soir	-1.61299	0.114	222	-14.146	<.0001
(AINS J-1_soir) - PHY J6_matin	-0.18832	0.142	103	-1.327	0.9986
(AINS J-1_soir) - AINS J6_matin	-0.22834	0.114	222	-2.003	0.8982
(AINS J-1_soir) - PHY J7_soir	-0.31680	0.142	103	-2.233	0.7736
(AINS J-1_soir) - AINS J7_soir	-0.37595	0.114	222	-3.297	0.1161
(PHY J-1_matin) - (AINS J-1_matin)	-0.04001	0.146	110	-0.275	1.0000
(PHY J-1_matin) - PHY J0_soir	-1.56989	0.115	223	-13.675	<.0001
(PHY J-1_matin) - AINS J0_soir	-1.55249	0.148	115	-10.510	<.0001
(PHY J-1_matin) - PHY J0_matin	-1.83696	0.115	223	-16.002	<.0001
(PHY J-1_matin) - AINS J0_matin	-1.85235	0.146	110	-12.712	<.0001
(PHY J-1_matin) - PHY J1_soir	-1.94786	0.115	223	-16.968	<.0001
(PHY J-1_matin) - AINS J1_soir	-1.95933	0.146	110	-13.447	<.0001
(PHY J-1_matin) - PHY J1_matin	-1.57500	0.115	223	-13.720	<.0001
(PHY J-1_matin) - AINS J1_matin	-1.68048	0.146	110	-11.533	<.0001
(PHY J-1_matin) - PHY J2_soir	-1.46760	0.115	223	-12.784	<.0001
(PHY J-1_matin) - AINS J2_soir	-1.63276	0.146	110	-11.205	<.0001
(PHY J-1_matin) - PHY J6_matin	-0.20809	0.115	223	-1.813	0.9576
(PHY J-1_matin) - AINS J6_matin	-0.24811	0.146	110	-1.703	0.9753
(PHY J-1_matin) - PHY J7_soir	-0.33657	0.115	223	-2.932	0.2795
(PHY J-1_matin) - AINS J7_soir	-0.39572	0.146	110	-2.716	0.4281
(AINS J-1_matin) - PHY J0_soir	-1.52988	0.142	103	-10.781	<.0001
(AINS J-1_matin) - AINS J0_soir	-1.51248	0.117	222	-12.971	<.0001
(AINS J-1_matin) - PHY J0_matin	-1.79695	0.142	103	-12.663	<.0001
(AINS J-1_matin) - AINS J0_matin	-1.81234	0.114	222	-15.894	<.0001
(AINS J-1_matin) - PHY J1_soir	-1.90784	0.142	103	-13.445	<.0001
(AINS J-1_matin) - AINS J1_soir	-1.91932	0.114	222	-16.833	<.0001

(AINS J-1_matin) - PHY J1_matin	-1.53499	0.142	103	-10.817	<.0001
(AINS J-1_matin) - AINS J1_matin	-1.64046	0.114	222	-14.387	<.0001
(AINS J-1_matin) - PHY J2_soir	-1.42758	0.142	103	-10.060	<.0001
(AINS J-1_matin) - AINS J2_soir	-1.59275	0.114	222	-13.969	<.0001
(AINS J-1_matin) - PHY J6_matin	-0.16807	0.142	103	-1.184	0.9997
(AINS J-1_matin) - AINS J6_matin	-0.20810	0.114	222	-1.825	0.9547
(AINS J-1_matin) - PHY J7_soir	-0.29656	0.142	103	-2.090	0.8541
(AINS J-1_matin) - AINS J7_soir	-0.35570	0.114	222	-3.120	0.1829
PHY J0_soir - AINS J0_soir	0.01739	0.144	107	0.121	1.0000
PHY J0_soir - PHY J0_matin	-0.26707	0.110	222	-2.431	0.6379
PHY J0_soir - AINS J0_matin	-0.28246	0.142	103	-1.991	0.8988
PHY J0_soir - PHY J1_soir	-0.37797	0.110	222	-3.440	0.0779
PHY J0_soir - AINS J1_soir	-0.38944	0.142	103	-2.744	0.4090
PHY J0_soir - PHY J1_matin	-0.00511	0.110	222	-0.047	1.0000
PHY J0_soir - AINS J1_matin	-0.11059	0.142	103	-0.779	1.0000
PHY J0_soir - PHY J2_soir	0.10229	0.110	222	0.931	1.0000
PHY J0_soir - AINS J2_soir	-0.06287	0.142	103	-0.443	1.0000
PHY J0_soir - PHY J6_matin	1.36180	0.110	222	12.394	<.0001
PHY J0_soir - AINS J6_matin	1.32178	0.142	103	9.315	<.0001
PHY J0_soir - PHY J7_soir	1.23332	0.110	222	11.225	<.0001
PHY J0_soir - AINS J7_soir	1.17417	0.142	103	8.274	<.0001
AINS J0_soir - PHY J0_matin	-0.28447	0.144	107	-1.976	0.9048
AINS J0_soir - AINS J0_matin	-0.29985	0.117	222	-2.572	0.5303
AINS J0_soir - PHY J1_soir	-0.39536	0.144	107	-2.746	0.4072
AINS J0_soir - AINS J1_soir	-0.40684	0.117	222	-3.489	0.0674
AINS J0_soir - PHY J1_matin	-0.02251	0.144	107	-0.156	1.0000
AINS J0_soir - AINS J1_matin	-0.12798	0.117	222	-1.098	0.9999
AINS J0_soir - PHY J2_soir	0.08490	0.144	107	0.590	1.0000
AINS J0_soir - AINS J2_soir	-0.08027	0.117	222	-0.688	1.0000
AINS J0_soir - PHY J6_matin	1.34441	0.144	107	9.338	<.0001
AINS J0_soir - AINS J6_matin	1.30438	0.117	222	11.186	<.0001
AINS J0_soir - PHY J7_soir	1.21592	0.144	107	8.446	<.0001
AINS J0_soir - AINS J7_soir	1.15678	0.117	222	9.920	<.0001
PHY J0_matin - AINS J0_matin	-0.01539	0.142	103	-0.108	1.0000
PHY J0_matin - PHY J1_soir	-0.11089	0.110	222	-1.009	1.0000
PHY J0_matin - AINS J1_soir	-0.12237	0.142	103	-0.862	1.0000
PHY J0_matin - PHY J1_matin	0.26196	0.110	222	2.384	0.6725
PHY J0_matin - AINS J1_matin	0.15649	0.142	103	1.103	0.9999
PHY J0_matin - PHY J2_soir	0.36937	0.110	222	3.362	0.0973
PHY J0_matin - AINS J2_soir	0.20420	0.142	103	1.439	0.9961
PHY J0_matin - PHY J6_matin	1.62888	0.110	222	14.825	<.0001
PHY J0_matin - AINS J6_matin	1.58885	0.142	103	11.197	<.0001
PHY J0_matin - PHY J7_soir	1.50039	0.110	222	13.655	<.0001
PHY J0_matin - AINS J7_soir	1.44124	0.142	103	10.157	<.0001
AINS J0_matin - PHY J1_soir	-0.09551	0.142	103	-0.673	1.0000
AINS J0_matin - AINS J1_soir	-0.10698	0.114	222	-0.938	1.0000
AINS J0_matin - PHY J1_matin	0.27735	0.142	103	1.954	0.9125
AINS J0_matin - AINS J1_matin	0.17187	0.114	222	1.507	0.9941
AINS J0_matin - PHY J2_soir	0.38475	0.142	103	2.711	0.4320
AINS J0_matin - AINS J2_soir	0.21959	0.114	222	1.926	0.9265
AINS J0_matin - PHY J6_matin	1.64426	0.142	103	11.587	<.0001
AINS J0_matin - AINS J6_matin	1.60424	0.114	222	14.069	<.0001
AINS J0_matin - PHY J7_soir	1.51578	0.142	103	10.682	<.0001
AINS J0_matin - AINS J7_soir	1.45663	0.114	222	12.775	<.0001
PHY J1_soir - AINS J1_soir	-0.01147	0.142	103	-0.081	1.0000
PHY J1_soir - PHY J1_matin	0.37286	0.110	222	3.393	0.0890
PHY J1_soir - AINS J1_matin	0.26738	0.142	103	1.884	0.9357
PHY J1_soir - PHY J2_soir	0.48026	0.110	222	4.371	0.0030
PHY J1_soir - AINS J2_soir	0.31509	0.142	103	2.220	0.7811
PHY J1_soir - PHY J6_matin	1.73977	0.110	222	15.834	<.0001
PHY J1_soir - AINS J6_matin	1.69974	0.142	103	11.978	<.0001
PHY J1_soir - PHY J7_soir	1.61128	0.110	222	14.665	<.0001
PHY J1_soir - AINS J7_soir	1.55214	0.142	103	10.938	<.0001
AINS J1_soir - PHY J1_matin	0.38433	0.142	103	2.708	0.4341
AINS J1_soir - AINS J1_matin	0.27885	0.114	222	2.446	0.6266
AINS J1_soir - PHY J2_soir	0.49174	0.142	103	3.465	0.0816
AINS J1_soir - AINS J2_soir	0.32657	0.114	222	2.864	0.3211
AINS J1_soir - PHY J6_matin	1.75124	0.142	103	12.341	<.0001
AINS J1_soir - AINS J6_matin	1.71122	0.114	222	15.008	<.0001

AINS J1_soir - PHY J7_soir	1.62276	0.142	103	11.436	<.0001
AINS J1_soir - AINS J7_soir	1.56361	0.114	222	13.713	<.0001
PHY J1_matin - AINS J1_matin	-0.10548	0.142	103	-0.743	1.0000
PHY J1_matin - PHY J2_soir	0.10741	0.110	222	0.978	1.0000
PHY J1_matin - AINS J2_soir	-0.05776	0.142	103	-0.407	1.0000
PHY J1_matin - PHY J6_matin	1.36691	0.110	222	12.441	<.0001
PHY J1_matin - AINS J6_matin	1.32689	0.142	103	9.351	<.0001
PHY J1_matin - PHY J7_soir	1.23843	0.110	222	11.271	<.0001
PHY J1_matin - AINS J7_soir	1.17928	0.142	103	8.310	<.0001
AINS J1_matin - PHY J2_soir	0.21288	0.142	103	1.500	0.9937
AINS J1_matin - AINS J2_soir	0.04771	0.114	222	0.418	1.0000
AINS J1_matin - PHY J6_matin	1.47239	0.142	103	10.376	<.0001
AINS J1_matin - AINS J6_matin	1.43236	0.114	222	12.562	<.0001
AINS J1_matin - PHY J7_soir	1.34390	0.142	103	9.471	<.0001
AINS J1_soir - AINS J7_soir	1.28476	0.114	222	11.267	<.0001
PHY J2_soir - AINS J2_soir	-0.16517	0.142	103	-1.164	0.9998
PHY J2_soir - PHY J6_matin	1.25951	0.110	222	11.463	<.0001
PHY J2_soir - AINS J6_matin	1.21948	0.142	103	8.594	<.0001
PHY J2_soir - PHY J7_soir	1.13102	0.110	222	10.294	<.0001
PHY J2_soir - AINS J7_soir	1.07188	0.142	103	7.554	<.0001
AINS J2_soir - PHY J6_matin	1.42468	0.142	103	10.040	<.0001
AINS J2_soir - AINS J6_matin	1.38465	0.114	222	12.144	<.0001
AINS J2_soir - PHY J7_soir	1.29619	0.142	103	9.134	<.0001
AINS J2_soir - AINS J7_soir	1.23704	0.114	222	10.849	<.0001
PHY J6_matin - AINS J6_matin	-0.04003	0.142	103	-0.282	1.0000
PHY J6_matin - PHY J7_soir	-0.12849	0.110	222	-1.169	0.9998
PHY J6_matin - AINS J7_soir	-0.18763	0.142	103	-1.322	0.9987
AINS J6_matin - PHY J7_soir	-0.08846	0.142	103	-0.623	1.0000
AINS J6_matin - AINS J7_soir	-0.14761	0.114	222	-1.295	0.9992
PHY J7_soir - AINS J7_soir	-0.05915	0.142	103	-0.417	1.0000

Degrees-of-freedom method: kenward-roger

Results are given on the log10 (not the response) scale.

P value adjustment: tukey method for comparing a family of 20 estimates

Annexe 8 : résultats des modèles linéaires mixtes des variables explicatives de production laitière (quantité de lait produite le matin et le soir, CCS).

Effets fixes et effets aléatoires	Quantité lait MATIN				Quantité lait SOIR			
	Estimés ± Standard Error	Intervalle de Confiance : [2,5%;97,5%]	t-value	p-value	Estimés ± Standard Error	Intervalle de Confiance : [2,5%;97,5%]	t-value	p-value
Effets fixes :								
Intercept (J-1, PHY)	-0,33 ± 0,27	[-0,87;0,21]	-1,24	0,27	-0,18 ± 0,26	[-0,71;0,36]	-0,68	0,53
J0	-2,64 ± 0,23	[-3,07;-2,20]	-11,46	< 0,001	-0,21 ± 0,21	[-0,61;0,19]	-0,99	0,33
J1	-0,16 ± 0,23	[-0,60;-0,27]	-0,71	0,48	-0,31 ± 0,21	[-0,70;0,09]	-1,46	0,15
J2	0,06 ± 0,23	[-0,37;0,05]	0,28	0,78	-0,31 ± 0,21	[-0,71;0,08]	-1,50	0,14
J3	0,21 ± 0,23	[-0,23;0,64]	0,90	0,37	-0,03 ± 0,21	[-0,43;0,37]	-0,14	0,89
J4	0,31 ± 0,23	[-0,13;0,74]	1,34	0,18	0,14 ± 0,21	[-0,53;0,26]	-0,65	0,52
J5	0,05 ± 0,23	[-0,39;0,49]	0,22	0,82	0,05 ± 0,21	[-0,45;0,35]	-0,24	0,81
J6	-0,22 ± 0,23	[-0,66;0,21]	-0,96	0,34	0,19 ± 0,21	[-0,21;0,59]	0,92	0,36
J7	-0,12 ± 0,23	[-0,31;0,56]	0,53	0,60	0,01 ± 0,21	[-0,35;0,44]	0,20	0,84
J-1xAINS	0,09 ± 0,26	[-0,41;0,59]	0,34	0,74	-0,19 ± 0,23	[-0,64;0,26]	-0,82	0,42
J0xAINS	0,91 ± 0,26	[-0,41;0,59]	3,47	< 0,001	-0,11 ± 0,23	[-0,56;0,33]	-0,49	0,63
J1xAINS	-0,36 ± 0,26	[-0,86;0,14]	-1,38	0,17	-0,07 ± 0,23	[-0,51;0,38]	-0,29	0,77
J2xAINS	-0,08 ± 0,26	[-0,57;0,43]	-0,29	0,77	0,27 ± 0,23	[-0,17;0,72]	1,15	0,25
J3xAINS	0,47 ± 0,26	[-0,03;0,97]	1,78	0,08	-0,07 ± 0,23	[-0,52;0,38]	-0,30	0,76
J4xAINS	0,56 ± 0,26	[0,06;1,06]	2,13	0,03	-0,23 ± 0,23	[-0,68;0,21]	-0,99	0,32
J5xAINS	0,05 ± 0,26	[-0,44;0,56]	0,21	0,84	0,04 ± 0,23	[-0,41;0,48]	0,15	0,88
J6xAINS	0,33 ± 0,26	[-0,17;0,83]	1,27	0,21	-0,10 ± 0,23	[-0,54;0,35]	-0,43	0,67
J7xAINS	0,09 ± 0,26	[-0,41;0,59]	0,35	0,73	0,08 ± 0,23	[-0,36;0,53]	0,35	0,73
Effets aléatoires :								
	Variance ± Standard Deviation							
Vache(série)	0,09 ± 0,30							
Série	0,12 ± 0,34							
Residus	0,37 ± 0,61							

Effets fixes et effets aléatoires	CCS			
	Estimés ± Standard Error	Intervalle de Confiance : [2,5%;97,5%]	t-value	p-value
Effets fixes :				
Intercept (J-2_matin, PHY)	4,76 ± 0,10	[4,57;4,95]	48,40	<0,001
J-1_soir	0,07 ± 0,11	[-0,13;0,28]	0,67	0,50
J-1_matin	0,11 ± 0,12	[-0,10;0,33]	0,98	0,33
J0_soir	1,68 ± 0,11	[1,47;1,89]	15,31	<0,001
J0_matin	1,95 ± 0,11	[1,74;2,16]	17,75	<0,001
J1_soir	2,06 ± 0,11	[1,85;2,27]	18,75	<0,001
J1_matin	1,69 ± 0,11	[1,48;1,90]	15,36	<0,001
J2_soir	1,58 ± 0,11	[1,37;1,79]	14,10	<0,001
J6_matin	0,32 ± 0,11	[0,11;0,53]	2,86	<0,01
J7_soir	0,45 ± 0,11	[0,24;0,66]	4,01	<0,001
J-2_matinxAINS	0,16 ± 0,14	[-0,11;0,43]	1,06	0,29
J-1_soirxAINS	0,06 ± 0,14	[-0,21;0,33]	0,39	0,70
J-1_matinxAINS	0,04 ± 0,15	[-0,24;0,32]	0,28	0,78
J0_soirxAINS	-0,02 ± 0,14	[-0,29;0,26]	-0,05	0,96
J0_matinxAINS	0,02 ± 0,14	[-0,25;0,28]	0,10	0,92
J1_soirxAINS	0,01 ± 0,14	[-0,26;0,28]	0,08	0,94
J1_matinxAINS	0,01 ± 0,14	[-0,16;0,37]	0,74	0,46
J2_soirxAINS	0,17 ± 0,14	[-0,10;0,43]	1,08	0,25
J6_matinxAINS	0,04 ± 0,14	[-0,23;0,31]	0,26	0,78
J7_soirxAINS	0,06 ± 0,14	[-0,21;0,33]	0,39	0,68
Effets aléatoires :				
	Variance ± Standard Deviation			
Vache(série)	0,05 ± 0,23			
Série	0,00 ± 0,00			
Residus	0,08 ± 0,30			

Annexe 9 : Scripts encodés des tests non paramétriques de Friedman et tableau résumant les résultats des tests non paramétriques de Friedman pour l'analyse statistique des variables d'activités et de postures journalières sur le logiciel R.

```
friedman.test(ingestion_jour ~ statut_jour | n_travail, data = fjs_sans_doublon_PHY)
friedman.test(rumination_jour ~ statut_jour | n_travail, data = fjs_sans_doublon_PHY)
friedman.test(rest_jour ~ statut_jour | n_travail, data = fjs_sans_doublon_PHY)
friedman.test(standing_up_jour ~ statut_jour | n_travail, data = fjs_sans_doublon_PHY)

friedman.test(ingestion_jour ~ statut_jour | n_travail, data = fjs_sans_doublon_AINS)
friedman.test(rumination_jour ~ statut_jour | n_travail, data = fjs_sans_doublon_AINS)
friedman.test(rest_jour ~ statut_jour | n_travail, data = fjs_sans_doublon_AINS)
friedman.test(standing_up_jour ~ statut_jour | n_travail, data = fjs_sans_doublon_AINS)
```

Variables à expliquer	Valeurs de p-value	
	Vaches PHY	Vaches AINS
Ingestion journalière	< 0,01	0,28
Rumination journalière	0,21	0,04
Sans activité journalier	0,02	0,13
Debout journalier	0,41	0,72

Annexe 10 : Scripts encodés (en bleu foncé) et résultats (en noir) des tests de Wilcoxon des données appariées par comparaisons multiples deux à deux pour l'analyse statistique des variables journalières d'ingestion (1.), de rumination (2.), sans activité (3.), de posture debout (4.) sur le logiciel R.

1. Variable INGESTION JOURNALIÈRE PHY

```
> wilcoxon_ingestion_jour_temps_PHY <- fjs_sans_doublon_PHY
%>% pairwise_wilcox_test(ingestion_jour ~ statut_jour, paired = TRUE,
p.adjust.method = "bonferroni")
> print(wilcoxon_ingestion_jour_temps_PHY, n = 10000)
```

.y.	group1	group2	n1	n2	statistic	p	p.adj	p.adj.signif
ingestion_jour	J-1	J-2	10	10	24 0.77 1	ns		2
ingestion_jour	J-1	J-3	10	10	15.5 0.241 1	ns		3
ingestion_jour	J-1	J-4	10	10	23.5 0.721 1	ns		4
ingestion_jour	J-1	J-5	10	10	7.5 0.086 1	ns		5
ingestion_jour	J-1	J0	10	10	39 0.275 1	ns		6
ingestion_jour	J-1	J1	10	10	26 0.919 1	ns		7
ingestion_jour	J-1	J2	10	10	4 0.033 1	ns		8
ingestion_jour	J-1	J3	10	10	12 0.131 1	ns		9
ingestion_jour	J-1	J4	10	10	18.5 0.386 1	ns		10
ingestion_jour	J-1	J5	10	10	12 0.131 1	ns		11
ingestion_jour	J-1	J6	10	10	25.5 0.878 1	ns		12
ingestion_jour	J-1	J7	10	10	5 0.025 1	ns		13
ingestion_jour	J-2	J-3	10	10	23 0.683 1	ns		14
ingestion_jour	J-2	J-4	10	10	27.5 1 1	ns		15
ingestion_jour	J-2	J-5	10	10	14 0.185 1	ns		16
ingestion_jour	J-2	J0	10	10	32.5 0.26 1	ns		17
ingestion_jour	J-2	J1	10	10	35.5 0.444 1	ns		18
ingestion_jour	J-2	J2	10	10	13 0.16 1	ns		19
ingestion_jour	J-2	J3	10	10	18 0.636 1	ns		20
ingestion_jour	J-2	J4	10	10	19 0.722 1	ns		21
ingestion_jour	J-2	J5	10	10	9 0.066 1	ns		22
ingestion_jour	J-2	J6	10	10	39.5 0.24 1	ns		23
ingestion_jour	J-2	J7	10	10	13 0.16 1	ns		24
ingestion_jour	J-3	J-4	10	10	29 0.477 1	ns		25
ingestion_jour	J-3	J-5	10	10	12.5 0.139 1	ns		26
ingestion_jour	J-3	J0	10	10	48 0.041 1	ns		27
ingestion_jour	J-3	J1	10	10	44.5 0.092 1	ns		28
ingestion_jour	J-3	J2	10	10	23.5 0.721 1	ns		29
ingestion_jour	J-3	J3	10	10	20.5 0.507 1	ns		30
ingestion_jour	J-3	J4	10	10	24 0.76 1	ns		31
ingestion_jour	J-3	J5	10	10	13 0.153 1	ns		32
ingestion_jour	J-3	J6	10	10	36.5 0.386 1	ns		33
ingestion_jour	J-3	J7	10	10	9.5 0.074 1	ns		34
ingestion_jour	J-4	J-5	10	10	10 0.084 1	ns		35
ingestion_jour	J-4	J0	10	10	44 0.105 1	ns		36
ingestion_jour	J-4	J1	10	10	29 0.476 1	ns		37
ingestion_jour	J-4	J2	10	10	5.5 0.05 1	ns		38
ingestion_jour	J-4	J3	10	10	14 0.183 1	ns		39
ingestion_jour	J-4	J4	10	10	22.5 0.646 1	ns		40
ingestion_jour	J-4	J5	10	10	9.5 0.074 1	ns		41
ingestion_jour	J-4	J6	10	10	25.5 0.878 1	ns		42
ingestion_jour	J-4	J7	10	10	9.5 0.074 1	ns		43
ingestion_jour	J-5	J0	10	10	55 0.002 0.152	ns		44
ingestion_jour	J-5	J1	10	10	49.5 0.028 1	ns		45
ingestion_jour	J-5	J2	10	10	10 0.553 1	ns		46
ingestion_jour	J-5	J3	10	10	35 0.475 1	ns		47
ingestion_jour	J-5	J4	10	10	38 0.307 1	ns		48
ingestion_jour	J-5	J5	10	10	18 0.358 1	ns		49
ingestion_jour	J-5	J6	10	10	46 0.066 1	ns		50
ingestion_jour	J-5	J7	10	10	19.5 0.444 1	ns		51
ingestion_jour	J0	J1	10	10	23.5 0.721 1	ns		52
ingestion_jour	J0	J2	10	10	2.5 0.013 0.975	ns		53
ingestion_jour	J0	J3	10	10	3 0.014 1	ns		54
ingestion_jour	J0	J4	10	10	2.5 0.021 1	ns		55

ingestion_jour	J0	J5	10	10	3	0.01	0.762	ns	56
ingestion_jour	J0	J6	10	10	11	0.102	1	ns	57
ingestion_jour	J0	J7	10	10	1	0.008	0.624	ns	58
ingestion_jour	J1	J2	10	10	1	0.008	0.624	ns	59
ingestion_jour	J1	J3	10	10	12	0.126	1	ns	60
ingestion_jour	J1	J4	10	10	10	0.083	1	ns	61
ingestion_jour	J1	J5	10	10	7	0.037	1	ns	62
ingestion_jour	J1	J6	10	10	22	0.625	1	ns	63
ingestion_jour	J1	J7	10	10	3	0.01	0.762	ns	64
ingestion_jour	J2	J3	10	10	25	0.813	1	ns	65
ingestion_jour	J2	J4	10	10	34.5	0.507	1	ns	66
ingestion_jour	J2	J5	10	10	27	1	1	ns	67
ingestion_jour	J2	J6	10	10	43	0.126	1	ns	68
ingestion_jour	J2	J7	10	10	30	0.846	1	ns	69
ingestion_jour	J3	J4	10	10	37	0.353	1	ns	70
ingestion_jour	J3	J5	10	10	16.5	0.283	1	ns	71
ingestion_jour	J3	J6	10	10	37	0.375	1	ns	72
ingestion_jour	J3	J7	10	10	15	0.221	1	ns	73
ingestion_jour	J4	J5	10	10	16.5	0.284	1	ns	74
ingestion_jour	J4	J6	10	10	35	0.475	1	ns	75
ingestion_jour	J4	J7	10	10	11	0.103	1	ns	76
ingestion_jour	J5	J6	10	10	35	0.021	1	ns	77
ingestion_jour	J5	J7	10	10	22	1	1	ns	78
ingestion_jour	J6	J7	10	10	1	0.021	1	n	

1. Variable INGESTION JOURNALIÈRE AINS

```
> wilcoxon_ingestion_jour_temps_AINS <- fjs_sans_doublon_AINS
%>% pairwise_wilcox_test(ingestion_jour ~ statut_jour, paired = TRUE, p.adjust.method = "bonferroni")
```

```
> print(wilcoxon_ingestion_jour_temps_AINS, n = 10000)
```

.y. * <chr>	group1 <chr>	group2 <chr>	n1 <int>	n2 <int>	statistic <dbl>	p <dbl>	p.adj <dbl>	p.adj.signif <chr>	
ingestion_jour	J-1	J-2	9	9	10	0.154	1	ns	2
ingestion_jour	J-1	J-3	9	9	6.5	0.066	1	ns	3
ingestion_jour	J-1	J-4	9	9	9.5	0.138	1	ns	4
ingestion_jour	J-1	J-5	9	9	1.5	0.015	1	ns	5
ingestion_jour	J-1	J0	9	9	2	0.018	1	ns	6
ingestion_jour	J-1	J1	9	9	13	0.285	1	ns	7
ingestion_jour	J-1	J2	9	9	1	0.008	0.609	ns	8
ingestion_jour	J-1	J3	9	9	6.5	0.123	1	ns	9
ingestion_jour	J-1	J4	9	9	17.5	0.594	1	ns	10
ingestion_jour	J-1	J5	9	9	8	0.097	1	ns	11
ingestion_jour	J-1	J6	9	9	3	0.024	1	ns	12
ingestion_jour	J-1	J7	9	9	2	0.017	1	ns	13
ingestion_jour	J-2	J-3	9	9	24.5	0.859	1	ns	14
ingestion_jour	J-2	J-4	9	9	19	0.944	1	ns	15
ingestion_jour	J-2	J-5	9	9	21	0.91	1	ns	16
ingestion_jour	J-2	J0	9	9	10	0.293	1	ns	17
ingestion_jour	J-2	J1	9	9	25	0.813	1	ns	18
ingestion_jour	J-2	J2	9	9	13	0.529	1	ns	19
ingestion_jour	J-2	J3	9	9	24.5	0.859	1	ns	20
ingestion_jour	J-2	J4	9	9	27	0.652	1	ns	21
ingestion_jour	J-2	J5	9	9	14	0.624	1	ns	22
ingestion_jour	J-2	J6	9	9	24	0.906	1	ns	23
ingestion_jour	J-2	J7	9	9	18	1	1	ns	24
ingestion_jour	J-3	J-4	9	9	28.5	0.511	1	ns	25
ingestion_jour	J-3	J-5	9	9	20	0.812	1	ns	26
ingestion_jour	J-3	J0	9	9	18.5	0.678	1	ns	27
ingestion_jour	J-3	J1	9	9	26	0.734	1	ns	28
ingestion_jour	J-3	J2	9	9	14.5	0.374	1	ns	29
ingestion_jour	J-3	J3	9	9	24.5	0.859	1	ns	30
ingestion_jour	J-3	J4	9	9	30.5	0.374	1	ns	31
ingestion_jour	J-3	J5	9	9	23	1	1	ns	32

ingestion_jour	J-3	J6	9	9	15	0.726	1	ns	33
ingestion_jour	J-3	J7	9	9	16.5	0.889	1	ns	34
ingestion_jour	J-4	J-5	9	9	17.5	0.593	1	ns	35
ingestion_jour	J-4	J0	9	9	16	0.833	1	ns	36
ingestion_jour	J-4	J1	9	9	29	0.477	1	ns	37
ingestion_jour	J-4	J2	9	9	17	0.57	1	ns	38
ingestion_jour	J-4	J3	9	9	19.5	0.767	1	ns	39
ingestion_jour	J-4	J4	9	9	21	0.726	1	ns	40
ingestion_jour	J-4	J5	9	9	20	0.833	1	ns	41
ingestion_jour	J-4	J6	9	9	17.5	1	1	ns	42
ingestion_jour	J-4	J7	9	9	19	0.734	1	ns	43
ingestion_jour	J-5	J0	9	9	16.5	0.514	1	ns	44
ingestion_jour	J-5	J1	9	9	28.5	0.514	1	ns	45
ingestion_jour	J-5	J2	9	9	15	0.407	1	ns	46
ingestion_jour	J-5	J3	9	9	27.5	0.593	1	ns	47
ingestion_jour	J-5	J4	9	9	35	0.164	1	ns	48
ingestion_jour	J-5	J5	9	9	29	0.477	1	ns	49
ingestion_jour	J-5	J6	9	9	23	1	1	ns	50
ingestion_jour	J-5	J7	9	9	26	0.722	1	ns	51
ingestion_jour	J0	J1	9	9	33	0.235	1	ns	52
ingestion_jour	J0	J2	9	9	15	0.726	1	ns	53
ingestion_jour	J0	J3	9	9	28.5	0.514	1	ns	54
ingestion_jour	J0	J4	9	9	35	0.155	1	ns	55
ingestion_jour	J0	J5	9	9	28	0.183	1	ns	56
ingestion_jour	J0	J6	9	9	30.5	0.373	1	ns	57
ingestion_jour	J0	J7	9	9	28	0.57	1	ns	58
ingestion_jour	J1	J2	9	9	12.5	0.26	1	ns	59
ingestion_jour	J1	J3	9	9	22	1	1	ns	60
ingestion_jour	J1	J4	9	9	26	0.734	1	ns	61
ingestion_jour	J1	J5	9	9	21	0.91	1	ns	62
ingestion_jour	J1	J6	9	9	9.5	0.498	1	ns	63
ingestion_jour	J1	J7	9	9	15	0.407	1	ns	64
ingestion_jour	J2	J3	9	9	35	0.154	1	ns	65
ingestion_jour	J2	J4	9	9	31.5	0.068	1	ns	66
ingestion_jour	J2	J5	9	9	32.5	0.26	1	ns	67
ingestion_jour	J2	J6	9	9	29	0.496	1	ns	68
ingestion_jour	J2	J7	9	9	26	0.291	1	ns	69
ingestion_jour	J3	J4	9	9	28	0.552	1	ns	70
ingestion_jour	J3	J5	9	9	18.5	1	1	ns	71
ingestion_jour	J3	J6	9	9	16.5	0.889	1	ns	72
ingestion_jour	J3	J7	9	9	17	0.553	1	ns	73
ingestion_jour	J4	J5	9	9	12	0.441	1	ns	74
ingestion_jour	J4	J6	9	9	14	0.342	1	ns	75
ingestion_jour	J4	J7	9	9	9	0.129	1	ns	76
ingestion_jour	J5	J6	9	9	15	0.726	1	ns	77
ingestion_jour	J5	J7	9	9	16.5	0.514	1	ns	78
ingestion_jour	J6	J7	9	9	21.5	0.953	1	ns	

2. Variable RUMINATION JOURNALIÈRE PHY

```
> wilcoxon_rumination_jour_temps_PHY <- fjs_sans_doublon_PHY
%>%+ pairwise_wilcox_test(rumination_jour ~ statut_jour, paired = TRUE,
p.adjust.method = "bonferroni")
> print(wilcoxon_rumination_jour_temps_PHY, n = 10000)
```

.y.	group1	group2	n1	n2	statistic	p	p.adj	p.adj.signif	2
1	rumination_jour	J-1	J-2	10	10	36.5	0.386	1 ns	2
	rumination_jour	J-1	J-3	10	10	36	0.415	1 ns	3
	rumination_jour	J-1	J-4	10	10	29	0.919	1 ns	4
	rumination_jour	J-1	J-5	10	10	41.5	0.169	1 ns	5
	rumination_jour	J-1	J0	10	10	11.5	0.114	1 ns	6
	rumination_jour	J-1	J1	10	10	31	0.759	1 ns	7
	rumination_jour	J-1	J2	10	10	35	0.492	1 ns	8
	rumination_jour	J-1	J3	10	10	30.5	0.799	1 ns	9
	rumination_jour	J-1	J4	10	10	34.5	0.506	1 ns	10
	rumination_jour	J-1	J5	10	10	28.5	0.514	1 ns	11
	rumination_jour	J-1	J6	10	10	13	0.153	1 ns	12
	rumination_jour	J-1	J7	10	10	16	0.261	1 ns	13
	rumination_jour	J-2	J-3	10	10	20.5	0.859	1 ns	14
	rumination_jour	J-2	J-4	10	10	22.5	0.646	1 ns	15
	rumination_jour	J-2	J-5	10	10	22	0.624	1 ns	16
	rumination_jour	J-2	J0	10	10	9	0.064	1 ns	17
	rumination_jour	J-2	J1	10	10	22.5	0.646	1 ns	18
	rumination_jour	J-2	J2	10	10	21	0.905	1 ns	19
	rumination_jour	J-2	J3	10	10	26	0.922	1 ns	20
	rumination_jour	J-2	J4	10	10	12.5	0.139	1 ns	21
	rumination_jour	J-2	J5	10	10	25.5	0.878	1 ns	22
	rumination_jour	J-2	J6	10	10	9	0.124	1 ns	23
	rumination_jour	J-2	J7	10	10	12	0.131	1 ns	24
	rumination_jour	J-3	J-4	10	10	18.5	0.385	1 ns	25
	rumination_jour	J-3	J-5	10	10	41.5	0.167	1 ns	26
	rumination_jour	J-3	J0	10	10	7.5	0.047	1 ns	27
	rumination_jour	J-3	J1	10	10	16.5	0.514	1 ns	28
	rumination_jour	J-3	J2	10	10	26.5	0.959	1 ns	29
	rumination_jour	J-3	J3	10	10	26.5	0.959	1 ns	30
	rumination_jour	J-3	J4	10	10	21	0.541	1 ns	31
	rumination_jour	J-3	J5	10	10	27	1	1 ns	32
	rumination_jour	J-3	J6	10	10	8	0.097	1 ns	33
	rumination_jour	J-3	J7	10	10	14.5	0.202	1 ns	34
	rumination_jour	J-4	J-5	10	10	48	0.041	1 ns	35
	rumination_jour	J-4	J0	10	10	12.5	0.139	1 ns	36
	rumination_jour	J-4	J1	10	10	25	0.813	1 ns	37
	rumination_jour	J-4	J2	10	10	31.5	0.313	1 ns	38
	rumination_jour	J-4	J3	10	10	22	1	1 ns	39
	rumination_jour	J-4	J4	10	10	29	0.919	1 ns	40
	rumination_jour	J-4	J5	10	10	34	0.54	1 ns	41
	rumination_jour	J-4	J6	10	10	13	0.153	1 ns	42
	rumination_jour	J-4	J7	10	10	19	0.432	1 ns	43
	rumination_jour	J-5	J0	10	10	4	0.019	1 ns	44
	rumination_jour	J-5	J1	10	10	13	0.153	1 ns	45
	rumination_jour	J-5	J2	10	10	17.5	0.593	1 ns	46
	rumination_jour	J-5	J3	10	10	18.5	0.678	1 ns	47
	rumination_jour	J-5	J4	10	10	13	0.16	1 ns	48
	rumination_jour	J-5	J5	10	10	20	0.475	1 ns	49
	rumination_jour	J-5	J6	10	10	5	0.044	1 ns	50
	rumination_jour	J-5	J7	10	10	9	0.066	1 ns	51
	rumination_jour	J0	J1	10	10	46.5	0.059	1 ns	52
	rumination_jour	J0	J2	10	10	45.5	0.074	1 ns	53
	rumination_jour	J0	J3	10	10	34	0.541	1 ns	54
	rumination_jour	J0	J4	10	10	35	0.155	1 ns	55
	rumination_jour	J0	J5	10	10	41	0.193	1 ns	56

ruminaton_jour	J0	J6	10	10	27	1	1	ns	57
ruminaton_jour	J0	J7	10	10	28.5	0.959	1	ns	58
ruminaton_jour	J1	J2	10	10	36.5	0.385	1	ns	59
ruminaton_jour	J1	J3	10	10	26.5	0.959	1	ns	60
ruminaton_jour	J1	J4	10	10	28	1	1	ns	61
ruminaton_jour	J1	J5	10	10	32.5	0.646	1	ns	62
ruminaton_jour	J1	J6	10	10	8.5	0.108	1	ns	63
ruminaton_jour	J1	J7	10	10	14	0.185	1	ns	64
ruminaton_jour	J2	J3	10	10	21	0.906	1	ns	65
ruminaton_jour	J2	J4	10	10	21.5	0.575	1	ns	66
ruminaton_jour	J2	J5	10	10	27	1	1	ns	67
ruminaton_jour	J2	J6	10	10	11	0.103	1	ns	68
ruminaton_jour	J2	J7	10	10	16	0.262	1	ns	69
ruminaton_jour	J3	J4	10	10	27.5	1	1	ns	70
ruminaton_jour	J3	J5	10	10	29.5	0.878	1	ns	71
ruminaton_jour	J3	J6	10	10	21	0.54	1	ns	72
ruminaton_jour	J3	J7	10	10	22.5	0.646	1	ns	73
ruminaton_jour	J4	J5	10	10	35.5	0.444	1	ns	74
ruminaton_jour	J4	J6	10	10	13.5	0.168	1	ns	75
ruminaton_jour	J4	J7	10	10	17.5	0.332	1	ns	76
ruminaton_jour	J5	J6	10	10	11	0.103	1	ns	77
ruminaton_jour	J5	J7	10	10	12	0.126	1	ns	78
ruminaton_jour	J6	J7	10	10	34.5	0.507	1	ns	

```

2. Variable RUMINATION JOURNALIÈRE AINS
> wilcoxon_ruminaton_jour_temps_AINS <- fjs_sans_doublon_AINS
%>% pairwise_wilcox_test(ruminaton_jour ~ statut_jour, paired = TRUE,
p.adjust.method = "bonferroni")
> print(wilcoxon_ruminaton_jour_temps_AINS, n = 10000)

.y.      group1 group2  n1  n2 statistic  p p.adj p.adj.signif
ruminaton_jour J-1 J-2    9   9   11.5 0.209 1      ns           2
ruminaton_jour J-1 J-3    9   9   21    0.906 1      ns           3
ruminaton_jour J-1 J-4    9   9   19    0.734 1      ns           4
ruminaton_jour J-1 J-5    9   9   27    0.635 1      ns           5
ruminaton_jour J-1 J0     9   9   27.5 0.594 1      ns           6
ruminaton_jour J-1 J1     9   9   19.5 0.767 1      ns           7
ruminaton_jour J-1 J2     9   9   31    0.342 1      ns           8
ruminaton_jour J-1 J3     9   9   29.5 0.44  1      ns           9
ruminaton_jour J-1 J4     9   9   19.5 0.767 1      ns          10
ruminaton_jour J-1 J5     9   9   29    0.496 1      ns          11
ruminaton_jour J-1 J6     9   9   12    0.441 1      ns          12
ruminaton_jour J-1 J7     9   9    9    0.123 1      ns          13
ruminaton_jour J-2 J-3    9   9   30.5 0.374 1      ns          14
ruminaton_jour J-2 J-4    9   9   33    0.25  1      ns          15
ruminaton_jour J-2 J-5    9   9   36.5 0.109 1      ns          16
ruminaton_jour J-2 J0     9   9   39    0.055 1      ns          17
ruminaton_jour J-2 J1     9   9   27.5 0.594 1      ns          18
ruminaton_jour J-2 J2     9   9   42    0.024 1      ns          19
ruminaton_jour J-2 J3     9   9   34    0.192 1      ns          20
ruminaton_jour J-2 J4     9   9   25.5 0.767 1      ns          21
ruminaton_jour J-2 J5     9   9   36    0.014 1      ns          22
ruminaton_jour J-2 J6     9   9   19.5 0.767 1      ns          23
ruminaton_jour J-2 J7     9   9   14    0.622 1      ns          24
ruminaton_jour J-3 J-4    9   9   19.5 0.889 1      ns          25
ruminaton_jour J-3 J-5    9   9   28    0.552 1      ns          26
ruminaton_jour J-3 J0     9   9   28.5 0.161 1      ns          27
ruminaton_jour J-3 J1     9   9   21    0.906 1      ns          28
ruminaton_jour J-3 J2     9   9   38    0.074 1      ns          29
ruminaton_jour J-3 J3     9   9   34    0.203 1      ns          30
ruminaton_jour J-3 J4     9   9   15    0.405 1      ns          31
ruminaton_jour J-3 J5     9   9   26    0.294 1      ns          32
ruminaton_jour J-3 J6     9   9   13.5 0.312 1      ns          33
ruminaton_jour J-3 J7     9   9   10.5 0.171 1      ns          34
ruminaton_jour J-4 J-5    9   9   27    0.635 1      ns          35

```

ruminat	ion_jour	J-4	J0	9	9	34	0.192	1	ns	36
ruminat	ion_jour	J-4	J1	9	9	15	0.426	1	ns	37
ruminat	ion_jour	J-4	J2	9	9	32	0.059	1	ns	38
ruminat	ion_jour	J-4	J3	9	9	33	0.236	1	ns	39
ruminat	ion_jour	J-4	J4	9	9	14	0.341	1	ns	40
ruminat	ion_jour	J-4	J5	9	9	24	0.906	1	ns	41
ruminat	ion_jour	J-4	J6	9	9	10	0.155	1	ns	42
ruminat	ion_jour	J-4	J7	9	9	9	0.123	1	ns	43
ruminat	ion_jour	J-5	J0	9	9	31	0.359	1	ns	44
ruminat	ion_jour	J-5	J1	9	9	13	0.286	1	ns	45
ruminat	ion_jour	J-5	J2	9	9	34	0.203	1	ns	46
ruminat	ion_jour	J-5	J3	9	9	29	0.477	1	ns	47
ruminat	ion_jour	J-5	J4	9	9	10	0.155	1	ns	48
ruminat	ion_jour	J-5	J5	9	9	25.5	0.326	1	ns	49
ruminat	ion_jour	J-5	J6	9	9	4	0.032	1	ns	50
ruminat	ion_jour	J-5	J7	9	9	2.5	0.035	1	ns	51
ruminat	ion_jour	J0	J1	9	9	9	0.122	1	ns	52
ruminat	ion_jour	J0	J2	9	9	27	0.231	1	ns	53
ruminat	ion_jour	J0	J3	9	9	26.5	0.678	1	ns	54
ruminat	ion_jour	J0	J4	9	9	8	0.097	1	ns	55
ruminat	ion_jour	J0	J5	9	9	18.5	0.678	1	ns	56
ruminat	ion_jour	J0	J6	9	9	9	0.129	1	ns	57
ruminat	ion_jour	J0	J7	9	9	3	0.042	1	ns	58
ruminat	ion_jour	J1	J2	9	9	34.5	0.025	1	ns	59
ruminat	ion_jour	J1	J3	9	9	33	0.25	1	ns	60
ruminat	ion_jour	J1	J4	9	9	20.5	0.859	1	ns	61
ruminat	ion_jour	J1	J5	9	9	35	0.153	1	ns	62
ruminat	ion_jour	J1	J6	9	9	18.5	0.678	1	ns	63
ruminat	ion_jour	J1	J7	9	9	13.5	0.312	1	ns	64
ruminat	ion_jour	J2	J3	9	9	23.5	0.953	1	ns	65
ruminat	ion_jour	J2	J4	9	9	1.5	0.015	1	ns	66
ruminat	ion_jour	J2	J5	9	9	16	0.477	1	ns	67
ruminat	ion_jour	J2	J6	9	9	2	0.018	1	ns	68
ruminat	ion_jour	J2	J7	9	9	0	0.004	0.305	ns	69
ruminat	ion_jour	J3	J4	9	9	9	0.123	1	ns	70
ruminat	ion_jour	J3	J5	9	9	18.5	0.678	1	ns	71
ruminat	ion_jour	J3	J6	9	9	6.5	0.066	1	ns	72
ruminat	ion_jour	J3	J7	9	9	10	0.164	1	ns	73
ruminat	ion_jour	J4	J5	9	9	34	0.192	1	ns	74
ruminat	ion_jour	J4	J6	9	9	18.5	0.678	1	ns	75
ruminat	ion_jour	J4	J7	9	9	13	0.284	1	ns	76
ruminat	ion_jour	J5	J6	9	9	7	0.075	1	ns	77
ruminat	ion_jour	J5	J7	9	9	0	0.009	0.709	ns	78
ruminat	ion_jour	J6	J7	9	9	19	0.722	1	n	

3. Variable SANS ACTIVITÉ JOURNALIER PHY

```
> wilcoxon_rest_jour_temps_PHY <- fjs_sans_doublon_PHY
%>%+ pairwise_wilcox_test(rest_jour ~ statut_jour, paired = TRUE,
p.adjust.method = "bonferroni")
> print(wilcoxon_rest_jour_temps_PHY, n = 10000)
```

.y.	group1	group2	n1	n2	statistic	p	p.adj	p.adj.signif
rest_jour	J-1	J-2	10	10	14 0.185	1	ns	2
rest_jour	J-1	J-3	10	10	6 0.032	1	ns	3
rest_jour	J-1	J-4	10	10	22.5 0.646	1	ns	4
rest_jour	J-1	J-5	10	10	32.5 0.646	1	ns	5
rest_jour	J-1	J0	10	10	15 0.221	1	ns	6
rest_jour	J-1	J1	10	10	32 0.695	1	ns	7
rest_jour	J-1	J2	10	10	45 0.084	1	ns	8
rest_jour	J-1	J3	10	10	11 0.103	1	ns	9
rest_jour	J-1	J4	10	10	7.5 0.045	1	ns	10
rest_jour	J-1	J5	10	10	27.5 1	1	ns	11
rest_jour	J-1	J6	10	10	27 1	1	ns	12
rest_jour	J-1	J7	10	10	32.5 0.26	1	ns	13
rest_jour	J-2	J-3	10	10	22 0.625	1	ns	14
rest_jour	J-2	J-4	10	10	29 0.919	1	ns	15
rest_jour	J-2	J-5	10	10	41.5 0.169	1	ns	16
rest_jour	J-2	J0	10	10	20 0.834	1	ns	17
rest_jour	J-2	J1	10	10	37 0.097	1	ns	18
rest_jour	J-2	J2	10	10	52 0.014	1	ns	19
rest_jour	J-2	J3	10	10	23 0.695	1	ns	20
rest_jour	J-2	J4	10	10	21 0.541	1	ns	21
rest_jour	J-2	J5	10	10	34.5 0.173	1	ns	22
rest_jour	J-2	J6	10	10	43 0.125	1	ns	23
rest_jour	J-2	J7	10	10	45 0.082	1	ns	24
rest_jour	J-3	J-4	10	10	39 0.262	1	ns	25
rest_jour	J-3	J-5	10	10	44.5 0.092	1	ns	26
rest_jour	J-3	J0	10	10	32 0.695	1	ns	27
rest_jour	J-3	J1	10	10	48 0.041	1	ns	28
rest_jour	J-3	J2	10	10	48 0.037	1	ns	29
rest_jour	J-3	J3	10	10	23 0.683	1	ns	30
rest_jour	J-3	J4	10	10	23.5 0.721	1	ns	31
rest_jour	J-3	J5	10	10	42 0.153	1	ns	32
rest_jour	J-3	J6	10	10	33 0.236	1	ns	33
rest_jour	J-3	J7	10	10	47 0.049	1	ns	34
rest_jour	J-4	J-5	10	10	38 0.322	1	ns	35
rest_jour	J-4	J0	10	10	20.5 0.505	1	ns	36
rest_jour	J-4	J1	10	10	40 0.221	1	ns	37
rest_jour	J-4	J2	10	10	45 0.083	1	ns	38
rest_jour	J-4	J3	10	10	20 0.492	1	ns	39
rest_jour	J-4	J4	10	10	16 0.477	1	ns	40
rest_jour	J-4	J5	10	10	28 1	1	ns	41
rest_jour	J-4	J6	10	10	25 0.813	1	ns	42
rest_jour	J-4	J7	10	10	45 0.084	1	ns	43
rest_jour	J-5	J0	10	10	10.5 0.092	1	ns	44
rest_jour	J-5	J1	10	10	21.5 0.953	1	ns	45
rest_jour	J-5	J2	10	10	35 0.154	1	ns	46
rest_jour	J-5	J3	10	10	13 0.153	1	ns	47
rest_jour	J-5	J4	10	10	9 0.064	1	ns	48
rest_jour	J-5	J5	10	10	28 1	1	ns	49
rest_jour	J-5	J6	10	10	22 0.61	1	ns	50
rest_jour	J-5	J7	10	10	39.5 0.24	1	ns	51
rest_jour	J0	J1	10	10	45 0.084	1	ns	52

rest_jour	J0	J2	10	10	42	0.024	1 ns	53
rest_jour	J0	J3	10	10	21.5	0.575	1 ns	54
rest_jour	J0	J4	10	10	22.5	0.646	1 ns	55
rest_jour	J0	J5	10	10	27.5	0.207	1 ns	56
rest_jour	J0	J6	10	10	41.5	0.167	1 ns	57
rest_jour	J0	J7	10	10	52	0.014	1 ns	58
rest_jour	J1	J2	10	10	22	0.624	1 ns	59
rest_jour	J1	J3	10	10	10	0.084	1 ns	60
rest_jour	J1	J4	10	10	4	0.019	1 ns	61
rest_jour	J1	J5	10	10	25	0.838	1 ns	62
rest_jour	J1	J6	10	10	25.5	0.878	1 ns	63
rest_jour	J1	J7	10	10	35	0.155	1 ns	64
rest_jour	J2	J3	10	10	10	0.083	1 ns	65
rest_jour	J2	J4	10	10	4.5	0.022	1 ns	66
rest_jour	J2	J5	10	10	11	0.103	1 ns	67
rest_jour	J2	J6	10	10	13	0.16	1 ns	68
rest_jour	J2	J7	10	10	21	0.906	1 ns	69
rest_jour	J3	J4	10	10	32	0.695	1 ns	70
rest_jour	J3	J5	10	10	38	0.322	1 ns	71
rest_jour	J3	J6	10	10	40	0.232	1 ns	72
rest_jour	J3	J7	10	10	42	0.16	1 ns	73
rest_jour	J4	J5	10	10	46	0.064	1 ns	74
rest_jour	J4	J6	10	10	43.5	0.114	1 ns	75
rest_jour	J4	J7	10	10	42	0.024	1 ns	76
rest_jour	J5	J6	10	10	26.5	0.959	1 ns	77
rest_jour	J5	J7	10	10	38.5	0.284	1 ns	78
rest_jour	J6	J7	10	10	47.5	0.047	1 ns	

3. Variable SANS ACTIVITÉ JOURNALIER AINS

```
> wilcoxon_rest_jour_temps_AINS <- fjs_sans_doublon_AINS
%>%+ pairwise_wilcox_test(rest_jour ~ statut_jour, paired = TRUE,
p.adjust.method = "bonferroni")
> print(wilcoxon_rest_jour_temps_AINS, n = 10000)
```

.y.	group1	group2	n1	n2	statistic	p	p.adj	p.adj.signif	
rest_jour	J-1	J-2	9	9	18	0.635	1	ns	2
rest_jour	J-1	J-3	9	9	12	0.236	1	ns	3
rest_jour	J-1	J-4	9	9	7	0.141	1	ns	4
rest_jour	J-1	J-5	9	9	21	0.906	1	ns	5
rest_jour	J-1	J0	9	9	7.5	0.086	1	ns	6
rest_jour	J-1	J1	9	9	22	1	1	ns	7
rest_jour	J-1	J2	9	9	10	0.164	1	ns	8
rest_jour	J-1	J3	9	9	7	0.074	1	ns	9
rest_jour	J-1	J4	9	9	2	0.03	1	ns	10
rest_jour	J-1	J5	9	9	10.5	0.173	1	ns	11
rest_jour	J-1	J6	9	9	17.5	0.594	1	ns	12
rest_jour	J-1	J7	9	9	26	0.722	1	ns	13
rest_jour	J-2	J-3	9	9	15.5	0.441	1	ns	14
rest_jour	J-2	J-4	9	9	6	0.058	1	ns	15
rest_jour	J-2	J-5	9	9	18.5	1	1	ns	16
rest_jour	J-2	J0	9	9	15	0.407	1	ns	17
rest_jour	J-2	J1	9	9	26.5	0.678	1	ns	18
rest_jour	J-2	J2	9	9	12	0.236	1	ns	19
rest_jour	J-2	J3	9	9	12	0.25	1	ns	20
rest_jour	J-2	J4	9	9	6	0.058	1	ns	21
rest_jour	J-2	J5	9	9	12	0.25	1	ns	22
rest_jour	J-2	J6	9	9	20	0.833	1	ns	23
rest_jour	J-2	J7	9	9	33.5	0.213	1	ns	24
rest_jour	J-3	J-4	9	9	16.5	0.514	1	ns	25
rest_jour	J-3	J-5	9	9	24.5	0.4	1	ns	26
rest_jour	J-3	J0	9	9	28	0.553	1	ns	27
rest_jour	J-3	J1	9	9	27.5	0.207	1	ns	28
rest_jour	J-3	J2	9	9	19	0.722	1	ns	29
rest_jour	J-3	J3	9	9	8.5	0.109	1	ns	30
rest_jour	J-3	J4	9	9	9.5	0.498	1	ns	31
rest_jour	J-3	J5	9	9	21.5	0.953	1	ns	32
rest_jour	J-3	J6	9	9	31	0.359	1	ns	33
rest_jour	J-3	J7	9	9	38	0.074	1	ns	34
rest_jour	J-4	J-5	9	9	33	0.25	1	ns	35
rest_jour	J-4	J0	9	9	29	0.496	1	ns	36
rest_jour	J-4	J1	9	9	37	0.098	1	ns	37
rest_jour	J-4	J2	9	9	21	0.906	1	ns	38
rest_jour	J-4	J3	9	9	18	0.652	1	ns	39
rest_jour	J-4	J4	9	9	22	1	1	ns	40
rest_jour	J-4	J5	9	9	25	0.812	1	ns	41
rest_jour	J-4	J6	9	9	31.5	0.314	1	ns	42
rest_jour	J-4	J7	9	9	38.5	0.066	1	ns	43
rest_jour	J-5	J0	9	9	14	0.359	1	ns	44
rest_jour	J-5	J1	9	9	18.5	1	1	ns	45
rest_jour	J-5	J2	9	9	9	0.234	1	ns	46
rest_jour	J-5	J3	9	9	8	0.098	1	ns	47
rest_jour	J-5	J4	9	9	4	0.058	1	ns	48
rest_jour	J-5	J5	9	9	16	0.476	1	ns	49
rest_jour	J-5	J6	9	9	19.5	0.767	1	ns	50
rest_jour	J-5	J7	9	9	21.5	0.674	1	ns	51
rest_jour	J0	J1	9	9	37	0.098	1	ns	52

rest_jour	J0	J2	9	9	21	0.906	1	ns	53
rest_jour	J0	J3	9	9	9.5	0.262	1	ns	54
rest_jour	J0	J4	9	9	17	0.57	1	ns	55
rest_jour	J0	J5	9	9	23.5	0.953	1	ns	56
rest_jour	J0	J6	9	9	33.5	0.213	1	ns	57
rest_jour	J0	J7	9	9	34.5	0.025	1	ns	58
rest_jour	J1	J2	9	9	9	0.233	1	ns	59
rest_jour	J1	J3	9	9	7.5	0.085	1	ns	60
rest_jour	J1	J4	9	9	1.5	0.015	1	ns	61
rest_jour	J1	J5	9	9	7.5	0.086	1	ns	62
rest_jour	J1	J6	9	9	15	0.405	1	ns	63
rest_jour	J1	J7	9	9	30.5	0.092	1	ns	64
rest_jour	J2	J3	9	9	19	0.734	1	ns	65
rest_jour	J2	J4	9	9	24.5	0.859	1	ns	66
rest_jour	J2	J5	9	9	22	1	1	ns	67
rest_jour	J2	J6	9	9	31	0.359	1	ns	68
rest_jour	J2	J7	9	9	31	0.08	1	ns	69
rest_jour	J3	J4	9	9	25.5	0.767	1	ns	70
rest_jour	J3	J5	9	9	29	0.496	1	ns	71
rest_jour	J3	J6	9	9	32	0.058	1	ns	72
rest_jour	J3	J7	9	9	33	0.042	1	ns	73
rest_jour	J4	J5	9	9	24	0.91	1	ns	74
rest_jour	J4	J6	9	9	36	0.129	1	ns	75
rest_jour	J4	J7	9	9	45	0.009	0.709	ns	76
rest_jour	J5	J6	9	9	23	0.529	1	ns	77
rest_jour	J5	J7	9	9	41	0.027	1	ns	78
rest_jour	J6	J7	9	9	32	0.301	1	ns	

4. Variable DEBOUT JOURNALIER PHY

```
> wilcoxon_standing_up_jour_temps_PHY <- fjs_sans_doublon_PHY
%>%+ pairwise_wilcox_test(standing_up_jour ~ statut_jour, paired = TRUE,
p.adjust.method = "bonferroni")
> print(wilcoxon_standing_up_jour_temps_PHY, n = 10000)
```

.y.	group1	group2	n1	n2	statistic	p	p.adj	p.adj.signif	
1	standing_up_jour	J-1	J-2	10	10	25.5	0.326	1 ns	2
	standing_up_jour	J-1	J-3	10	10	41.5	0.169	1 ns	3
	standing_up_jour	J-1	J-4	10	10	23	1	1 ns	4
	standing_up_jour	J-1	J-5	10	10	23	0.695	1 ns	5
	standing_up_jour	J-1	J0	10	10	25.5	0.878	1 ns	6
	standing_up_jour	J-1	J1	10	10	23	0.695	1 ns	7
	standing_up_jour	J-1	J2	10	10	33.5	0.575	1 ns	8
	standing_up_jour	J-1	J3	10	10	49	0.032	1 ns	9
	standing_up_jour	J-1	J4	10	10	25	0.846	1 ns	10
	standing_up_jour	J-1	J5	10	10	23	0.683	1 ns	11
	standing_up_jour	J-1	J6	10	10	18.5	0.386	1 ns	12
	standing_up_jour	J-1	J7	10	10	20	0.475	1 ns	13
	standing_up_jour	J-2	J-3	10	10	39	0.262	1 ns	14
	standing_up_jour	J-2	J-4	10	10	17	0.308	1 ns	15
	standing_up_jour	J-2	J-5	10	10	9	0.066	1 ns	16
	standing_up_jour	J-2	J0	10	10	15	0.232	1 ns	17
	standing_up_jour	J-2	J1	10	10	16	0.262	1 ns	18
	standing_up_jour	J-2	J2	10	10	21.5	0.575	1 ns	19
	standing_up_jour	J-2	J3	10	10	39.5	0.241	1 ns	20
	standing_up_jour	J-2	J4	10	10	19	0.432	1 ns	21
	standing_up_jour	J-2	J5	10	10	6	0.027	1 ns	22
	standing_up_jour	J-2	J6	10	10	18	0.375	1 ns	23
	standing_up_jour	J-2	J7	10	10	16	0.275	1 ns	24
	standing_up_jour	J-3	J-4	10	10	24.5	0.799	1 ns	25
	standing_up_jour	J-3	J-5	10	10	12.5	0.139	1 ns	26
	standing_up_jour	J-3	J0	10	10	7	0.076	1 ns	27
	standing_up_jour	J-3	J1	10	10	17	0.322	1 ns	28
	standing_up_jour	J-3	J2	10	10	17.5	0.332	1 ns	29
	standing_up_jour	J-3	J3	10	10	35	0.492	1 ns	30
	standing_up_jour	J-3	J4	10	10	15	0.232	1 ns	31
	standing_up_jour	J-3	J5	10	10	14.5	0.202	1 ns	32
	standing_up_jour	J-3	J6	10	10	13	0.16	1 ns	33
	standing_up_jour	J-3	J7	10	10	6	0.027	1 ns	34
	standing_up_jour	J-4	J-5	10	10	20	0.475	1 ns	35
	standing_up_jour	J-4	J0	10	10	19	0.414	1 ns	36
	standing_up_jour	J-4	J1	10	10	22	0.625	1 ns	37
	standing_up_jour	J-4	J2	10	10	23	1	1 ns	38
	standing_up_jour	J-4	J3	10	10	43	0.131	1 ns	39
	standing_up_jour	J-4	J4	10	10	18.5	0.386	1 ns	40
	standing_up_jour	J-4	J5	10	10	20	0.475	1 ns	41
	standing_up_jour	J-4	J6	10	10	21.5	0.575	1 ns	42
	standing_up_jour	J-4	J7	10	10	14	0.185	1 ns	43
	standing_up_jour	J-5	J0	10	10	27.5	1	1 ns	44
	standing_up_jour	J-5	J1	10	10	30	0.846	1 ns	45
	standing_up_jour	J-5	J2	10	10	38.5	0.284	1 ns	46
	standing_up_jour	J-5	J3	10	10	47.5	0.047	1 ns	47
	standing_up_jour	J-5	J4	10	10	30.5	0.799	1 ns	48
	standing_up_jour	J-5	J5	10	10	26	0.922	1 ns	49
	standing_up_jour	J-5	J6	10	10	25.5	0.878	1 ns	50
	standing_up_jour	J-5	J7	10	10	25	0.846	1 ns	51
	standing_up_jour	J0	J1	10	10	22	1	1 ns	52
	standing_up_jour	J0	J2	10	10	40	0.221	1 ns	53
	standing_up_jour	J0	J3	10	10	52	0.014	1 ns	54
	standing_up_jour	J0	J4	10	10	30.5	0.799	1 ns	55
	standing_up_jour	J0	J5	10	10	25	0.813	1 ns	56
	standing_up_jour	J0	J6	10	10	16.5	0.514	1 ns	57
	standing_up_jour	J0	J7	10	10	31	0.76	1 ns	58
	standing_up_jour	J1	J2	10	10	34	0.541	1 ns	59
	standing_up_jour	J1	J3	10	10	39	0.275	1 ns	60
	standing up iour	J1	J4	10	10	22	1	1 ns	61

standing_up_jour	J1	J5	10	10	30.5	0.799	1	ns	62
standing_up_jour	J1	J6	10	10	27.5	1	1	ns	63
standing_up_jour	J1	J7	10	10	22	0.625	1	ns	64
standing_up_jour	J2	J3	10	10	39	0.275	1	ns	65
standing_up_jour	J2	J4	10	10	17	0.554	1	ns	66
standing_up_jour	J2	J5	10	10	22	0.625	1	ns	67
standing_up_jour	J2	J6	10	10	21	0.557	1	ns	68
standing_up_jour	J2	J7	10	10	14	0.185	1	ns	69
standing_up_jour	J3	J4	10	10	10	0.084	1	ns	70
standing_up_jour	J3	J5	10	10	11	0.103	1	ns	71
standing_up_jour	J3	J6	10	10	8	0.049	1	ns	72
standing_up_jour	J3	J7	10	10	5	0.025	1	ns	73
standing_up_jour	J4	J5	10	10	24	0.77	1	ns	74
standing_up_jour	J4	J6	10	10	24	0.76	1	ns	75
standing_up_jour	J4	J7	10	10	21	0.557	1	ns	76
standing_up_jour	J5	J6	10	10	22	1	1	ns	77
standing_up_jour	J5	J7	10	10	22	0.625	1	ns	78
standing_up_jour	J6	J7	10	10	28	1	1	ns	

4. Variable DEBOUT JOURNALIER AINS

```
> wilcoxon_standing_up_jour_temps_AINS <- fjs_sans_doublon_AINS
%>% pairwise_wilcox_test(standing_up_jour ~ statut_jour, paired = TRUE,
p.adjust.method = "bonferroni")
> print(wilcoxon_standing_up_jour_temps_AINS, n = 10000)
```

.y.	group1	group2	n1	n2	statistic	p	p.adj	p.adj.signif		
1	standing_up_jour	J-1	J-2	9	9	22	0.205	1	ns	2
	standing_up_jour	J-1	J-3	9	9	34	0.203	1	ns	3
	standing_up_jour	J-1	J-4	9	9	39	0.057	1	ns	4
	standing_up_jour	J-1	J-5	9	9	26	0.734	1	ns	5
	standing_up_jour	J-1	J0	9	9	24	0.906	1	ns	6
	standing_up_jour	J-1	J1	9	9	27.5	0.594	1	ns	7
	standing_up_jour	J-1	J2	9	9	33	0.234	1	ns	8
	standing_up_jour	J-1	J3	9	9	24.5	0.859	1	ns	9
	standing_up_jour	J-1	J4	9	9	27	0.635	1	ns	10
	standing_up_jour	J-1	J5	9	9	25	0.82	1	ns	11
	standing_up_jour	J-1	J6	9	9	27	0.234	1	ns	12
	standing_up_jour	J-1	J7	9	9	32.5	0.26	1	ns	13
	standing_up_jour	J-2	J-3	9	9	18	0.634	1	ns	14
	standing_up_jour	J-2	J-4	9	9	20	0.813	1	ns	15
	standing_up_jour	J-2	J-5	9	9	14	0.343	1	ns	16
	standing_up_jour	J-2	J0	9	9	3	0.024	1	ns	17
	standing_up_jour	J-2	J1	9	9	17.5	0.594	1	ns	18
	standing_up_jour	J-2	J2	9	9	17.5	0.593	1	ns	19
	standing_up_jour	J-2	J3	9	9	13	0.301	1	ns	20
	standing_up_jour	J-2	J4	9	9	13.5	0.312	1	ns	21
	standing_up_jour	J-2	J5	9	9	11	0.203	1	ns	22
	standing_up_jour	J-2	J6	9	9	25.5	0.767	1	ns	23
	standing_up_jour	J-2	J7	9	9	21	0.726	1	ns	24
	standing_up_jour	J-3	J-4	9	9	16	0.477	1	ns	25
	standing_up_jour	J-3	J-5	9	9	15	0.426	1	ns	26
	standing_up_jour	J-3	J0	9	9	3	0.024	1	ns	27
	standing_up_jour	J-3	J1	9	9	16.5	0.514	1	ns	28
	standing_up_jour	J-3	J2	9	9	18.5	0.678	1	ns	29
	standing_up_jour	J-3	J3	9	9	12	0.25	1	ns	30
	standing_up_jour	J-3	J4	9	9	14	0.359	1	ns	31
	standing_up_jour	J-3	J5	9	9	11	0.203	1	ns	32
	standing_up_jour	J-3	J6	9	9	23	1	1	ns	33
	standing_up_jour	J-3	J7	9	9	29	0.477	1	ns	34
	standing_up_jour	J-4	J-5	9	9	21	0.91	1	ns	35
	standing_up_jour	J-4	J0	9	9	16	0.496	1	ns	36
	standing_up_jour	J-4	J1	9	9	19.5	0.767	1	ns	37
	standing_up_jour	J-4	J2	9	9	18	1	1	ns	38
	standing_up_jour	J-4	J3	9	9	15.5	0.441	1	ns	39

4. Variable DEBOUT JOURNALIER AINS

```
> wilcoxon_standing_up_jour_temps_AINS <- fjs_sans_doublon_AINS
%>%+ pairwise_wilcox_test(standing_up_jour ~ statut_jour, paired = TRUE,
p.adjust.method = "bonferroni")
> print(wilcoxon_standing_up_jour_temps_AINS, n = 10000)
```

.y.	group1	group2	n1	n2	statistic	p	p.adj	p.adj.signif	
standing_up_jour	J-4	J4	9	9	16.5	0.514	1	ns	40
standing_up_jour	J-4	J5	9	9	12	0.441	1	ns	41
standing_up_jour	J-4	J6	9	9	25	0.813	1	ns	42
standing_up_jour	J-4	J7	9	9	27	0.652	1	ns	43
standing_up_jour	J-5	J0	9	9	12.5	0.483	1	ns	44
standing_up_jour	J-5	J1	9	9	22	1	1	ns	45
standing_up_jour	J-5	J2	9	9	24	0.91	1	ns	46
standing_up_jour	J-5	J3	9	9	17	0.553	1	ns	47
standing_up_jour	J-5	J4	9	9	24	0.91	1	ns	48
standing_up_jour	J-5	J5	9	9	16	0.496	1	ns	49
standing_up_jour	J-5	J6	9	9	27	0.652	1	ns	50
standing_up_jour	J-5	J7	9	9	29	0.496	1	ns	51
standing_up_jour	J0	J1	9	9	23	0.529	1	ns	52
standing_up_jour	J0	J2	9	9	23	0.529	1	ns	53
standing_up_jour	J0	J3	9	9	22	1	1	ns	54
standing_up_jour	J0	J4	9	9	25.5	0.767	1	ns	55
standing_up_jour	J0	J5	9	9	20	0.82	1	ns	56
standing_up_jour	J0	J6	9	9	35.5	0.138	1	ns	57
standing_up_jour	J0	J7	9	9	33	0.25	1	ns	58
standing_up_jour	J1	J2	9	9	23.5	0.953	1	ns	59
standing_up_jour	J1	J3	9	9	15	0.407	1	ns	60
standing_up_jour	J1	J4	9	9	20	0.813	1	ns	61
standing_up_jour	J1	J5	9	9	14.5	0.373	1	ns	62
standing_up_jour	J1	J6	9	9	26	0.722	1	ns	63
standing_up_jour	J1	J7	9	9	29	0.496	1	ns	64
standing_up_jour	J2	J3	9	9	14	0.359	1	ns	65
standing_up_jour	J2	J4	9	9	18.5	0.678	1	ns	66
standing_up_jour	J2	J5	9	9	19.5	0.767	1	ns	67
standing_up_jour	J2	J6	9	9	26.5	0.678	1	ns	68
standing_up_jour	J2	J7	9	9	31	0.359	1	ns	69
standing_up_jour	J3	J4	9	9	24	0.91	1	ns	70
standing_up_jour	J3	J5	9	9	22	1	1	ns	71
standing_up_jour	J3	J6	9	9	31.5	0.314	1	ns	72
standing_up_jour	J3	J7	9	9	33	0.25	1	ns	73
standing_up_jour	J4	J5	9	9	20	0.812	1	ns	74
standing_up_jour	J4	J6	9	9	30	0.407	1	ns	75
standing_up_jour	J4	J7	9	9	26	0.734	1	ns	76
standing_up_jour	J5	J6	9	9	28	0.183	1	ns	77
standing_up_jour	J5	J7	9	9	35.5	0.138	1	ns	78
standing_up_jour	J6	J7	9	9	23	1	1	ns	

Annexe 11 : Scripts encodés et résultats des tests non paramétriques de Wilcoxon pour échantillons indépendants pour l'analyse statistique des variables journalières d'ingestion, de rumination, sans activité, de posture debout sur le logiciel R.

```

wilcox_ingestion_jour_traitement <- fjs_sans_doublon %>%
  group_by(statut_jour) %>%
  summarise(test = list(wilcox.test(ingestion_jour ~ traitement, data = cur_data()))) %>%
  pull(test)
print(wilcox_ingestion_jour_traitement)

wilcox_rumination_jour_traitement <- fjs_sans_doublon %>%
  group_by(statut_jour) %>%
  summarise(test = list(wilcox.test(rumination_jour ~ traitement, data = cur_data()))) %>%
  pull(test)
print(wilcox_rumination_jour_traitement)

wilcox_rest_jour_traitement <- fjs_sans_doublon %>%
  group_by(statut_jour) %>%
  summarise(test = list(wilcox.test(rest_jour ~ traitement, data = cur_data()))) %>%
  pull(test)
print(wilcox_rest_jour_traitement)

wilcox_standing_up_jour_traitement <- fjs_sans_doublon %>%
  group_by(statut_jour) %>%
  summarise(test = list(wilcox.test(standing_up_jour ~ traitement, data = cur_data()))) %>%
  pull(test)
print(wilcox_standing_up_jour_traitement)

```

Statut jour	Valeurs de p-value pour chaque variable à expliquer			
	Ingestion journalière	Rumination journalière	Sans activité journalier	Debout journalier
J-5	< 0,1	0,84	0,97	0,45
J-4	0,39	< 0,1	0,57	0,65
J-3	0,25	0,44	0,77	0,62
J-2	0,37	0,90	0,29	0,74
J-1	< 0,1	0,37	0,27	0,93
J0	0,31	< 0,05	0,65	0,65
J1	0,57	0,46	0,15	0,39
J2	0,31	0,41	< 0,05	0,65
J3	< 0,05	0,49	0,87	< 0,05
J4	< 0,1	0,37	0,81	1
J5	< 0,05	0,62	< 0,1	0,87
J6	0,25	0,62	0,49	0,27
J7	< 0,05	0,90	0,19	0,13

Annexe 12 : Scripts des tests non paramétriques de Friedman et de Wilcoxon des données appariées par comparaisons multiples deux à deux pour l'analyse statistique des variables horaires d'ingestion, de rumination, sans activité, de posture debout sur le logiciel R.

```
friedman.test(ingestion ~ statut_heure | n_travail, data = fhr_sans_doublon_PHY)
friedman.test(rumination ~ statut_heure | n_travail, data = fhr_sans_doublon_PHY)
friedman.test(standing_up ~ statut_heure | n_travail, data = fhr_sans_doublon_PHY)
friedman.test(rest ~ statut_heure | n_travail, data = fhr_sans_doublon_PHY)

friedman.test(ingestion ~ statut_heure | n_travail, data = fhr_sans_doublon_AINS)
friedman.test(rumination ~ statut_heure | n_travail, data = fhr_sans_doublon_AINS)
friedman.test(standing_up ~ statut_heure | n_travail, data = fhr_sans_doublon_AINS)
friedman.test(rest ~ statut_heure | n_travail, data = fhr_sans_doublon_AINS)
```

```
wilcoxon_ingestion_heure_temps_PHY <- fhr_sans_doublon_PHY %>%
  pairwise_wilcox_test(ingestion ~ statut_heure, paired = TRUE, p.adjust.method = "bonferroni")
print(wilcoxon_ingestion_heure_temps_PHY, n = 10000)

wilcoxon_ingestion_heure_temps_AINS <- fhr_sans_doublon_AINS %>%
  pairwise_wilcox_test(ingestion ~ statut_heure, paired = TRUE, p.adjust.method = "bonferroni")
print(wilcoxon_ingestion_heure_temps_AINS, n = 10000)

wilcoxon_rumination_heure_temps_PHY <- fhr_sans_doublon_PHY %>%
  pairwise_wilcox_test(rumination ~ statut_heure, paired = TRUE, p.adjust.method = "bonferroni")
print(wilcoxon_rumination_heure_temps_PHY, n = 10000)

wilcoxon_rumination_heure_temps_AINS <- fhr_sans_doublon_AINS %>%
  pairwise_wilcox_test(rumination ~ statut_heure, paired = TRUE, p.adjust.method = "bonferroni")
print(wilcoxon_rumination_heure_temps_AINS, n = 10000)

wilcoxon_rest_heure_temps_PHY <- fhr_sans_doublon_PHY %>%
  pairwise_wilcox_test(rest ~ statut_heure, paired = TRUE, p.adjust.method = "bonferroni")
print(wilcoxon_rest_heure_temps_PHY, n = 10000)

wilcoxon_rest_heure_temps_AINS <- fhr_sans_doublon_AINS %>%
  pairwise_wilcox_test(rest ~ statut_heure, paired = TRUE, p.adjust.method = "bonferroni")
print(wilcoxon_rest_heure_temps_AINS, n = 10000)

wilcoxon_standing_up_heure_temps_PHY <- fhr_sans_doublon_PHY %>%
  pairwise_wilcox_test(standing_up ~ statut_heure, paired = TRUE, p.adjust.method = "bonferroni")
print(wilcoxon_standing_up_heure_temps_PHY, n = 10000)

wilcoxon_standing_up_heure_temps_AINS <- fhr_sans_doublon_AINS %>%
  pairwise_wilcox_test(standing_up ~ statut_heure, paired = TRUE, p.adjust.method = "bonferroni")
print(wilcoxon_standing_up_heure_temps_AINS, n = 10000)
```

Annexe 13 : Scripts encodés et résultats des tests non paramétriques de Wilcoxon pour échantillons indépendants pour l'analyse statistique des variables horaires d'ingestion, de rumination, sans activité, de posture debout sur le logiciel R.

```
wilcox_ingestion_heure_traitement <- fhr_sans_doublon %>%
  group_by(statut_heure) %>%
  summarise(test = list(wilcox.test(ingestion ~ traitement, data = cur_data()))) %>%
  pull(test)
print(wilcox_ingestion_heure_traitement)

wilcox_rumination_heure_traitement <- fhr_sans_doublon %>%
  group_by(statut_heure) %>%
  summarise(test = list(wilcox.test(rumination ~ traitement, data = cur_data()))) %>%
  pull(test)
print(wilcox_rumination_heure_traitement)

wilcox_rest_heure_traitement <- fhr_sans_doublon %>%
  group_by(statut_heure) %>%
  summarise(test = list(wilcox.test(rest ~ traitement, data = cur_data()))) %>%
  pull(test)
print(wilcox_rest_heure_traitement)

wilcox_standing_up_heure_traitement <- fhr_sans_doublon %>%
  group_by(statut_heure) %>%
  summarise(test = list(wilcox.test(standing_up ~ traitement, data = cur_data()))) %>%
  pull(test)
print(wilcox_standing_up_heure_traitement)
```


DONNÉES D'ACCÉLÉROMÉTRIE ET PERFORMANCES LAITIÈRES DE VACHES ATTEINTES DE MAMMITES CLINIQUES AVEC OU SANS ANTI-INFLAMMATOIRE.

Auteur

MAISON Jean-Baptiste

Résumé

Les mammites cliniques ont de nombreuses conséquences chez les vaches laitières, limitables par une détection et un traitement précoce. Un recours systématique à un AINS par voie parentérale est recommandé depuis peu.

L'inoculation intra-mammaire de LPS (25 µg) chez 27 vaches laitières a induit une mammite clinique modérée à sévère. 13 vaches ont reçu du kétoprofène (3 mg/kg) par voie intra-musculaire. Les paramètres de production laitière – quantité de lait produite et CCS – ont été suivis. Des accéléromètres tri-axiaux ont enregistré en continu les activités et les postures : temps passé à ingérer, à ruminer, sans activité, debout.

La phase aiguë de l'inflammation a eu un effet intense au niveau mammaire – augmentation des CCS – et des effets modérés au niveau systémique – hypoactivité -. Des modifications différées ont ensuite été observées : des conséquences directes – diminution de la production laitière –, ou des phénomènes rebonds – suractivité, augmentation du temps passé à ingérer - des signes systémiques de la phase aiguë. Le kétoprofène n'a pas inhibé les conséquences de l'inflammation locale au niveau de la barrière sang-lait (augmentation des CCS), mais il a limité les conséquences directes (limitation du « *sickness behavior* »), indirectes (limitation des pertes de production) et les effets rebonds de l'inflammation systémique.

Nos résultats renforcent les connaissances sur les conséquences des mammites cliniques, permettant un diagnostic plus précoce et sensible, notamment en croisant les informations de différents systèmes de détection. De plus, ils démontrent le rôle bénéfique de l'administration très précoce des AINS.

Mots-clés

Mammite clinique, LPS, Production laitière, Accéléromètre, Anti-inflammatoire

Jury

Président du jury : **Professeur BONNET-GARIN Jeanne-Marie**
Directeur de thèse : **Docteur LEDOUX Dorothée**
2ème assesseur : **Professeur BECKER Claire**