

**UNE METHODE POUR APPRECIER L'EFFICACITE
D'UN TRAITEMENT ANTICOCCIDIEN PREVENTIF
DANS UNE EXPERIMENTATION EN MESURES REPETEES***

C. LOPEZ (1), Y.M. CHATELIN (2) et C. MAGE (2).

RESUME : Une méthode est proposée pour évaluer, en élevages allaitants, l'effet d'un traitement anticoccidien à forte rémanence par rapport à un traitement traditionnel sur l'évolution du pourcentage d'animaux présentant une coproscopie positive pendant les mois d'hiver. Un modèle d'évolution linéaire du risque d'infestation en échelle logit est défini qui permet de mettre en évidence une efficacité du traitement préventif à la sortie de l'hiver ainsi qu'un risque supérieur chez les génisses. Ces effets varient par ailleurs au cours de l'hiver.

SUMMARY : This method has been designed to assess the effect at suckler breeders of a highly remanent anticoccidian treatment on the change in the percentage of animals presenting a positive coproscopy during the winter months, compared to the effect of traditional treatment. A logit-scaled linear model of infection risk was defined. It enabled demonstrating at the end of winter that the preventive treatment had a certain effectiveness and that heifers run a higher risk. These effects varied during the winter.

*
* *

INTRODUCTION

Une étude épidémiologique conduite dans des troupeaux allaitants limousins a montré qu'en période de stabulation, les jeunes veaux étaient plus fréquemment sujets à la coccidiose [C. Mage, P.H. Reynal, 1989].

Cette observation semble mettre en cause l'infestation des locaux d'élevage par des oocystes de coccidies. Une réduction du nombre d'animaux porteurs de ces parasites devrait permettre, en limitant l'excrétion des oocystes, de mieux préserver les jeunes veaux.

* Article reçu le 18 septembre 1991, accepté le 8 novembre 1991

(1) ACTA, 149 rue de Bercy, 75595 Paris cedex 12, France

(2) ITEB, 149 rue de Bercy, 75595 Paris cedex 12, France

L'administration à tous les bovins, en début d'hivernage, d'un anticoccidien présentant une libération continue (150 jours) pourrait être un moyen de contrôle de cette pathologie. Aussi a-t-on expérimenté cette pratique dans certains des élevages ayant participé à l'étude épidémiologique ci-dessus mentionnée.

Les résultats de ce travail au cours duquel ont été suivis le niveau de contamination des fèces par les oocystes et l'évolution de la maladie chez les vaches, les génisses et les veaux a fait l'objet d'une publication [C. Mage, P.H. Reynal, 1990]. Le présent article ne reprend qu'une partie des données de cette étude, afin de montrer les grandes lignes de la méthode d'analyse de mesures répétées qualitatives. L'effet d'un traitement anticoccidien préventif sur le risque d'infestation par rapport à un traitement classique est testé à partir d'un modèle d'évolution linéaire du risque exprimé en échelle logit. L'incidence de l'âge des animaux est également testée ainsi que les interactions de ces deux facteurs avec le temps.

MATERIEL ET METHODES

Deux groupes de 4 élevages comparables, tant par la fréquence des coccidioses que par le type de bâtiments, ont été retenus pour cet essai.

Un premier groupe comprenant 103 vaches, 34 génisses de 1 à 2 ans et 78 veaux nés durant l'année de l'expérience a servi de témoin. Les seuls traitements orientés contre les coccidioses ont concerné les cas cliniques chez les jeunes veaux, ce qui correspond à la pratique traditionnelle.

Tous les animaux du second groupe (144 vaches et 80 génisses) ont reçu à l'entrée à l'étable un bolus de Monensin libérant quotidiennement 100 mg d'anticoccidien pendant 150 jours, c'est-à-dire tout au long de l'hiver. Ce groupe est appelé dans la suite "groupe traité". Dans ce groupe expérimental, 93 veaux sont nés qui ont constitué la nouvelle génération.

Dans chaque élevage, au début de l'essai, 5 vaches et 5 génisses (ultérieurement qualifiées respectivement d'adultes et de jeunes) ont été choisies pour être suivies tout au long de l'hiver.

Les examens coproscopiques individuels (comptage et typage des oocystes de coccidies selon la technique Mc Master) réalisés tous les mois, de décembre à avril, sur ces animaux permettent d'apprécier le niveau d'excrétion des oocystes dans les fèces ainsi que la fréquence de l'infestation dans les troupeaux.

Les résultats que nous allons exploiter concernent uniquement le pourcentage des vaches et des génisses présentant des coproscopies positives lors des examens mensuels hivernaux.

ANALYSES STATISTIQUES

L'étude de l'efficacité du traitement préventif a porté sur la période de janvier à mars (3 contrôles t=1, 2, 3).

Une étude de comparabilité des deux groupes de traitement a été réalisée en début d'expérimentation (contrôle de décembre : t=0).

LE MODELE

Un modèle de régression a été testé sur la transformée logistique du pourcentage de positifs à chaque contrôle (t=1, 2, 3) conditionnellement au profil sur les deux facteurs étudiés : le traitement et l'âge.

$$\lambda_{ij,t} = \mu_{ij} + \beta_{ij} * (t-1) \quad [1]$$

où :

i représente le niveau de traitement (traité (i=1) / témoin (i=2))

j représente la classe d'âge (adulte (j=1) / jeune (j=2)).

μ_{ij} est le pourcentage de positifs en échelle logit au premier contrôle (t=1) et β_{ij} représente la variation mensuelle du pourcentage de positifs en échelle logit pour le profil ij des facteurs étudiés.

Le taux de positifs $\theta_{ij,t}$ prédit par le modèle de régression se déduit directement du modèle [1] et s'écrit :

$$\theta_{ij,t} = \frac{e^{\lambda_{ij,t}}}{1 + e^{\lambda_{ij,t}}} \quad [2]$$

Ce type de modèle qui s'inspire de ceux utilisés dans les essais biologiques sur réponses binaires [Berkson, 1944, 1953, 1955, Finney, 1964] est d'un usage classique dans les ajustements de "modèles de croissance" [Grizzle, Allen, 1969 ; Koch et al., 1977].

L'ESTIMATION DES PARAMETRES

L'estimation des 8 paramètres (μ_{ij} , β_{ij} ; i=1, j=2) est obtenue par la méthode des moindres carrés généralisés [Grizzle et al., 1969] où une pondération est appliquée qui prend en compte le caractère répété des mesures conditionnellement au profil ij des facteurs traitement et âge (c'est-à-dire la structure de corrélation existant entre $\lambda_{ij,1}$, $\lambda_{ij,2}$ et $\lambda_{ij,3}$).

Une estimation du taux d'infestation par traitement ajusté de l'âge s'obtient à partir de la formule [2] appliquée, pour chacun de deux traitements, à la moyenne arithmétique des transformées logistiques sur l'ensemble des 2 classes d'âge.

$$\hat{\theta}_{i,t} = \frac{e^{\bar{\lambda}_{i,t}}}{1 + e^{\bar{\lambda}_{i,t}}} \quad i = 1,2$$

$$\text{où } \bar{\lambda}_{i,t} = \frac{1}{2} (\lambda_{i1,t} + \lambda_{i2,t})$$

LA VALIDATION DU MODELE

La validation est réalisée par un test d'adéquation du modèle : comparaison (de la statistique) à un seuil à 5 % d'un chi-deux à 4 degrés de liberté.

HYPOTHESES TESTEES SUR LES FACTEURS ETUDIES

Les interactions du traitement avec le temps et de l'âge avec le temps sont testées ainsi que les effets du traitement, de l'âge et de leur interaction en mars (t=3).

Ces hypothèses sont associées à des comparaisons de combinaisons linéaires des paramètres (μ_{ij}, β_{ij}) .

Les tests correspondants sont alors des tests de contrastes à zéro (testés par des chi-deux).

L'absence d'interaction Traitement*Temps correspond ainsi à l'égalité des pentes intra-traitement ajusté de l'âge ; elle est testée par la comparaison à zéro du contraste

$$C_{\text{Trxt}} = \beta_{11} + \beta_{12} - \beta_{21} - \beta_{22}$$

Les contrastes correspondant aux tests de l'interaction traitement*âge, des effets traitement et âge en mars figurent dans le tableau I.

Tableau I :

	μ_{11}	β_{11}	μ_{12}	β_{12}	μ_{21}	β_{21}	μ_{22}	β_{22}
Traitement (t=3)	1	2	1	2	-1	-2	-1	-2
Age (t=3)	1	2	-1	-2	1	2	-1	-2
Trait. x Age (t=3)	1	2	-1	-2	-1	-2	1	2

RESULTATS

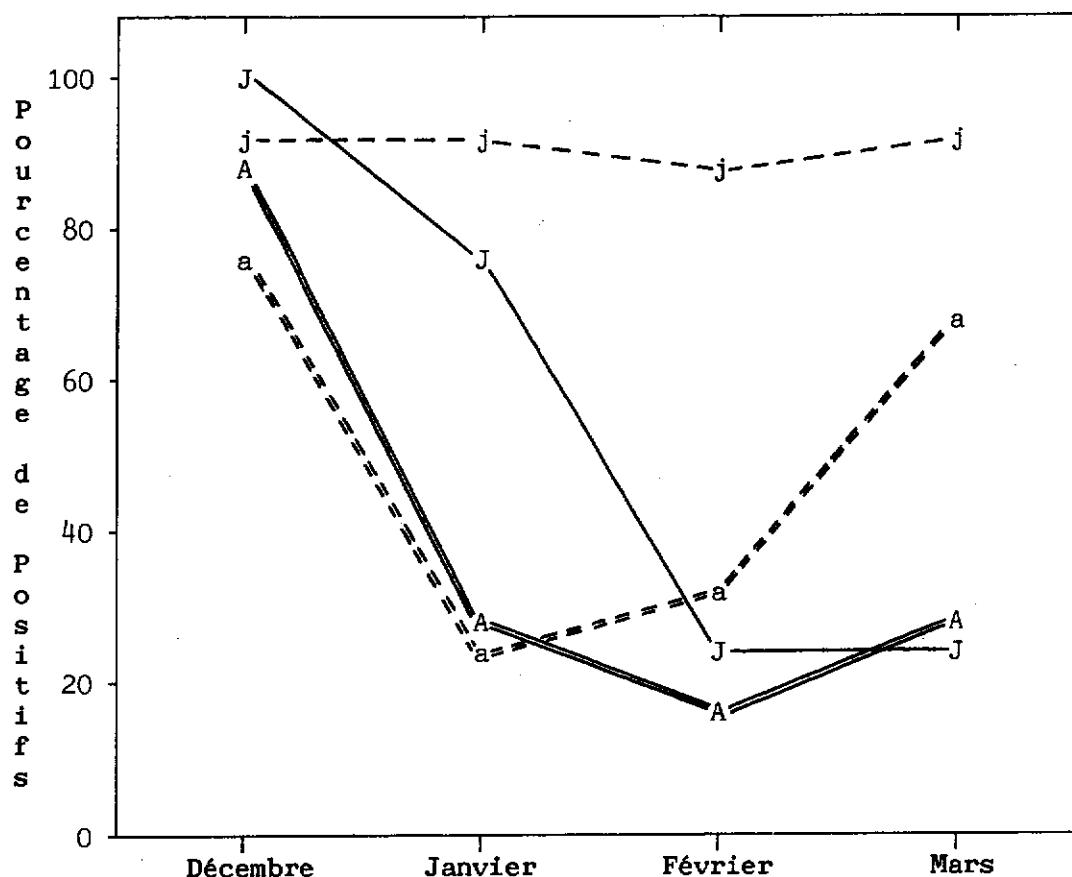
Les pourcentages d'infestation de décembre à mars (contrôles t=0 à t=3) par niveau de traitement*âge figurent dans le tableau II.

Tableau II : Pourcentages de positifs.

	t			
	0	1	2	3
Traités adultes	0.893	0.286	0.179	0.286
Traités jeunes	1.000	0.750	0.250	0.250
Témoins adultes	0.778	0.222	0.333	0.667
Témoins jeunes	0.944	0.909	0.864	0.909

Leur évolution est représentée dans le graphique ci-dessous (Figure 1).

Figure 1 : Les infections en fonction du temps.
 A : Traités adultes ; a : Témoins adultes ; J : Traités jeunes ; j : Témoins jeunes



On constate un fort taux initial d'infestation pour les 4 groupes traitement* âge avec une chute importante de ce taux dès la fin du premier mois sauf pour les "témoins jeunes" qui conservent une forte excrétion tout au long de l'hiver.

Les animaux traités conservent un niveau bas d'excrétion quel que soit leur âge alors que les "adultes témoins" voient leur taux remonter en fin d'hiver.

Les pourcentages de positifs sont comparables dans les deux groupes de traitement en décembre ($t = 0$).

Tableau III :

	Traités	Témoins	χ^2	p
% positifs	0.925	0.850	1.13	0.288

(N = 40 animaux par groupe)

Le tableau IV présente les transformées logistiques $\lambda_{ij, t}$ du risque d'infection aux 3 contrôles ($t = 1, 2, 3$) conditionnellement au profil Traitement*Age.

Tableau IV : Transformées logistiques du risque d'infestation.

	t			
	ij	1	2	3
Traités adultes	11	-0.916	-1.526	-0.916
Traités jeunes	12	1.099	-1.099	-1.099
Témoins adultes	21	-1.253	-0.693	0.693
Témoins jeunes	22	2.303	1.846	2.303

$$\lambda_{ij,t} = \log_e \left(\frac{\theta_{ij,t}}{1-\theta_{ij,t}} \right)$$

où $\theta_{ij,t}$ = Proba (infestation à t/traitement i et âge j).

Les estimations des paramètres du modèle 1, ainsi que leur écart-type figurent dans le tableau V.

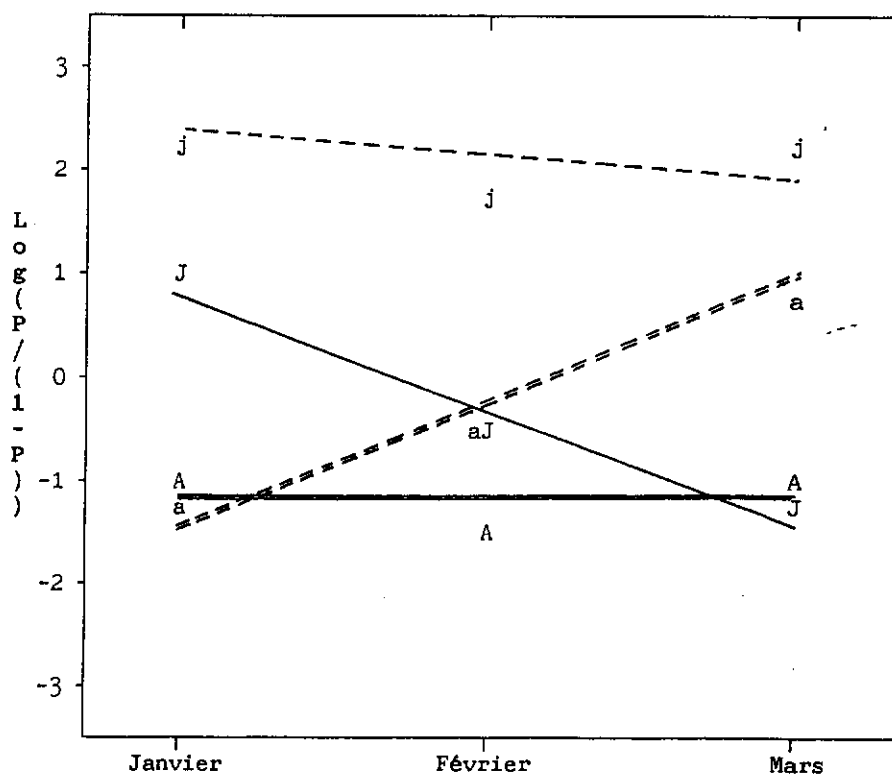
Tableau V :

	$\mu_{ij} \pm s_{\mu}$	$\beta_{ij} \pm s_{\beta}$
Traités adultes	-0.968 0.415	-0.078 0.342
Traités jeunes	0.799 0.636	-1.198 0.379
Témoins adultes	-1.454 0.493	1.001 0.296
Témoins jeunes	2.247 0.739	-0.184 0.239

Les droites sont représentées dans la figure 2.

Figure 2 : La transformée Logit fonction du temps.

A : Traités adultes ; a : Témoins adultes ; J : Traités jeunes ; j : Témoins jeunes



Le test d'adéquation du modèle est non significatif ($\chi^2_{(4)} = 4.65$; $p = 0.325$). Les écarts au modèle sont donc non significatifs ; le modèle de régression peut être retenu.

Le taux d'infestation élevé du groupe "Témoins jeunes" peut être considéré comme constant (pente β_{22} estimée à -0.184 ± 0.329 non significativement différente de zéro ($\chi^2_{(1)} = 0.31$; $p = 0.58$).

Le taux moyen d'infestation sur la période estimé par le modèle est de 88,7 %.

De même, les animaux "Traités adultes" peuvent être considérés comme ayant un faible risque constant au cours de la période janvier-mars (pente estimée $\beta_{11} = -0.078 \pm 0.342$) non significativement différente de zéro ($\chi^2_{(1)} = 0.05$; $p = 0.82$). Le taux moyen estimé est de 20 %.

LES INTERACTIONS DES FACTEURS AVEC LE TEMPS

L'âge et le traitement ont des interactions avec le temps significatives confirmant ainsi l'analyse descriptive faite plus haut.

Tableau VI :

	$\chi^2_{(1)}$	P
Traitement* temps	9.59	0.0020
Age* temps	11.63	0.0007

LES TESTS A T = 3 (Mars)

* L'interaction traitement* âge est à la limite de signification ($\chi^2_{(1)} = 3.25$; $p = 0.071$).

Le tableau VII fournit les estimations des taux théoriques d'infestation donnés par le modèle de régression (entre parenthèses figurent les taux observés).

Tableau VII :

% positifs	Adultes	Jeunes
Traités	0.245 (0.286)	0.168 (0.250)
Témoins	0.634 (0.667)	0.867 (0.909)

REMARQUE : L'interaction est plus que probable, elle n'est pas mise en évidence ici par manque de puissance.

* Il n'y a pas de différence significative entre les deux classes d'âge ($\chi^2_{(1)} = 0.73$; $p = 0.392$).

Le tableau VIII représente les estimations des taux théoriques d'infestation par classe d'âge ajusté du traitement (entre parenthèses figurent les taux observés).

Tableau VIII :

	Adultes	Jeunes
% positifs	0.428 (0.435)	0.535 (0.676)

On constate que le modèle de régression sous-estime de façon importante les taux observés pour les jeunes à $t = 3$.

* On constate un effet traitement très hautement significatif ($\chi^2_{(1)} = 26.48 ; p < 0.0001$).

Le tableau IX représente les taux théoriques estimés par le modèle (entre parenthèses figurent les taux observés).

Tableau IX :

	Traités	Témoins
% positifs	0.204 (0.275)	0.771 (0.800)

DISCUSSION

La méthode décrite permet de prendre en compte le caractère de "mesures répétées" du dispositif à savoir la structure de corrélation induite sur les taux d'infestation du fait des observations répétées sur les animaux pendant toute la durée de l'expérimentation.

Nous pouvons ainsi tester rigoureusement l'influence des facteurs étudiés sur le risque d'infestation exprimé en échelle Logit à partir d'un modèle particulièrement simple d'évolution de ce risque pendant les mois d'hiver.

Il faut toutefois noter que l'élevage aurait pu être introduit dans le modèle comme facteur concomitant.

Cela n'a pas été fait car nous n'aurions pas eu alors assez d'animaux par niveau des trois facteurs associés pour obtenir des estimations fiables des paramètres du modèle (16 strates correspondant aux associations "Traitement* Age* Elevage" au lieu des quatre niveaux correspondant à "Traitement* Age").

Nous n'avons pas pris en compte non plus les données du mois de décembre dans la modélisation de l'évolution du risque d'infestation.

A cela une raison principale, la transformée logistique du risque en décembre pour les "traités* jeunes" n'est pas estimable car tous les animaux étaient infestés à cette époque.

Il existe toutefois des possibilités de donner des valeurs approchées de ce risque à partir de pondérations permettant ainsi une modélisation parabolique du risque d'infestation pour la période décembre à mars.

Nous n'avons pas développé cette approche ici préférant considérer le mois de décembre (qui est le mois d'entrée dans l'étable) comme une date de début d'essai, c'est-à-dire comme un point pré-expérimental.

CONCLUSION

On peut déduire de ces données que les génisses portent l'essentiel de la responsabilité de la contamination de l'élevage (sans traitement, niveau élevé et stable des positifs) qui contribue à une nouvelle infestation des adultes (cf adultes témoins). Le traitement semble être efficace : les adultes traités ne se recontaminent pratiquement pas et les jeunes voient leur taux d'infestation régulièrement diminuer.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier Ph. Reynal, vétérinaire du G.D.S. de la Corrèze ; C. Chasteloux et H. Bourgne, Directeur et Technicien du Laboratoire Vétérinaire Départemental de Tulle pour leur collaboration au programme parasitaire.

BIBLIOGRAPHIE

- BERKSON J.- Application of the logistic function to bioassay. *Journal of the American Statistical Association*, 1944, 39, 357-365.
- BERKSON J.- A statistically precise and relatively simple method of estimating the bioassay with quantal response based on the logistic function. *Journal of the American Statistical Association*, 1953, 48, 565-599.
- BERKSON J.- Maximum likelihood and minimum χ^2 estimates of the logistic function. *Journal of the American Statistical Association*, 1955, 50, 130-162.
- FINNEY D.J.- *Statistical methods in biological assay*. 3ème édition, Griffin, Ltd, London, 1978.
- GRIZZLE J.E. and ALLEN D.M.- Analysis of growth and dose response curves. *Biometrics*, 1969, 25, 357-382.
- GRIZZLE J.E., STARMER C.F and KOCH G.G.- Analysis of categorical data by linear models. *Biometrics*, 1969, 25, 489-504.
- KOCH G.G., LANDIS J.R., FREEMAN J.L., FREEMAN D.H. and LEHMAN R.G.- A general methodology for the analysis of repeated measurement of categorical data. *Biometrics*, 1977, 33, 133-158.
- MAGE C. and REYNAL P.H.- Epidemiological observations of coccidiosis in suckler calves in France. Vth International coccidiosis conference, Tours (France), 17-20 octobre 1989. Ed. INRA (Colloques de l'INRA n° 49).
- MAGE C. et REYNAL P.H.- Prévention thérapeutique des coccidioses chez les jeunes bovins limousins. *CR ITEB*, 1990, n° 91027.