

ARCHIVÉE - Rapport du comité d'experts sur la STbr de l'Association canadienne des vétérinaires

novembre 1998

Table des matières

- [Sommaire](#)
- [1 Mandat](#)
- [2 Processus du comité](#)
 - 2.1 Sélection des membres du comité
 - 2.2 Examen des conflits d'intérêts
 - 2.3 Fonctionnement du comité
 - 2.3.1 Réunions du comité
 - 2.4 Documentation fournie par Santé Canada
- [3 Processus d'examen](#)
 - 3.1 Considérations relatives à la définition du processus
 - 3.2 La nécessité de combiner les données
 - 3.3 Évaluation qualitative et « sondage subjectif »
 - 3.4 Regroupement des données
 - 3.5 Méta-analyses
 - 3.5.1 Méthodes statistiques des méta-analyses
 - 3.5.2 Comparabilité des études et généralisation des résultats
 - 3.5.3 Hétérogénéité des résultats
 - 3.5.4 Qualité des études
 - 3.5.5 Parti pris des publications
 - 3.5.6 Lignes directrices pour interpréter les résultats des méta-analyses
 - 3.6 Examen de la documentation
 - 3.7 Extraction des données
 - 3.8 Liste complète des questions
 - 3.9 Structure générale de la présentation des évaluations des résultats
- [4 Efficacité](#)
 - 4.1 Production laitière
 - 4.1.1 Méta-analyse
 - 4.1.2 Commentaires et conclusions
 - 4.2 Pourcentage de matière grasse
 - 4.2.1 Méta-analyse
 - 4.2.2 Commentaires et conclusions
 - 4.3 Pourcentage de lactose

- 4.3.1 Méta-analyse
 - 4.3.2 Commentaires et conclusions
- 4.4 Pourcentage de protéines
 - 4.4.1 Méta-analyse
 - 4.4.2 Commentaires et conclusions
- 5 Conséquences nutritionnelles
 - 5.1 Absorption de matière sèche
 - 5.1.1 Méta-analyse
 - 5.1.2 Commentaires et conclusions
- 6 État corporel
 - 6.1 BCS supérieur à 200
 - 6.1.1 Méta-analyse
 - 6.1.2 Commentaires et conclusions
 - 6.2 Autres estimations de l'état corporel
 - 6.3 Commentaires et conclusions S État corporel
 - 6.4 Capacité de contrôler ou d'éliminer les effets néfastes
- 7 Santé du pis
 - 7.1 Taux et risque de mammite clinique
 - 7.1.1 Méta-analyse
 - 7.1.2 Commentaires et conclusions
 - 7.1.3 Les effets sont-ils directs ou indirects?
 - 7.1.4 Augmentation prévue des cas de mammite clinique
 - 7.1.5 Résidus antibiotiques
 - 7.1.6 Capacité de contrôler ou d'éliminer les effets néfastes
 - 7.1.7 Renseignements supplémentaires nécessaires
 - 7.2 Mammite subclinique
 - 7.2.1 Méta-analyse
 - 7.2.2 Commentaires et conclusions
 - 7.2.3 Capacité de contrôler ou d'éliminer les effets néfastes
 - 7.2.4 Renseignements supplémentaires nécessaires
- 8 Reproduction
 - 8.1 Incidence des ovaires kystiques
 - 8.1.1 Méta-analyse
 - 8.1.2 Commentaires et conclusions
 - 8.2 Inséminations par conception (SPC)
 - 8.2.1 Méta-analyse
 - 8.2.2 Commentaires et conclusions
 - 8.3 Intervalle vêlage conception (IVC)
 - 8.3.1 Méta-analyse
 - 8.3.2 Commentaires et conclusions
 - 8.4 Naissances multiples
 - 8.4.1 Méta-analyse
 - 8.4.2 Commentaires et conclusions

- 8.4.3 Renseignements supplémentaires nécessaires
- 8.5 Risque d'absence de grossesse
 - 8.5.1 Méta-analyse
 - 8.5.2 Commentaires et conclusions
- 8.6 Risque d'avortement
 - 8.6.1 Méta-analyse
 - 8.6.2 Commentaires et conclusions
 - 8.6.3 Renseignements supplémentaires nécessaires
- 8.7 Durée de la gestation
 - 8.7.1 Méta-analyse
 - 8.7.2 Commentaires et conclusions
- 8.8 Rétention du placenta
- 8.9 Évaluation globale des effets sur la reproduction
- 8.10 Capacité de contrôler ou d'éliminer les effets néfastes
- 8.11 Renseignements supplémentaires nécessaires
- 9 Pieds et pattes
 - 9.1 Méta-analyse
 - 9.2 Commentaires et conclusions
 - 9.3 Les effets sont-ils directs ou indirects?
 - 9.4 Capacité de contrôler ou d'éliminer les effets néfastes
- 10 Autres problèmes de santé
 - 10.1 Réactions aux injections
 - 10.2 Maladies métaboliques
- 11 Mise à la réforme
 - 11.1 Méta-analyse
 - 11.2 Commentaires et conclusions
- 12 Bien-être des animaux
- 13 Interactions des médicaments
- 14 Conclusions et recommandations
 - 14.1 Efficacité
 - 14.1.1 Production laitière
 - 14.1.2 Composition
 - 14.2 Sécurité des animaux
 - 14.2.1 État corporel
 - 14.2.2 Mammite
 - 14.2.3 Résidus antibiotiques
 - 14.2.4 Effets sur la reproduction
 - 14.2.5 Claudication
 - 14.2.6 Autres effets sur la santé
 - 14.2.7 Mise à la réforme
 - 14.2.8 Bien-être des animaux
 - 14.3 Renseignements supplémentaires
- 15 Références citées dans le texte

Annexes

- Annexe 1 - Composition du comité d'experts de l'ACV sur la STbr *
- Annexe 2 - Document d'examen des méta-analyses *
- Annexe 3 - Méthodes statistiques utilisées dans les méta-analyses *
- [Annexe 4 - Liste des articles pertinents](#)
- [Annexe 5 - Liste des articles clés](#)
- [Annexe 6 - Sommaire de la documentation fournie au comité d'experts de l'ACV sur la STbr par Santé Canada](#)
- [Annexe 7 - Feuilles explicatives pour tous les articles clés](#)
- [Annexe 8 - Lignes directrices sur l'extraction des données](#)
- [Annexe 9 - Liste de la base de données complète](#) (En raison des tableaux et des graphiques, le document est disponible seulement en format PDF)
- [Annexe 10 - Calculs des cas de mammite](#)
- Annexe 11 - Classification des injections hypodermiques par le Conseil canadien de protection des animaux *

* Le document n'est pas disponible en format HTML; pour de plus amples renseignements communiquez avec [Hank Shriel](#) au 613-957-3051

Sommaire

À la demande de Santé Canada, l'Association canadienne des vétérinaires (ACV) a établi un comité d'experts pour examiner les problèmes d'efficacité et de sécurité de la somatotropine bovine recombinante (STbr). Le comité a été formé en mars 1998 et possède une expertise en épidémiologie (D^r Ian Dohoo S président), en gestion de la santé des troupeaux laitiers (D^r Luc DesCôteaux, D^r Ken Leslie et D^r Wayne Shewfelt), en nutrition laitière (D^r Alan Fredeen), en gestion du bétail et en santé des animaux (D^r Allan Preston) et en pharmacologie clinique et en médecine interne des gros animaux (D^{re} Patricia Dowling). Le comité a mené ses travaux de façon nettement indépendante de Santé Canada et de l'ACV.

Le comité a examiné la documentation fournie par Santé Canada concernant la présentation de Monsanto demandant que la STbr (somatotropine bovine) soit approuvée pour utilisation au Canada et a entrepris un examen exhaustif de la documentation publiée sur le sujet. Bien que le comité ait considéré les études fondées sur le produit de Monsanto et sur les produits d'autres entreprises, il s'est concentré sur les premières. Le processus d'examen a mis l'accent sur les études qui mesuraient cliniquement les résultats pertinents. Les effets de la STbr ont été évalués dans les principaux domaines : production de lait, composition du lait, conséquences nutritionnelles, état corporel, santé du pis, reproduction, claudication, autres problèmes de santé, réforme et bien-être des animaux. Dans chaque domaine, des mesures clés des effets (par exemple, 3,5 % du lait standardisé pour la production de lait) ont été déterminées et toutes les données de l'examen de la documentation ont été extraites. Ces données ont été résumées en

une ou plusieurs grandes analyses pour produire des estimations globales des effets. D'autres mesures connexes, mais signalées moins couramment, des effets ont également été considérées d'une manière plus subjective. Si un effet néfaste a été observé, le comité s'est demandé si les pratiques de gestion de la santé des troupeaux laitiers étaient adéquates pour contrôler et éliminer les effets. Enfin, le comité s'est interrogé sur la pertinence d'avoir des renseignements supplémentaires pour évaluer adéquatement les effets de la STbr.

Le comité a conclu que la STbr augmente la production laitière (3,5 % du lait standardisé) d'une moyenne de 11,3 % chez les vaches primipares et de 15,6 % chez les vaches multipares. On a constaté un écart considérable dans la réponse des études, mais toutes, sauf une, ont signalé un effet positif. L'examen a démontré une très petite augmentation de la teneur en matière grasse du beurre (% de matière grasse) dans le lait et de la teneur en protéines (% de protéines) chez les vaches multipares, mais l'ampleur des effets est trop infime pour être de quelque conséquence.

Le traitement par la STbr a diminué l'état corporel des vaches et, bien que les vaches traitées augmentent uniformément leur absorption de matière sèche pendant la période de traitement et pendant la lactation subséquente, cela ne semble pas suffisant pour compenser la demande d'énergie accrue associée à une production supérieure. En conséquence, les vaches traitées ont commencé leur lactation suivante dans un état corporel inférieur à celui des vaches non traitées.

L'administration de la STbr a augmenté le risque de mammite clinique d'environ 25 %. Il semble également se manifester une légère augmentation de la prévalence des infections intramammaires subcliniques à la fin de la période de traitement. Le comité croit que, bien que les techniques actuelles de gestion de la santé des troupeaux laitiers puissent réduire ce risque accru, elles ne sont pas adéquates pour l'éliminer. Le calcul du nombre prévu de cas de mammite « par litre de lait expédié » donne une augmentation d'environ 10 %. Étant donné cette augmentation relativement réduite et les programmes actuels visant à s'assurer de l'absence de résidus antibiotiques dans le lait vendu pour la consommation humaine, le comité s'est dit d'avis que le risque d'une augmentation des résidus antibiotiques dans les produits laitiers est infime.

On a constaté un certain nombre d'effets sur le rendement de la reproduction associés à l'administration de la STbr, notamment une augmentation substantielle du risque d'absence de grossesse et une légère augmentation du nombre de jours permettant aux vaches de concevoir. On n'a constaté aucune preuve concluante d'une augmentation des risques d'ovaires kystiques et de naissance multiple. Il serait possible de contrôler ces effets défavorables en retardant l'administration du médicament jusqu'à ce que la gestation des vaches soit confirmée. On a constaté qu'il y avait une preuve limitée d'augmentation du risque de rétention du placenta et d'avortement chez les vaches traitées, mais les données sont insuffisantes pour tirer une conclusion ferme sur ces effets éventuels.

Chez les vaches traitées, on a vu une augmentation d'environ 50 % du risque de claudication clinique. Plusieurs des cas de claudication étaient attribuables aux jointures des pattes antérieures et postérieures. Le comité croit que les pratiques actuelles de gestion de la santé ne permettent pas d'éliminer ce risque accru.

L'administration de la STbr a réduit le risque de cétose et de certaines autres maladies métaboliques dans la période postnatale de l'adaptation suivant la période d'administration de la STbr. Cela est probablement attribuable à une combinaison de l'état corporel atténué des vaches au vêlage au début de la lactation suivante et aux niveaux supérieurs d'absorption de matière sèche au cours de la période postnatale subséquente.

Les vaches traitées, particulièrement les vaches multipares, courent un risque plus élevé d'être mises à la réforme. La plupart des données sur la mise à la réforme ne comprenaient pas la suppression des raisons associées à la reproduction, de sorte que le risque accru d'absence de grossesse exacerberait ce problème dans les troupeaux laitiers commerciaux.

Selon le comité, un certain nombre de préoccupations légitimes concernant le bien-être des animaux sont associées à l'administration de la STbr, notamment un risque accru de mammite clinique et de claudication, ainsi qu'une réduction de l'espérance de vie des vaches traitées. Sans avoir de meilleures données sur la fréquence et la gravité des réactions aux injections, le comité ne pouvait déterminer si ces réactions représentent une préoccupation significative quant au bien-être des animaux.

En général, le comité est d'avis que les données disponibles sont suffisantes pour établir une évaluation raisonnablement éclairée des effets de la STbr. Il se dégage quatre conditions particulières (risque d'ovaires kystiques, de naissance multiple, de rétention du placenta et d'avortement) pour lesquelles il semble y avoir un effet associé à l'administration du médicament, mais pour lesquelles la preuve est insuffisante pour tirer des conclusions fermes. Les renseignements sont également insuffisants pour déterminer à quelle fréquence se produisent les réactions aux injections. Si le produit est approuvé pour la vente, il importera d'en savoir plus sur la nature du risque accru de mammite et de claudication afin de gérer ces problèmes aussi efficacement que possible.

1. Mandat

Comme l'a prévu Santé Canada, le mandat du comité d'experts de l'ACV sur la STbr était le suivant :

- Examiner les données scientifiques employées par le Bureau des médicaments vétérinaires pour déterminer que, s'il est utilisé conformément aux directives de son étiquette, le Nutrilac (STbr) augmentera la production laitière sans entraîner des problèmes de santé graves qui ne peuvent pas être contrôlés adéquatement par les pratiques actuelles de gestion des troupeaux laitiers.
- Formuler des observations et des recommandations concernant la pertinence des données scientifiques soumises par le fabricant de Nutrilac (STbr) ou existant ailleurs pour établir des évaluations scientifiques judicieuses concernant la santé du produit et les risques pour la santé animale associés à l'administration du Nutrilac (STbr) dans le troupeau laitier canadien.

Renseignements aux médias :

Margot Geduld
(613) 957-1588

Comité d'experts sur la STbr de l'ACV

Nous soumettons le rapport suivant pour aider Santé Canada à évaluer la présentation de Monsanto demandant l'autorisation d'utiliser Nutrilac (STbr).

- Dr. Luc DesCôteaux
- Dr. Ian Dohoo (Président)
- Dre. Patricia Dowling
- Dr. Alan Fredeen
- Dr. Ken Leslie
- Dr. Allan Preston
- Dr. Wayne Shewfelt

2. Processus du comité**2.1 Sélection des membres du comité**

L'Association canadienne des vétérinaires (ACV) a accepté une demande de Santé Canada concernant la formation d'un comité d'experts chargé d'examiner la sécurité animale et l'efficacité de la STbr. L'unique responsabilité de l'ACV a été de recruter l'expertise appropriée pour le comité. Un président du comité possédant une expertise en épidémiologie, le D^r Ian Dohoo, a été choisi en février 1998. En mars 1998, les membres du comité ayant une expertise en gestion de la santé des troupeaux laitiers (D^r Ken Leslie, D^r Luc DesCôteaux et D^r Wayne Shewfelt), en nutrition des troupeaux laitiers (D^r Alan Fredeen), en gestion du bétail et en bien-être des animaux (D^r Allan Preston) et en pharmacologie clinique (D^{re} Patricia Dowling) ont été recrutés pour siéger au comité. Une brève description des antécédents de chaque membre du comité figure à [l'annexe 1](#). Le conseil d'administration de l'ACV a examiné les recommandations du président concernant la composition du comité et a approuvé celle-ci à la fin de mars 1998. Tous les membres du comité ont siégé sans aucune rémunération.

2.2 Examen des conflits d'intérêts

L'ACV a distribué à tous les membres du comité un exemplaire de la politique de Santé Canada sur les conflits d'intérêts ainsi que le formulaire de déclaration de conflits d'intérêts. L'ACV a compilé l'ensemble des formulaires de déclaration de conflits d'intérêts et les a transmis à Santé Canada, qui devait examiner les déclarations et déterminer qu'aucun membre du comité n'était

en conflit d'intérêts. La question des conflits d'intérêts a également été examinée par tous les membres du comité à sa première réunion le 1^{er} mai 1998.

2.3 Fonctionnement du comité

Après son établissement, le comité a fonctionné de façon indépendante de l'ACV et de Santé Canada. Le mandat du comité était de préparer un rapport pour Santé Canada, la date visée étant le 31 octobre. Santé Canada a fourni au comité un soutien opérationnel pour l'organisation des réunions et les dépenses des membres du comité. De plus, Santé Canada a embauché une adjointe technique (M^{me} Nicole Schaeffer, étudiante en médecine vétérinaire) pour participer aux tâches de gestion de l'information du comité.

2.3.1 Réunions du comité

La première réunion du comité a eu lieu le 1^{er} mai à Ottawa. Les D^{rs} Dohoo, DesCôteaux, Leslie, Preston et Shewfelt étaient présents, tandis que la D^{re} Patricia Dowling et le D^r Fredeen ont participé à une partie de la réunion par téléconférence. Voici les principaux points de discussion et les décisions découlant de cette réunion :

- On a rappelé aux membres du comité la nécessité de communiquer au complet tout conflit d'intérêts réel ou perçu.
- Le comité a examiné et accepté le mandat tel qu'il a été présenté, en notant que le bien-être des animaux devait être pris en considération sous la rubrique de la sécurité des animaux.
- Le comité a convenu qu'une trousse d'information devrait être préparée pour être distribuée aux médias intéressés, mais que les autres questions ou demandes d'information devraient être transmises au président du comité.
- Le comité a consacré beaucoup de temps à dresser une liste complète des questions à considérer dans l'examen de la documentation et cette liste complète figure dans la section [3.8](#) du présent rapport. Le comité a convenu d'examiner toute l'information fournie par Santé Canada au sujet de la présentation de Monsanto ainsi que l'information obtenue à partir des textes scientifiques examinés par des pairs.
- Le comité a convenu que les conclusions se fonderaient principalement sur l'information tirée des études du produit de Monsanto (Nutrilac). Toutefois, les études entreprises sur d'autres préparations de STbr seraient également examinées.
- On a discuté de certaines questions administratives et de procédure.

Le comité a tenu une téléconférence le 21 mai avec tous les membres à l'exception du D^r Dowling et du D^r Shewfelt. Voici les principales questions et décisions de cette réunion :

- Le comité a discuté d'un certain nombre de demandes d'information qu'il avait reçues. Il a convenu d'établir des groupes de travail de 2, 3 ou 4 membres du comité pour étudier chacun des principaux aspects (l'efficacité, la santé du pis, la reproduction, les pieds et les

pattes, la santé générale, la mise à la réforme, l'interaction des médicaments, les conséquences nutritionnelles, l'état corporel et le bien-être des animaux).

- Une discussion approfondie du processus d'examen de la documentation a suivi.

Le comité a tenu une réunion en personne le 9 juillet avec tous les membres, à l'exception du D^r Fredeen. Voici les points examinés lors de cette réunion :

- On a consacré beaucoup de temps à examiner la liste des références de la documentation publiée ou des données de la présentation de Monsanto (fournies par Santé Canada).
- On a beaucoup discuté du mécanisme de résumé de l'information des multiples études et du processus d'extraction des données pertinentes.
- On a discuté de la structure du rapport, et le comité a convenu d'une ébauche de structure pour le rapport.
- On a convenu d'une liste réduite des principales mesures des résultats pour chacune des grandes catégories. Cette liste des principales mesures des résultats figure dans la section [3.7](#) du présent rapport.

Au début de septembre, les divers groupes de travail du comité ont tenu une série de téléconférences pour discuter des conclusions préliminaires de chacun des principaux aspects. On a suivi ce processus afin de déterminer les lacunes du processus de récupération des données ainsi que les aspects nécessitant un travail préparatoire supplémentaire.

Le comité a tenu une réunion en personne à Montréal le 5 octobre; tous les membres étaient présents, à l'exception du D^r Dowling. Lors de la réunion, tous les résultats du processus d'extraction et de résumé des données de la documentation ont été examinés et le comité a formulé les principales conclusions.

à la suite de cette réunion, plusieurs versions du rapport ont été distribuées aux membres du comité pour commentaires et révision.

Le comité a tenu une dernière téléconférence le 16 novembre lors de laquelle il a convenu de la formulation finale de toutes les sections du rapport.

2.4 Documentation fournie par Santé Canada

Au cours de la période des travaux du comité, Santé Canada a fourni de l'information venant de plusieurs sources. En général, cette information comprenait :

- Des rapports des études entreprises par Monsanto (soumises à Santé Canada lors de la présentation de Monsanto)
- Des rapports de Monsanto présumant divers aspects des effets de la STbr
- De la documentation supplémentaire tirée de textes publiés (et d'autres sources pertinentes) relative à la présentation
- Des résumés de l'évaluation des divers aspects de la présentation par Santé Canada

La documentation fournie était exhaustive et était résumée dans 15 grands cahiers.

Le comité a pris la décision de centrer ses efforts sur l'examen des résultats des études originales plutôt que sur les rapports sommaires produits par les scientifiques de Monsanto ou de Santé Canada. En conséquence, nous nous sommes concentrés sur les rapports des études originales tirés de la présentation et des textes publiés.

3. Processus d'examen

3.1 Considérations relatives à la définition du processus

Certains facteurs devaient être considérés pour déterminer quel processus d'examen le comité appliquerait.

- On a reconnu que le mandat du comité était très large et devait porter sur l'efficacité et sur la santé animale. Dans le domaine de la santé animale, le comité devait considérer de nombreux effets possibles et, parmi ceux-ci, l'incidence éventuelle de l'administration du médicament sur le bien-être des animaux. En conséquence, le comité devait examiner les nombreuses mesures des résultats possibles dans son processus d'examen.
- On a reconnu qu'il se dégageait une preuve considérable quant aux effets de la STbr qui ressortirait de la présentation de Monsanto à Santé Canada et des textes publiés examinés par des pairs. Ces derniers comprendraient des études fondées sur le produit de Monsanto (somatotropine bovine) et sur d'autres formulations de la STbr d'autres fabricants. Bien qu'il ait été nécessaire de se centrer sur les données tirées des études sur la somatotropine bovine, on a cru que les résultats des autres études devaient également être pris en considération.
- Bien que les études signalées dans la présentation ou dans les textes publiés doivent présenter chacune un résultat primaire (habituellement associé à l'efficacité), la plupart offriraient des données supplémentaires sur d'autres résultats (par exemple, les effets sur la santé). Toutefois, ces résultats ne seraient pas nécessairement signalés de façon standard dans toutes les études.

En conséquence, le comité a reconnu qu'il serait nécessaire d'adopter un processus qui lui permettrait de combiner les renseignements des multiples études. Cette nécessité de combiner l'information des études est décrite plus en détail à la section [3.2](#). Trois approches possibles pour combiner l'information ont été examinées et celles-ci sont décrites aux sections [3.3](#) à [3.5](#).

3.2 La nécessité de combiner les données

Bien que de nombreuses études sur la STbr aient été entreprises, la plupart portent sur des échantillons réduits ou modestes (moins de 100 vaches). Même si une étude à partir d'un tel

échantillon puisse être adéquate pour évaluer certains des principaux effets de la STbr sur la production, elle serait insuffisante pour détecter les effets bénéfiques ou néfastes sur la santé associés à l'administration du médicament.

La puissance d'une étude se définit comme la probabilité de conclure à un effet statistiquement significatif si, en fait, un véritable effet d'une ampleur définie est présent. Les études d'une puissance insuffisante ne permettent pas de détecter les effets importants associés à l'administration d'un médicament. La puissance d'une étude dépend des éléments suivants :

- L'ampleur de la différence entre les vaches traitées et les vaches non traitées quant à l'effet recherché.
- La taille de l'échantillon de l'étude (c'est-à-dire le nombre de vaches).
- La variabilité (exprimée comme déviation ou écart standard) dans la réaction chez les vaches de chaque groupe de l'étude (c'est-à-dire le groupe traité et le groupe de contrôle).

Par exemple, l'échantillon nécessaire donnant une assurance raisonnable (puissance = 80 %) de détecter un effet significatif du médicament sur la production laitière selon les hypothèses suivantes :

- effet véritable (mais inconnu) du médicament = augmentation de 4 kg de la production laitière
- entre l'écart standard des vaches = 4 kg

serait de 16 vaches dans le groupe traité et de 16 vaches dans le groupe de contrôle ⁽¹⁾.

Toutefois, la même étude exigerait plus de 700 vaches dans chaque groupe si l'objectif était de déterminer une augmentation de 25 % du risque de mammite clinique (par exemple, de 28 % des vaches affectées à 35 %). En général, il est nécessaire que la taille des échantillons soit beaucoup plus grande pour détecter les effets des médicaments sur les paramètres mesurés sur une échelle dichotomique (par exemple, présence ou absence de mammite clinique) plutôt que les résultats mesurés sur une échelle continue (par exemple, production laitière).

Des études individuelles d'une puissance insuffisante peuvent avoir pour conséquence qu'aucune des cinq études ne signale un effet significatif sur un résultat recherché. Toutefois, cela peut être attribuable principalement au manque de puissance de chaque étude plutôt qu'à l'absence d'un véritable effet. En conséquence, il importe d'utiliser une méthode de combinaison des données des multiples études pour détecter les effets éventuellement importants.

En général, il y a trois approches pour combiner les données des diverses études :

- une évaluation qualitative de chaque étude et un sondage subjectif des résultats;
- un sondage direct des données des diverses études en une seule grande analyse;
- une méta-analyse des résultats des diverses études.

Chacune de ces options présente des avantages et des inconvénients et chacune sera examinée ci-après.

3.3 évaluation qualitative et « sondage » subjectif

Cette approche est la plus appropriée s'il y a un nombre très limité d'études et s'il y a des détails considérables disponibles sur chacune de ces études. Il s'agit probablement de l'approche courante pour traiter les présentations des fabricants de produits pharmaceutiques dans lesquels on examine seulement un nombre limité d'études qui ont été entreprises pour soutenir la présentation. Toutefois, on rend compte de ces études de façon très détaillée. Cette approche présente plusieurs inconvénients. Premièrement, si l'on a réalisé un grand nombre d'études, l'évaluation des détails de ces études devient une tâche écrasante. Deuxièmement, lorsqu'on combine subjectivement les données des multiples études, on a tendance à accorder un poids à peu près égal à chacune d'elles. Comme on le verra plus tard dans le présent rapport, il est clair qu'on devrait accorder plus de poids à certaines études qu'à d'autres.

En général, cette approche n'a pas été considérée comme viable, étant donné le grand nombre d'études qui ont été entreprises, le grand nombre de résultats ou de variables dépendantes que le comité devrait examiner ainsi que le délai relativement court pour accomplir la tâche.

3.4 Regroupement des données

Le regroupement direct des données de multiples études et la répétition d'une analyse sur un plus grand nombre de vaches est un moyen efficace d'accroître la puissance d'un groupe d'études pour détecter les effets. Monsanto a entrepris et signalé un certain nombre de ces analyses regroupées. Le désavantage de cette approche est que ces analyses ne peuvent être entreprises que par le fabricant parce que lui seul possède les données brutes nécessaires des multiples études. (Ce moyen n'est généralement pas approprié pour calculer simplement une moyenne des statistiques sommaires présentées dans un rapport.) Par conséquent, seuls les résultats que le fabricant choisit d'évaluer seraient considérés. De même, cette approche ne permet pas d'inclure les données des études réalisées par les autres fabricants. Enfin, cette approche n'offre pas une évaluation de la diversité des résultats entre les études. Le fait de savoir si un effet observé est relativement constant entre les études peut être une considération importante du processus d'examen.

3.5 Méta-analyse

La méta-analyse a été définie comme « l'analyse statistique d'une importante collection de résultats analytiques des études individuelles afin d'intégrer les conclusions » (2). Il s'agit d'un processus statistique formel qui commence par les résultats publiés de multiples études et qui produit trois résultats principaux.

- Une estimation globale de l'effet (par exemple, l'effet de la STbr sur le risque de mammite clinique).
- Une estimation de l'hétérogénéité (c'est-à-dire la variabilité) des résultats entre les études.
- Une présentation visuelle des résultats permettant à l'examineur d'évaluer facilement la preuve.

Certaines questions doivent être prises en considération pour entreprendre une méta-analyse, notamment :

- les méthodes statistiques utilisées pour combiner les résultats.
- la comparabilité des études incluses dans l'analyse et la possibilité de généraliser les résultats.
- l'hétérogénéité des résultats entre les études.
- la qualité des études comprises dans l'examen.
- la possibilité d'un parti pris des publications.

Chacune de ces questions est examinée ci-après. Un examen plus approfondi des techniques de méta-analyse figure à [l'annexe 2](#). ⁽³⁾

3.5.1 Méthodes statistiques des méta-analyses

Il y a une variété de procédures statistiques qui peuvent être utilisées dans une méta-analyse. Toutefois, le facteur le plus important est de savoir si la procédure prend pour hypothèse un effet fixe ou des effets aléatoires. Une analyse fondée sur un effet fixe suppose que l'effet du médicament évalué est le même dans toutes les études. Une analyse fondée sur des effets aléatoires ne fait pas cette hypothèse, bien qu'elle calcule quand même une estimation globale de l'effet. Dans cet examen, les méta-analyses ont permis d'estimer les effets à l'aide d'analyses de l'effet fixe et des effets aléatoires. La présentation graphique des résultats est fondée sur l'analyse des effets fixes, à moins d'indication contraire. Toutes les analyses ont été entreprises à l'aide du programme statistique Stata (Stata Corp., College Station, Tx). Les détails des méthodes statistiques utilisées pour les calculs figurent à [l'annexe 3](#). Les lignes directrices pour interpréter le résultat des méta-analyses sont décrites à la section [3.5.6](#).

3.5.2 Comparabilité des études et généralisation des résultats

En général, il est plus facile et plus sûr de combiner les résultats des études ayant la même conception, le même protocole de traitement et qui mesurent les résultats d'intérêt d'une manière uniforme. Toutes les études sur la STbr comprises dans les méta-analyses ont employé la même conception générale (effet clinique aléatoire), mais les études étaient fondées sur divers produits des fabricants, divers dosages et divers régimes d'administration. On a également constaté une variabilité considérable quant à la façon de mesurer les résultats d'une étude à l'autre. En conséquence, certaines des différences entre les études sont attribuables à ces

variations dans la conception. Toutefois, si des études multiples entreprises dans divers milieux et utilisant une variété de protocoles de traitement ont tendance à montrer le même résultat, la possibilité de généraliser ces résultats est meilleure. Cela augmente la confiance de l'examineur que des effets semblables seront observés dans d'autres milieux. Il est également important de considérer si les résultats de chaque étude et de la méta-analyse ont du sens sur le plan biologique.

3.5.3 Hétérogénéité des résultats

Une méta-analyse devrait comprendre un effet formel de l'hétérogénéité (variabilité) des résultats entre les études. En présence d'une hétérogénéité statistiquement significative, l'examineur doit alors se demander s'il est légitime de combiner les résultats des diverses études. Il devrait évaluer les raisons de la variabilité éventuelle et, tout au moins, considéré les effets globaux fondés sur une analyse des effets aléatoires.

3.5.4 Qualité des études

Évidemment, les résultats d'une méta-analyse dépendent de la qualité des études qui en font partie. En général, il y a trois principaux éléments de qualité à considérer dans les effets cliniques aléatoires :

- la randomisation des sujets de l'étude par rapport aux groupes de traitement;
- la façon de traiter les retraits de l'étude;
- l'utilisation de techniques aveugles comme les traitements par placebo (les plus importants pour les résultats subjectifs).

Toutes les études incluses dans les méta-analyses du présent rapport ont une affectation aléatoire de vaches dans les groupes de traitement. Il y a une certaine variabilité quant à la façon dont les retraits des études ont été traités. Toutefois, la plupart des études étaient relativement à court terme et peu d'animaux ont été retirés de l'étude. L'administration d'un placebo aux vaches de contrôle a été courante, mais n'est pas universelle dans toutes les études. Il y a un certain débat sur la valeur des traitements par placebo dans les études de la STbr, étant donné que le produit a tendance à produire une augmentation assez évidente de la production qui nie le phénomène d'aveuglement du placebo.

Bien qu'il soit possible d'inclure des évaluations subjectives de la qualité des études dans une méta-analyse, cela n'a pas été fait dans le présent examen.

3.5.5 Parti pris des publications

Puisque le processus de l'examen comprenait des données tirées des textes publiés ainsi que des données venant de la présentation de Monsanto, il est possible qu'un parti pris des publications affecte les résultats. Ce parti pris découle d'une tendance à publier seulement des résultats significatifs dans les textes publiés. La préoccupation la plus sérieuse à cet égard découle de

l'évaluation des résultats secondaires de nombreuses études. Par exemple, une étude visant à évaluer principalement l'efficacité de la STbr peut n'avoir signalé que les effets sur la santé (dangereux ou bénéfiques) qui étaient statistiquement significatifs ou qui présentaient tout au moins une différence substantielle entre le groupe de traitement et le groupe de contrôle. En conséquence, les estimations globales obtenues d'une méta-analyse peuvent être faussées par rapport à la nullité, c'est-à-dire conclure qu'il y a un effet significatif.

3.5.6 Lignes directrices pour interpréter les résultats des méta-analyses

Interprétation des résultats

Les lignes directrices suivantes peuvent servir à interpréter les résultats des méta-analyses du présent rapport.

Estimation de l'effet fixe

Cette estimation globale est fondée sur l'hypothèse que l'effet de la STbr a été le même dans toutes les études. Par exemple, l'effet global de la STbr sur 3,5 % des sujets a été estimé à 4,465 kg par jour, l'intervalle de confiance de l'estimation étant de 4,153 à 4,777 et la valeur P étant 0,000.

Estimation des effets aléatoires

Cette estimation globale est fondée sur l'hypothèse que l'effet de la STbr peut varier selon les études (groupes de vaches). Pour 3,5 % des sujets, l'estimation était de 4,434 kg par jour.

Test de l'hétérogénéité

Ce test évalue l'hypothèse selon laquelle l'effet de la STbr est le même dans toutes les études. S'il est significatif ($p < 0,05$), cela prouve que l'effet de la STbr ne varie pas selon les études. Pour 3,5 % des sujets (toutes les entreprises), le test s'est avéré statistiquement très significatif ($p = 0,000$).

Liste des études et des pondérations

Cette liste présente les « pondérations » affectées à chaque étude dans les méta-analyses des effets fixe et aléatoires, ainsi que les estimations des paramètres de chaque étude. Ces estimations des paramètres seront les mêmes que celles figurant dans la base de données complète présentée à [l'annexe 9](#).

Étiquettes des études

Chaque étude (groupe de vaches) porte une étiquette donnant de l'information sur l'étude. Par exemple, la Première étude de 3,5 % de lait standardisé est étiquetée comme suit :

- 1Mm 1
- 1 = numéro de référence
- M = Monsanto
- m = parité des vaches dans l'étude (groupe de vaches)
- p = primipares
- m = multipares
- a = toutes les vaches
- 1 = année de l'étude (seulement > 1, s'il s'agit d'une étude multi-lactation)

Graphiques

Chaque graphique comprend les éléments suivants :

Lignes horizontales - une ligne pour chaque étude (groupe de vaches) et la longueur de la ligne représente l'intervalle de confiance de 95 % pour l'estimation des paramètres de l'étude. Les études dont les lignes sont longues (larges intervalles de confiance) présentent une estimation très imprécise des paramètres.

Cases ombrées - le centre de la case marque l'estimation ponctuelle du paramètre de cette étude. La zone de la case est proportionnelle à la pondération affectée de l'étude dans la méta-analyse. Les études montrant de grandes cases ont eu une forte influence sur l'estimation globale.

Ligne verticale pointillée - cette ligne marque l'estimation globale de l'effet (d'après l'estimation de l'effet fixe, à moins d'indication contraire).

< > - en bas de la ligne pointillée, indique l'intervalle de confiance pour les estimations des effets globaux.

Ligne verticale solide - cette ligne marque la valeur lorsque la STbr n'a aucun effet (c'est-à-dire une différence de « 0 » ou un risque relatif de « 1 »).

3.6 Examen de la documentation

Afin de s'assurer que toute la documentation pertinente soit prise en considération dans le processus d'examen, on a entrepris une recherche bibliographique informatisée. Elle comprend les bases de données suivantes : Medline Express (de 1991 à mai 1998), Agricola (de 1984 à mars 1998) et CABWeb Databasis, y compris Index Veterinarius et Veterinary Bulletin (jusqu'à mai 1998).

Nous avons appliqué la stratégie de recherche suivante :

Les recherches comprenaient toujours « (STbr, ou somatotropine, ou somatotrophine, ou hormone de croissance) et (bovin, ou vache, ou vaches, ou bétail, ou troupeau laitier) ». Pour chaque sujet, les mots suivants ont été utilisés avec les mots qui précèdent en utilisant l'élément de liaison « et ». (Un astérisque (*) indique qu'on pourra retrouver tous les mots commençant

par les lettres mentionnées. Par exemple, « réforme* » permettrait de situer réforme, réformes, mis à la réforme, mise à la réforme, etc.)

- Efficacité - « (efficacité, ou réponse, ou lait, ou production, ou rendement) »
- Santé du pis - « (pis, ou mammité, ou mammaire) »
- Reproduction - « (reproduction*, ou grossesse, ou vêlage, ou avortement, ou conception, ou gestation, ou naissance, ou santé du veau) »
- Pieds et pattes - « (pied, ou pieds, ou patte, ou pattes, ou sabot, ou sabots, ou jointure, ou jointures, ou claudication*, ou genou, ou genoux, ou fourbure) »
- La santé générale a été répartie en deux catégories :
- Troubles digestifs - « (digestion*, ou trouble, ou troubles, ou diarrhée, ou ballonnement, ou indigestion*, ou manque d'appétit, ou cétose, ou acétonémie) »
- Autres - « (trouble immunitaire*, ou trouble métabolique*, ou trouble, ou troubles, ou réaction, ou réactions, ou injection*, ou medica*, ou traitement, ou traitements, ou maladie*, ou santé générale, ou lésion, ou lésions) »
- Mise à la réforme - « (vache de réforme*) »
- Interactions des médicaments - « (médicament*, ou interaction, ou interactions, ou prostaglandine, ou prostaglandines, ou effet secondaire, ou effets secondaires, ou réaction, ou réactions) »
- Nutrition - « (nutrition*, ou alimentation*, ou rotation, ou rotations, ou nutriments*) »
- État corporel - « (BSC, ou état corporel, ou poids, ou condition) »
- Bien-être des animaux - « (bien-être, ou préoccupations, ou comportement) »

Toutes les références trouvées ont été récupérées et placées dans un programme de gestion des références. Au moment de la « saisie » de chacun des sujets, on a affecté un mot clé à chaque référence. Des recherches des enregistrements en double ont été entreprises et des mots clés ont été réaffectés au besoin à la détection de doubles.

Au total, on a dégagé 1 777 références à l'aide de ces stratégies de recherche des textes. Toutes les études signalées dans la présentation de Monsanto ont été ajoutées à la liste des références. Celles-ci ont ensuite été supprimées si l'un ou l'autre des critères suivants s'appliquait à la référence :

- espèces non bovines (exemple, chèvres laitières)
- documents sur les bovins à viande
- utilisation chez les veaux
- utilisation chez les génisses en croissance
- utilisation avant la mise bas
- utilisation dans les environnements tropicaux
- mécanisme d'action (par opposition à effets)
- effets sur la santé humaine
- la plupart des commentaires, des articles d'actualité, des livres
- la plupart des délibérations de conférences avant 1995

- la plupart des articles dans les revues autres que de recherche
- la plupart des publications des stations agricoles expérimentales
- la plupart des documents en langue étrangère

Après l'élimination des documents correspondant à ces critères, il est resté 242 articles « pertinents » ([annexe 4](#)). Chaque membre du comité a examiné la liste et déterminé les études qu'il croyait « essentielles » à l'examen. Au total, 83 rapports ont été considérés comme « essentiels » et figurent séparément à [l'annexe 5](#). Ils comprennent 59 rapports dans les textes publiés et 24 études signalées seulement dans la présentation de Monsanto fournie par Santé Canada. Les références « essentielles » qui ne faisaient pas partie de la présentation de Monsanto ont été obtenues auprès de bibliothèques universitaires. Un tableau soulignant toute la documentation soumise au comité par Santé Canada figure à [l'annexe 6](#).

3.7 Extraction des données

Les membres du comité se sont partagé les 83 études susmentionnées pour les examiner et en extraire les données. Le processus d'examen et d'extraction des données comprenait deux étapes : d'abord, la consignation de l'information de base de chaque l'étude (par exemple, le lieu, le nombre de vaches et de troupeaux, la dose de STbr, etc.) sur une feuille explicative; ensuite, à la suite des observations sur chaque feuille explicative, l'inscription des commentaires et des conclusions générales sur l'étude que l'examineur jugeait appropriés. La série complète de ces feuilles explicatives figure à [l'annexe 7](#). Pour la portion de l'extraction des données du processus d'examen, le comité a choisi les principaux paramètres suivants :

Principaux résultats mesurés

Sujet Mesure Acronyme Unités Type de résultat

Efficacité

- 3,5 % lait standardisé FCM
- kg/j md
- % protéines ptn % md
- % lactose lact % md
- % matière grasse fat % md

Santé du pis

- taux d'incidence de mammite cm irr S/O irr
- clinique (cm) - ratio
- cm - différence du taux cm ird S/O ird

- d'incidence
- cm - ratio de risque cm rr S/O rr, or
- prévalence - infection intra- prev ¼ IMI % md
- mammaire
- prév. - NCS-log SCC log échelle log. md
- prév. - NCS-lin SCC lin score md
- jours de lait rejeté m disc ds jours md

Reproduction

- intervalle vêlage conception do jours md
- taux global d'absence
- de grossesse non preg S/O rr, or
- inséminations par conception spc # md
- durée de la gestation gest jours md
- ratio de risque d'avortement abort S/O rr, or
- ovaires kystiques co S/O rr
- naissance multiple twins S/O rr

Pieds et pattes

- risque de claudication lame risk S/O rr, or
- jours de claudication lame sick ds jours md

Santé générale

- jours de maladie générale sick ds gen jours md
- jours de troubles digestifs sick ds dig jours md
- jours de lait rejeté dh disc ds jours md

Condition

- BCS < 200 BCS > 200
- unités (1-5)
- md corporelle

(à la fin de la période de traitement)

- BCS > 200 BCS > 200 unités (1-5) md

Mise à la réforme

- risque de mise à la réforme cull risk S/O rr, or
- risque de décès dth risk S/O rr, or

Nutrition

- absorption de matière dmi kg/j md
- sèche
- absorption d'énergie nette nei mcal/j md
- efficience brute de gfe kgFCM/ md
- l'alimentation mcal

Si une étude signalait des données quantitatives pour l'un ou l'autre de ces principaux paramètres, l'information suivante était consignée (si elle était disponible) :

- le paramètre d'intérêt;
- l'erreur standard ou l'intervalle de confiance du paramètre;
- la valeur P du test d'importance de l'effet du traitement;
- la possibilité que l'estimation du paramètre ait été rajustée quant au niveau de production laitière.

Dans de nombreux cas, les mesures des effets sur la santé n'étaient pas présentées spécifiquement dans le rapport ou le document de l'étude. Toutefois, il a souvent été possible d'obtenir l'information nécessaire pour calculer certains des paramètres essentiels. Par exemple, un document peut ne pas indiquer le risque relatif de mammite clinique, mais il peut mentionner le nombre de vaches affectées et le nombre de vaches à risque de mammite dans chacun des groupes de traitement. À partir de ces données, le risque relatif de mammite et son intervalle de confiance ont été calculés. Les lignes directrices sur l'extraction des données utilisées par le comité figurent à [l'annexe 8](#).

Voici quelques points importants au sujet du processus d'extraction des données :

- Plusieurs des études constituaient des essais de filtrage de dose visant à déterminer la relation dose-efficacité. Pour ces études multidoses, les données de la dose de STbr qui étaient les plus rapprochées de la dose quotidienne proposée par Monsanto (500 mg/14 j = 35,7 mg/j) ont été utilisées.
- Les données qui avaient déjà été regroupées entre les doses des études multidoses n'ont pas été utilisées.
- La plupart des documents présentaient une valeur moyenne et des erreurs standard pour les variables mesurées sur une échelle continue (par exemple, 3,5 % de lait standardisé).
- Le calcul des risques relatifs et leurs intervalles de confiance ont généralement été établis à partir des données extraites des tableaux des rapports.
- Si les données étaient signalées séparément par parité (habituellement primipare par rapport à multipare), elles ont été consignées comme telles.

- Si les données étaient signalées séparément par année de l'étude (comme année 1, année 2, etc. dans les études de multilactations), elles ont été consignées comme telles.
- La première période (par exemple, les 60 premiers jours) d'une lactation qui suivait une lactation au cours de laquelle la STbr a été administrée a été définie comme « période de transfert ».
- Si ni l'erreur standard ni l'intervalle de confiance n'étaient signalés pour un paramètre, les résultats ne pouvaient pas être utilisés dans les méta-analyses.

Les données ont été introduites dans une base de données qui a été stockée initialement sous forme d'un fichier Quattro Pro (Corel Ottawa) et converti par la suite en un fichier statistique Stata. Chaque entrée (enregistrement) de la base de données représente un résultat d'intérêt dans un groupe de vaches d'une étude. Par exemple, une entrée peut représenter l'effet de la STbr sur la numération des cellules somatiques (transformée en diagramme) chez les vaches primipares d'une étude. Comme toutes les études ne signalaient pas les résultats à l'aide des principaux paramètres déterminés par le comité, d'autres résultats ont été consignés dans la base de données, mais n'ont pas été utilisés dans les méta-analyses.

Une difficulté de l'extraction des données a été le fait que les mêmes données pouvaient se retrouver dans plusieurs rapports et publications. Par exemple, Monsanto a entrepris une étude simultanée dans les états de New York, de l'Arizona, de l'Utah et du Michigan. Les résultats des vaches multipares de cette étude ont été présentés en détail dans un rapport intitulé « Long Term Evaluation of Zinc Methionyl Bovine Somatotropin Treatment in a Prolonged Release System for Lactating Multiparous Cows at four US Clinical Trial Sites »⁽⁴⁾. Les résultats des vaches primipares et des vaches multipares ont été signalés sous le titre « Multi-location Intramuscular Single Dose Study (single dose IM) »⁽⁵⁾ dans le rapport sur la liberté de l'information. Toutefois, dans le dernier rapport, certains résultats ont été présentés pour cette étude seulement, tandis que d'autres ont été regroupés avec les résultats d'autres études sur l'injection intramusculaire. Ces mêmes résultats peuvent également se retrouver dans des rapports d'examen spécifiques préparés par Monsanto.

De même, ces résultats peuvent avoir été présentés dans les rapports de Monsanto et dans les textes publiés. Par exemple, les résultats d'une étude sur la toxicité animale chronique multilactation parus dans un rapport de Monsanto⁽⁶⁾ et dans deux documents publiés^(7, 8) présentent des titres et des auteurs différents.

Tous les efforts raisonnables ont été faits pour s'assurer que les données ne figurent qu'une fois dans la base de données. Si les données se trouvaient dans la présentation de Monsanto et dans les textes publiés, la base de données renvoie à l'étude publiée.

Au total, 541 résultats de 94 groupes de vaches dans 53 études se trouvent dans la base de données. La liste suivante présente les principales caractéristiques de chacune des études dans la base de données. Les titres de colonnes sont les suivants :

- Réf. - numéro de référence dans la base de données
- Entreprise - (M = Monsanto, U = Upjohn, E = Eli Lilly, C = Cyanamid)

- Rôle - le rôle de l'entreprise dans l'étude (PI = chercheur principal, CI = cochercheur, F = financé, P = a fourni le produit seulement, N = aucun)
- Auteur - nom de famille de l'auteur principal
- Année - année de la publication
- Lieu - lieu de l'étude
- Troupeaux - nombre de troupeaux compris dans l'étude
- Vaches - nombre de vaches comprises dans l'étude
- Race - race des vaches comprises dans l'étude (H = Holstein, J = Jersey, BF = British Friesian, Mix = race mixte)
- Dur. - durée du traitement en jours (les études qui commençaient environ 60 jours après le vêlage et duraient jusqu'à la fin de la lactation sont toutes indiquées comme ayant une durée de 255 jours)
- Dose injectée - dose injectée à chaque traitement
- Dose/jour - dose quotidienne moyenne (par exemple, 500 mg/14 j = 35,7 mg/j)
- dose dose
- ref company role author yr loc herds cows breed dur injct /day
- 1 M pi Franson 1989 NY,AZ,FL,UT 4 255 H 255 500 35.7
- 2 M pi Meserole 1992 AZ 1 138 J 126 500 35.7
- 5 M pi White 1990 MO 1 64 H 255 500 35.7
- 7 M pi Bauman . NY AZ,UT,MO 4 364 H 255 500 35.7
- 20 M p Judge 1997 MI 4 555 H 255 500 35.7
- 34 M ci Huber 1997 AZ 1 78 H 234 500 35.7
- 124 U f Esteban 1994 CA 1 156 H 255 51.6 51.6
- 126 U ci Speicher 1994 MI 1 118 H 230 14 14.0
- 127 U f Esteban 1994 CA 1 156 H 255 51.6 51.6
- 136 E ? McClary 1994 6 States 6 352 H 255 960 34.3
- 157 U f Esteban 1994 CA 1 156 H 255 51.6 51.6
- 168 C ci Hansen 1994 MN 6 352 H 255 16.5 16.5
- 249 E ci Oldenbroek 1993 Hol 1 177 Mix 168 960 34.3
- 261 M ci Pell 1992 VT 1 46 J 255 500 35.7
- 279 C ci Jenny 1992 SC 1 24 J 255 310 22.1
- 281 C ? Zhao 1992 ON 1 74 H 255 350 25.0
- 291 U ci Stanisiewski 1992 MI 1 210 H 116 14 14.0
- 329 M pi Cole 1992 MO 1 82 H 255 600 42.9
- 344 M ci Hartnell 1991 AZ,FL,UT 4 254 H 252 500 35.7
- 403 C n Morbeck 1991 NC 1 32 H 255 16.5 16.5
- 406 C f Lissemore 1991 ON 1 37 H 266 41.2 41.2
- 416 M ci Thomas 1991 6 states 15 890 ? 84 500 35.7
- 425 M ci Jordan 1991 CO 1 104 H 84 25 25.0
- 539 M n Kirby 1997 MO 1 30 Mix 42 500 35.7
- 605 C ci McBride 1990 ON 1 43 H 266 20.6 20.6
- 627 C f Burton 1990 ON 1 38 H 266 41.2 41.2
- 644 M ci Weller 1990 UK 1 90 BF 255 500 35.7

- 645 M ci Phipps 1990 UK 1 60 BF 255 500 35.7
- 730 M ? Whitaker 1988 UK 1 38 Mix 255 500 35.7
- 802 Peel 1985 Aust. 1 10 Mix 154 39 39.0
- 1076 M pi Eppard 1990 MO 1 82 H 255 600 42.9
- 1218 C pi Burton 1990 ON 1 43 H 266 20.6 20.6
- 1289 C ci Waterman 1993 KT 1 22 H 196 40 40.0
- 1552 M ci Wells 1995 MI,NY,PN 8 188 ? 255 500 35.7
- dose dose
- ref company role author yr loc herds cows breed dur injct /day
- 2104 U ci Lean 1994 CA 1 34 H 255 51.6 51.6
- 2215 M ci Barbano 1992 NY 1 80 H 255 500 35.7
- 5135 C ci Hemken 1991 KT 1 30 H 273 20.6 20.6
- 5298 E p Leonard 1990 QU 1 60 H 252 960 34.3
- 5403 C ci Chalupa 1996 KT,MN,PN,OH 4 136 Mix 266 41.2 41.2
- 5407 M pi Collier 1996 10 states 28 1213 Mix 255 500 35.7
- 5409 M ci Rijpkema 1990 Hol 1 64 H 255 500 35.7
- 5410 M ? Gavert 1989 Ger 1 60 H 255 500 35.7
- 5411 M ? Schockmel 1988 Fr 1 58 H 255 500 35.7
- 5413 M ? Adriaens 1991 UK 1 90 BF 255 500 35.7
- 5414 M ? Olson 1989 CO 2 152 ? 84 500 35.7
- 5415 M ci Meserole 1990 MI,NY 7 462 H 84 500 35.7
- 5416 M ci Arambel 1989 UT 3 154 H 84 500 35.7
- 5417 M ? Galton 1989 NY 4 231 H 84 500 35.7
- 5418 M ? Erdman 1989 MD,PN 2 76 ? 84 500 35.7
- 5419 M pi Ruegg 1998 IN,MI,OH 32 5468 H 255 500 35.7
- 5421 M pi Vicini 1988 MO 1 84 H 255 500 35.7
- 5422 M ? Huber 1990 NY,AZ,UT,MO 4 272 H 255 500 35.7
- 5425 M pi Eppard 1993 MO 1 50 H 255 500 35.7

Une liste complète des données extraites figure à [l'annexe 9](#).

3.8 Liste complète des questions

Bien que le processus d'examen ait porté sur les principaux paramètres mentionnés à la section [3.7](#), le comité a déterminé la liste complète des questions à considérer dans l'examen des documents de la présentation et des documents publiés. Ainsi, tous les effets possibles ont été pris en compte dans l'examen des études, mais n'ont pas nécessairement été inclus dans la base de données.

Efficacité :

- études sur les réactions à la dose (la dose recommandée est-elle appropriée?)

- caractère immédiat de la réaction
- persistance de la réaction
- par l'intervalle des injections
- avec un traitement répété (forme de la courbe de lactation)
- composition du lait (matière grasse, protéines et lactose)
- effets de l'âge sur la réaction
- effets de la race sur la réaction
- validité des analyses

Maladie du pis :

- incidence de la mammite clinique
- jours de traitement (lait rejeté)
- mammite subclinique
- numération des cellules somatiques (NCS)
- mise à la réforme pour mammite
- perte ou décès dû à la mammite (quartiers de viande perdus)
- bactériologie

Reproduction :

- intervalle vêlage conception
- taux de grossesse (pourcentage total de grossesses à la fin de l'étude)
- naissances multiples
- avortement ou perte foetale
- difficulté de vêlage des grossesses subséquentes
- taux de conception par insémination
- ovaires kystiques
- mise à la réforme pour fertilité
- durée de la gestation
- rétention du placenta

Pieds et pattes :

- jointures tuméfiées (observées par le producteur)
- maladie des pieds
- claudication avec diagnostic spécifique, s'il est disponible
- jours de traitement pour claudication
- mise à la réforme pour claudication

Santé générale :

- troubles digestifs
- jours de manque d'appétit
- indigestion
- ballonnement
- diarrhée
- effet sur la fonction immunitaire
- troubles métaboliques
- réactions aux injections
- fréquence accrue de l'administration de médicaments et jours de traitement

Mise à la réforme :

- taux
- raisons

Interactions des médicaments :

- en est-il question dans les textes?
- les interactions sont-elles probables?
- la prostaglandine est soulevée comme une préoccupation particulière

Conséquences nutritionnelles :

- la recommandation satisfait-elle aux exigences nutritionnelles ou dépasse-t-elle ces exigences?
- efficacité de la consommation et de la conversion des aliments
- le traitement des vaches maigres entraîne-t-il des conséquences?
- si les exigences nutritionnelles ne sont pas satisfaites, que se produit-il?
- aucune réaction par rapport à la perte de l'état corporel

État corporel :

:les vaches traitées ont-elles un état corporel inférieur à celui des vaches non traitées?

- changement de l'état corporel avec le temps
- utilisation chez les vaches maigres

Bien-être des animaux :

- intégration aux autres éléments
- éventuellement séparé dans le rapport, si cela est justifié

3.9 Structure générale de la présentation des évaluations des résultats

Chacune des dix sections suivantes du présent rapport (les sections de 4 à 13) présente les résultats de l'évaluation de l'essai de la STbr dans un domaine général. Par exemple, la section 4 porte sur l'efficacité, et quatre paramètres spécifiques y sont considérés (3,5 % de lait standardisé, pourcentage de matière grasse, pourcentage de lactose et pourcentage de protéines).

Pour chaque paramètre évalué, les résultats de deux ou de plusieurs méta-analyses sont présentés dans une section intitulée « Commentaires et conclusions ». Celle-ci offre de l'information supplémentaire ne faisant pas partie des méta-analyses, qui est accompagnée des conclusions du comité quant aux effets de la STbr.

Si le comité a conclu que la STbr a des effets néfastes dans un domaine donné, on donne l'évaluation du comité quant à la pertinence des techniques actuelles de gestion de la santé des troupeaux laitiers pour contrôler ou éliminer les effets néfastes. Elle peut être associée à un paramètre spécifique (par exemple, la section [7.1.6](#) - mammite clinique) ou à un aspect général (par exemple, la section 8.9 - reproduction).

Il y a également un certain nombre de sous-sections spécifiques portant sur des questions individuelles que le comité a jugé importantes (par exemple, la section [7.1.4](#) - augmentation prévue des cas de mammite clinique)

4. Efficacité

Sous ce titre, le comité a examiné l'effet de la STbr sur le niveau de production laitière (rendement en lait) et sur la composition du lait (pourcentages de matière grasse, de lactose et de protéines).

4.1 Production laitière

La plupart des études nord-américaines parlent de production laitière en termes de lait standardisé 3,5 % (LS 3,5 %), alors que les études européennes ont tendance à indiquer un LS à 4 %. Les méta-analyses n'ont été entreprises que pour les études indiquant un LS à 3,5 %.

4.1.1 Méta-analyse

Cette section présente cinq méta-analyses distinctes.

- Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant le produit de Monsanto.

- Effet de la STbr sur le LS 3,5 % de vaches Holstein primipares d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
 - Effet de la STbr sur le LS 3,5 % de vaches Holstein multipares d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
 - Effets de la STbr sur le LS 3,5 % dans la « période de report » d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises (à noter que la « période de report » est la première période de lactation après celle au cours de laquelle la STbr a été administrée).

. meta val se , pr gr(f) id (std_lbl) ci xline (0) ltrunc (-2) rtrunc (12) xlabel (-2, 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12) b2
 ("3.5% FCM - All Companies")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	4.465	4.153	4.777	28.078	0.000	28
Random	4.434	3.851	5.016	14.911	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 79.866 on 27 degrees of freedom (p= 0.000) Moment-based estimate of between studies variance = 1.424

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	1.01	0.41	3.60	1.65	5.55
1 Mp1	1.60	0.49	3.60	2.05	5.15

2 Ma1	1.64	0.49	4.50	2.97	6.03
34 Ma9	1.02	0.42	3.20	1.26	5.14
126 Um1	0.89	0.39	4.30	2.22	6.38
126 Up1	1.99	0.52	5.00	3.61	6.39
168 Cm1	2.35	0.54	5.30	4.02	6.58
168 Cm2	0.85	0.38	3.50	1.37	5.63
168 Cp1	2.27	0.54	2.20	0.90	3.50
168 Cp2	0.41	0.26	0.30	-2.75	3.35
261 Ma1	0.85	0.38	5.30	3.17	7.43
279 Ca1	0.83	0.38	5.90	3.75	8.05
281 Ca1	0.61	0.33	1.76	-0.75	4.27
344 Mm1	1.39	0.47	4.60	2.94	6.26
344 Mp1	1.64	0.49	3.50	1.97	5.03
425 Ma1	2.05	0.52	6.30	4.93	7.67

1076 Ma1	0.58	0.32	7.20	4.62	9.78
1076 Ma2	0.26	0.19	10.60	6.77	14.43
2215 Ma1	2.85	0.56	2.52	1.36	3.68
5298 Ea2	0.13	0.11	5.40	-0.14	10.94
5298 Em1	0.03	0.03	6.60	-5.28	18.48
5298 Ep1	0.11	0.10	-0.70	-6.52	5.12
5403 Ca1	1.39	0.47	5.40	3.74	7.06
5415 Ma1	2.42	0.54	5.80	4.54	7.06
5416 Ma1	6.16	0.63	5.10	4.31	5.89
5417 Ma1	0.94	0.40	6.01	3.99	8.03
5418 Ma1	1.02	0.42	4.30	2.36	6.24
5422 Mm1	2.27	0.54	3.90	2.60	5.20

3.5% FCM - All Companies

. meta val se , pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-2) rtrunc (12) xlabel (-2, 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12) b2
("3.5% FCM - Monsanto")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	4.623	4.250	4.995	24.328	0.000	16
Random	4.716	4.016	5.416	13.212	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 46.719 on 15 degrees of freedom (p= 0.000) Moment-based estimate of between studies variance = 1.272

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	1.01	0.44	3.60	1.65	5.55
1 Mp1	1.60	0.53	3.60	2.05	5.15
2 Ma1	1.64	0.53	4.50	2.97	6.03
34 Ma9	1.02	0.44	3.20	1.26	5.14
261 Ma1	0.85	0.41	5.30	3.17	7.43
344 Mm1	1.39	0.50	4.60	2.94	6.26

344 Mp1	1.64	0.53	3.50	1.97	5.03
425 Ma1	2.05	0.57	6.30	4.93	7.67
1076 Ma1	0.58	0.33	7.20	4.62	9.78
1076 Ma2	0.26	0.20	10.60	6.77	14.43
2215 Ma1	2.85	0.62	2.52	1.36	3.68
5415 Ma1	2.42	0.59	5.80	4.54	7.06
5416 Ma1	6.16	0.70	5.10	4.31	5.89
5417 Ma1	0.94	0.43	6.01	3.99	8.03
5418 Ma1	1.02	0.44	4.30	2.36	6.24
5422 Mm1	2.27	0.58	3.90	2.60	5.20

3.5% FCM - Monsanto

. meta val se , pr gr (f) id (std_lbl) cl xline(0) ltrunc(-2) rtrunc(12) xlabel (-2, 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12) b2
("3.5% FCM-primiparous cows")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	3.300	2.608	3.992	9.347	0.000	6
Random	3.027	1.741	4.313	4.615	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 14.235 on 5 degrees of freedom (p= 0.014) Moment-based estimate of between studies variance = 1.487

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mp1	1.60	0.47	3.60	2.05	5.15
126 Up1	1.99	0.50	5.00	3.61	6.39
168 Cp1	2.27	0.52	2.20	0.90	3.50
168 Cp2	0.41	0.26	0.30	-2.75	3.35
344 Mp1	1.64	0.48	3.50	1.97	5.03
5298 Ep1	0.11	0.10	-0.70	-6.52	5.12

3.5% FCM - primiparous cows

. meta val se , pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-2) rtrunc (12) xlabel (-2,0, 2, 4, 6, 8, 10, 12) b2
("3.5% FCM - multiparous cows")

Meta-analysis**Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant**

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	4.361	3.700	5.022	12.923	0.000	7
Random	4.361	3.700	5.022	12.923	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 3.981 on 6 degrees of freedom (p= 0.679) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	1.01	1.01	3.60	1.65	5.55
126 Um1	0.89	0.89	4.30	2.22	6.38
168 Cm1	2.35	2.35	5.30	4.02	6.58
168 Cm2	0.85	0.85	3.50	1.37	5.63
344 Mm1	1.39	1.39	4.60	2.94	6.26
5298 Em1	0.03	0.03	6.60	-5.28	18.48

5422 Mm1	2.27	2.27	3.90	2.60	5.20
----------	------	------	------	------	------

3.5% FCM - multiparous cows

. meta val se , pr gr (f) id (stdy_lbl) cl xline(0) ltrunc(-4) rtrunc(6) xlabel (-4, -2, 0, 2, 4, 6) b2 ("**3.5% FCM - Carry-over Period**")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.656	-0.878	2.190	0.838	0.402	3
Random	0.656	-0.878	2.190	0.838	0.402	

Test for heterogeneity: Q= 0.990 on 2 degrees of freedom (p= 0.610) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
34 Ma.	0.14	0.14	-1.40	-6.67	3.87
1076 Ma1	0.31	0.31	1.80	-1.74	5.34
5422 Mm1	1.19	1.19	0.60	-1.20	2.40

3.5% FCM - Carry-over Period

4.1.2 Commentaires et conclusions

La STbr a eu comme effets globaux de produire une augmentation du lait standardisé d'environ 4,4 à 4,7 kg par jour. Toutefois, on a noté une variabilité considérable entre les études qui a mené à des analyses distinctes pour les vaches Holstein primipares et multipares. Cela a réduit substantiellement la variabilité entre les études et indiqué qu'en moyenne les vaches Holstein primipares produisaient 3,0 kg par jour de plus, tandis que les multipares produisaient 4,3 kg par jour de plus lorsqu'elles étaient traitées par la STbr. Les niveaux de production moyens des vaches primipares et multipares des groupes de contrôle de ces études étaient de 26,6 et de 27,9 kg par jour, de sorte que l'augmentation moyenne de la production laitière est de 11,3 % pour les vaches primipares et de 15,6 % pour les vaches multipares.

La méta-analyse de la production pendant la période de « report » indique qu'il n'y a aucun effet de la STbr sur la production dans la première période de lactation suivant une lactation au cours de laquelle la STbr a été administrée.

Une deuxième mesure de l'efficacité globale consignée dans la base de données était le LS 4 % tiré d'études réalisées au Royaume-Uni ⁽⁹⁾, en France ⁽¹⁰⁾ et en Allemagne ⁽¹¹⁾. Les deux premières études signalent une production accrue semblable à celle que l'on peut observer dans les études nord-américaines. Toutefois, l'étude allemande indique une réduction de la production pour chacune des trois années de l'étude, bien qu'aucune réduction pour une année ne soit statistiquement significative. L'étude mentionne cependant que l'augmentation de la production n'est pas observée dans toutes les circonstances de gestion.

La dernière mesure de l'efficacité globale consignée dans la base de données a trait à la « production de lait cru » (c'est-à-dire de lait non ajusté quant à la teneur en matière grasse). Ces résultats sont semblables à ceux que l'on observe pour le LS 3,5 %.

On a noté que la plupart des études ont été réalisées dans des troupeaux institutionnels (université ou entreprise pharmaceutique). Toutefois, quel que soit le lieu de ces troupeaux, ils ont bénéficié d'une gestion nutritionnelle de haut niveau. Il est malheureux qu'une grande partie des données sur la production venant de l'étude du Programme de surveillance après l'approbation ⁽¹²⁾ qui auraient été disponibles n'ait été ni collectée ni signalée. Ces données auraient fourni une meilleure indication de la façon dont le produit fonctionne dans une série d'entreprises commerciales.

Le comité n'a pas cru nécessaire d'avoir des données supplémentaires pour établir l'efficacité en ce qui a trait à l'augmentation de la production laitière. Toutefois, il a noté que les études réalisées dans un éventail plus vaste d'entreprises commerciales fourniraient une meilleure estimation de la gamme des réactions auxquelles pourraient s'attendre les producteurs laitiers canadiens.

4.2 Pourcentage de matière grasse (matière grasse du beurre)

4.2.1 Méta-analyse

Cette section propose les résultats de deux méta-analyses :

- Effet de la STbr sur le pourcentage de matière grasse d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effet de la STbr sur le pourcentage de matière grasse d'après les études utilisant le produit de Monsanto.

. meta val se , pr gr (r) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-.4) rtrunc (.4) xlabel (-.4, -.2, 0, .2, .4) b2 ("% Fat - All Companies") t2("random effects")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.062	0.035	0.088	4.563	0.000	27
Random	0.060	0.033	0.088	4.284	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 26.607 on 26 degrees of freedom (p= 0.430) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	198.37	193.51	-0.07	-0.21	0.07
1 Mp1	73.05	72.38	-0.08	-0.31	0.15

2 Ma1	96.12	94.96	0.17	-0.03	0.37
126 Um1	79.72	78.92	0.02	-0.20	0.24
126 Up1	48.90	48.60	-0.06	-0.34	0.22
168 Cm1	268.74	259.89	0.14	0.02	0.26
168 Cm2	106.28	104.87	0.01	-0.18	0.20
168 Cp1	106.28	104.87	-0.01	-0.20	0.18
168 Cp2	67.19	66.62	-0.06	-0.30	0.18
261 Ma1	37.64	37.46	-0.13	-0.45	0.19
279 Ca1	21.84	21.78	0.08	-0.34	0.50
281 Ca1	35.43	35.27	-0.09	-0.42	0.24
344 Mm1	198.37	193.51	-0.07	-0.21	0.07
344 Mp1	79.72	78.92	-0.08	-0.30	0.14
425 Ma1	198.37	193.51	0.10	-0.04	0.24
645 Ma1	148.72	145.97	0.03	-0.13	0.19

645 Ma2	148.72	145.97	0.02	-0.14	0.18
2215 Ma1	132.12	129.94	0.09	-0.08	0.26
5298 Ea2	5.19	5.19	-0.05	-0.91	0.81
5298 Em1	3.48	3.48	0.00	-1.05	1.05
5298 Ep1	79.72	78.92	0.23	0.01	0.45
5403 Ca1	61.04	60.57	0.15	-0.10	0.40
5415 Ma1	1479.29	1245.68	0.08	0.03	0.13
5416 Ma1	318.88	306.49	0.14	0.03	0.25
5417 Ma1	1040.58	919.31	0.09	0.03	0.15
5418 Ma1	132.12	129.94	0.12	-0.05	0.29
5422 Mm1	318.88	306.49	-0.01	-0.12	0.10

% Fat - All Companies

. meta val se , pr gr(f) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-.4) rtrunc (.4) xlabel (-.4, -.2, 0, .2, .4) b2 ("% Fat - Monsanto")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.061	0.032	0.090	4.127	0.000	15
Random	0.051	0.013	0.089	2.632	0.008	

Test for heterogeneity: Q= 18.633 on 14 degrees of freedom (p= 0.179) Moment-based estimate of between studies variance = 0.001

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	198.37	159.72	-0.21	0.07	1 Mp1
73.05	67.07	-0.08	-0.31	0.15	2 Ma1
96.12	86.03	0.17	-0.03	0.37	
261 Ma1	37.64	35.99	-0.13	-0.45	0.19
344 Mm1	198.37	159.72	-0.07	-0.21	0.07
344 Mp1	79.72	72.65	-0.08	-0.30	0.14
425 Ma1	198.37	159.72	0.10	-0.04	0.24

645 Ma1	148.72	125.88	0.03	-0.13	0.19
645 Ma2	148.72	125.88	0.02	-0.14	0.18
2215 Ma1	132.12	113.78	0.09	-0.08	0.26
5415 Ma1	1479.29	527.47	0.08	0.03	0.13
5416 Ma1	318.88	229.58	0.14	0.03	0.25
5417 Ma1	1040.58	458.53	0.09	0.03	0.15
5418 Ma1	132.12	113.78	0.12	-0.05	0.29
5422 Mm1	318.88	229.58	-0.01	-0.12	0.10

% Fat - Monsanto

4.2.2 Commentaires et conclusions

L'analyse prouve qu'il y a une augmentation très petite mais statistiquement significative de la teneur en matière grasse du lait des vaches traitées. Toutefois, la preuve de cette augmentation vient en grande partie de deux études à court terme (12 semaines) réalisées dans l'État de New York (¹³) et les États du Michigan et de New York (¹⁴). De plus, en termes relatifs, une augmentation de 0,06 % de la teneur en matière grasse ne représenterait qu'une augmentation de 1,5 à 2,0 %. Le comité croit que cet effet, même s'il est obtenu uniformément, ne serait pas d'une grande importance pour l'industrie laitière.

Le comité n'a pas cru qu'il soit nécessaire de rechercher des renseignements supplémentaires pour évaluer cet effet.

4.3 Pourcentage de lactose

4.3.1 Méta-analyse

Cette section présente les résultats de deux méta-analyses :

- Effet de la STbr sur le pourcentage de lactose d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effet de la STbr sur le pourcentage de lactose d'après les études utilisant le produit de Monsanto.

. meta val se , pr gr (f) id (std_lbl) cl xline(0) ltrunc (-.4) rtrunc (.4) xlabel (-.4, -.2, 0, .2, .4) b2 ("% Lactose - All Companies")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.015	-0.001	0.032	1.789	0.074	15
Random	0.015	-0.001	0.032	1.789	0.074	

Test for heterogeneity: Q= 7.923 on 14 degrees of freedom (p= 0.893) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	472.59	472.59	0.01	-0.08	0.10
1 Mp1	1479.29	1479.29	0.03	-0.02	0.08

2 Ma1	1040.58	1040.58	0.00	-0.06	0.06
261 Ma1	472.59	472.59	0.02	-0.07	0.11
281 Ca1	106.28	106.28	0.02	-0.17	0.21
344 Mm1	594.88	594.88	0.01	-0.07	0.09
344 Mp1	1040.58	1040.58	0.06	0.00	0.12
425 Ma1	4444.44	4444.44	0.00	-0.03	0.03
645 Ma1	472.59	472.59	0.03	-0.06	0.12
645 Ma2	229.57	229.57	-0.10	-0.23	0.03
2215 Ma1	1040.58	1040.58	0.04	-0.02	0.10
5298 Ea2	48.90	48.90	0.06	-0.22	0.34
5298 Em1	15.38	15.38	-0.04	-0.54	0.46
5298 Ep1	48.90	48.90	-0.05	-0.33	0.23
5422 Mm1	2500.00	2500.00	0.02	-0.02	0.06

% Lactose - All Companies

. meta val se , pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-.4) rtrunc (.4) xlabel (-.4, -.2, 0, .2, .4) b2 ("% **Lactose - Monsanto**")

Meta-analysis**Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant**

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.015	-0.001	0.032	1.787	0.074	11
Random	0.015	-0.001	0.032	1.787	0.074	

Test for heterogeneity: $Q = 7.567$ on 10 degrees of freedom ($p = 0.671$) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	472.59	472.59	0.01	-0.08	0.10
1 Mp1	1479.29	1479.29	0.03	-0.02	0.08
2 Ma1	1040.58	1040.58	0.00	-0.06	0.06
261 Ma1	472.59	472.59	0.02	-0.07	0.11
344 Mm1	594.88	594.88	0.01	-0.07	0.09
344 Mp1	1040.58	1040.58	0.06	0.00	0.12

425 Ma1	4444.44	4444.44	0.00	-0.03	0.03
645 Ma1	472.59	472.59	0.03	-0.06	0.12
645 Ma2	229.57	229.57	-0.10	-0.23	0.03
2215 Ma1	1040.58	1040.58	0.04	-0.02	0.10
5422 Mm1	2500.00	2500.00	0.02	-0.02	0.06

% Lactose - Monsanto

4.3.2 Commentaires et conclusions

Bien qu'il semble exister un très petit effet sur la concentration de lactose dans le lait, cet effet n'est pas statistiquement significatif. Même si l'effet apparent est réel, le comité croit qu'il est trop infime pour avoir une conséquence pratique.

Le comité n'a pas cru qu'il soit nécessaire de rechercher des renseignements supplémentaires pour évaluer cet effet.

4.4 Pourcentage de protéines

4.4.1 Méta-analyse

Quatre méta-analyses ont été entreprises pour évaluer les effets de la STbr sur le pourcentage de protéines.

- Effet de la STbr sur le pourcentage de protéines d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effet de la STbr sur le pourcentage de protéines d'après les études utilisant le produit de Monsanto.
- Effet de la STbr sur le pourcentage de protéines de vaches primipares (Holstein) d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effet de la STbr sur le pourcentage de protéines de vaches multipares (Holstein) d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.

. meta val se , pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-.2) rtrunc (.2) xlabel (-.2, -.1, 0, .1, .2) b2 ("% Protein - All Companies")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	-0.022	-0.033	-0.012	-4.085	0.000	27
Random	0.013	-0.014	0.039	0.933	0.351	

Test for heterogeneity: Q= 110.129 on 26 degrees of freedom (p= 0.000) Moment-based estimate of between studies variance = 0.003

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	1040.58	255.00	0.02	-0.04	0.08
1 Mp1	771.61	234.93	-0.01	-0.08	0.06
2 Ma1	1040.58	255.00	-0.01	-0.07	0.05
126 Um1	594.88	215.44	0.04	-0.04	0.12
126 Up1	594.88	215.44	-0.06	-0.14	0.02

168 Cm1	1040.58	255.00	0.04	-0.02	0.10
168 Cm2	318.88	164.02	0.06	-0.05	0.17
168 Cp1	771.61	234.93	0.05	-0.02	0.12
168 Cp2	384.47	179.80	0.15	0.05	0.25
261 Ma1	268.74	149.66	-0.02	-0.14	0.10
279 Ca1	79.72	64.50	0.00	-0.22	0.22
281 Ca1	132.12	94.97	0.05	-0.12	0.22
344 Mm1	1040.58	255.00	0.02	-0.04	0.08
344 Mp1	594.88	215.44	-0.01	-0.09	0.07
425 Ma1	1040.58	255.00	0.10	0.04	0.16
645 Ma1	594.88	215.44	0.10	0.02	0.18
645 Ma2	594.88	215.44	0.07	-0.01	0.15
2215 Ma1	1040.58	255.00	0.08	0.02	0.14
5298 Ea2	106.28	80.84	-0.08	-0.27	0.11

5298 Em1	19.93	18.82	0.00	-0.44	0.44
5298 Ep1	61.04	51.69	-0.01	-0.26	0.24
5403 Ca1	594.88	215.44	-0.01	-0.09	0.07
5415 Ma1	0000.00	326.73	-0.06	-0.08	-0.04
5416 Ma1	4444.44	313.91	-0.05	-0.08	-0.02
5417 Ma1	4444.44	313.91	-0.08	-0.11	-0.05
5418 Ma1	594.88	215.44	-0.08	-0.16	0.00
5422 Mm1	771.61	234.93	0.06	-0.01	0.13

% Protein - Monsanto

. meta val se , pr gr(r) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-.2) rtrunc (.2) xlabel (-.2, -.1, 0, .1, .2) b2 ("% **Protein - Monsanto**") t2 ("random effects")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	-0.031	-0.043	-0.019	-5.223	0.000	15

Random	0.005	-0.027	0.037	0.314	0.754	
--------	-------	--------	-------	-------	-------	--

Test for heterogeneity: $Q = 81.966$ on 14 degrees of freedom ($p = 0.000$) Moment-based estimate of between studies variance = 0.003

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	1040.58	255.90	0.02	-0.04	0.08
1 Mp1	771.61	235.70	-0.01	-0.08	0.06
2 Ma1	1040.58	255.90	-0.01	-0.07	0.05
261 Ma1	268.74	149.98	-0.02	-0.14	0.10
344 Mm1	1040.58	255.90	0.02	-0.04	0.08
344 Mp1	594.88	216.09	-0.01	-0.09	0.07
425 Ma1	1040.58	255.90	0.10	0.04	0.16
645 Ma1	594.88	216.09	0.10	0.02	0.18
645 Ma2	594.88	216.09	0.07	-0.01	0.15
2215 Ma1	1040.58	255.90	0.08	0.02	0.14

5415 Ma1	0000.00	328.22	-0.06	-0.08	-0.04
5416 Ma1	4444.44	315.28	-0.05	-0.08	-0.02
5417 Ma1	4444.44	315.28	-0.08	-0.11	-0.05
5418 Ma1	594.88	216.09	-0.08	-0.16	0.00
5422 Mm1	771.61	235.70	0.06	-0.01	0.13

% Protein - All Companies

. meta val se , pr gr (r) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-.2) rtrunc (.2) xlabel (-.2, -.1, 0, .1, .2) b2 ("% Protein - Primiparous") t2 ("random effects")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.015	-0.020	0.049	0.821	0.412	6
Random	0.018	-0.039	0.076	0.623	0.533	

Test for heterogeneity: Q= 12.190 on 5 degrees of freedom (p= 0.032) Moment-based estimate of between studies variance = 0.003

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mp1	771.61	241.90	-0.01	-0.08	0.06
126 Up1	594.88	221.29	-0.06	-0.14	0.02
168 Cp1	771.61	241.90	0.05	-0.02	0.12
168 Cp2	384.47	183.86	0.15	0.05	0.25
344 Mp1	594.88	221.29	-0.01	-0.09	0.07
5298 Ep1	61.04	52.02	-0.01	-0.26	0.24

% Protein - Primiparous

. meta val se , pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-.2) rtrunc (.2) xlabel (-.2, -.1, 0, .1, .2) b2 ("% Protein - Multiparous")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.036	0.008	0.064	2.482	0.013	7
Random	0.036	0.008	0.064	2.482	0.013	

Test for heterogeneity: $Q = 1.213$ on 6 degrees of freedom ($p = 0.976$) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	1040.58	1040.58	0.02	-0.04	0.08
126 Um1	594.88	594.88	0.04	-0.04	0.12
168 Cm1	1040.58	1040.58	0.04	-0.02	0.10
168 Cm2	318.88	318.88	0.06	-0.05	0.17
344 Mm1	1040.58	1040.58	0.02	-0.04	0.08
5298 Em1	19.93	19.93	0.00	-0.44	0.44
5422 Mm1	771.61	771.61	0.06	-0.01	0.13

% Protein - Multiparous

4.4.2 Commentaires et conclusions

Si l'on examine toutes les études ensemble, il ne se dégage aucune preuve concluante d'un effet global sur la composition des protéines du lait produit par les vaches traitées. Bien que trois études spécifiques ([13](#), [14](#) et [15](#)) aient signalé des réductions statistiquement significatives, de nombreuses autres études ont indiqué des augmentations.

Le comité s'est inquiété que la composition des protéines puisse différer entre les vaches primipares et les vaches multipares, ce qui a mené à des analyses distinctes de ces groupes. Les résultats indiquent qu'il n'y a aucun effet de la STbr sur le pourcentage de protéines chez les vaches primipares, mais que chez les vaches multipares il y a un petit effet positif de 0,036 points

de pourcentage (une augmentation d'environ 1 %). Le comité est d'avis que cet effet est trop infime pour être de quelque conséquence pratique pour l'industrie laitière.

Le comité n'a pas cru qu'il soit nécessaire de rechercher des renseignements supplémentaires pour évaluer cet effet.

5. Conséquences nutritionnelles

Le comité a évalué plusieurs facteurs nutritionnels, notamment l'absorption de matière sèche, l'indice de consommation brut et l'apport d'énergie net. De ces facteurs, seule l'absorption de matière sèche a été évaluée en détail et résumée pour deux raisons. Premièrement, les méthodes de signalement des autres paramètres étaient très variables d'une étude à l'autre. Deuxièmement, la mesure de l'indice de consommation se rapporte principalement aux conséquences économiques de l'administration ou de la nonadministration du médicament. Le mandat du comité ne comprend pas l'évaluation des conséquences économiques.

5.1 Absorption de matière sèche (AMS)

5.1.1 Méta-analyse

Deux méta-analyses ont été entreprises pour évaluer les effets de la STbr sur l'absorption de matière sèche.

- Effet de la STbr sur l'AMS d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effet de la STbr sur l'AMS d'après les études utilisant le produit de Monsanto.

```
. meta val se , pr gr(r) id(std_lbl) cl xline(0) ltrunc(-1) rtrunc(4) xlabel (-1,0,1,2,3,4) b2("Dry Matter Intake - All Companies") t2("random effects")
```

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.464	1.249	1.679	13.317	0.000	22

Random	1.518	1.136	1.901	7.775	0.000	
--------	-------	-------	-------	-------	-------	--

Test for heterogeneity: $Q = 56.224$ on 21 degrees of freedom ($p = 0.000$) Moment-based estimate of between studies variance = 0.474

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	3.48	1.31	1.50	0.45	2.55
1 Mp1	3.77	1.35	1.80	0.79	2.81
261 Ma1	2.04	1.04	2.40	1.03	3.77
279 Ca1	5.59	1.53	1.20	0.37	2.03
281 Ca1	1.88	0.99	0.35	-1.08	1.78
344 Mm1	3.12	1.26	1.50	0.39	2.61
344 Mp1	3.12	1.26	1.90	0.79	3.01
645 Ma1	4.45	1.43	1.60	0.67	2.53
645 Ma2	2.14	1.06	1.30	-0.04	2.64
1076 Ma1	3.48	1.31	2.70	1.65	3.75

1076 Ma2	0.79	0.57	3.40	1.20	5.60
5135 Ca1	1.39	0.84	1.60	-0.06	3.26
5135 Ca2	1.39	0.84	2.40	0.74	4.06
5403 Ca1	3.12	1.26	1.70	0.59	2.81
5410 Ma1	4.75	1.46	-0.90	-1.80	0.00
5410 Ma2	2.76	1.20	0.20	-0.98	1.38
5410 Ma3	1.46	0.86	0.60	-1.02	2.22
5413 Ma3	3.00	1.24	1.50	0.37	2.63
5413 Ma4	5.59	1.53	1.70	0.87	2.53
5421 Mm1	1.54	0.89	1.50	-0.08	3.08
5421 Mp1	2.05	1.04	3.50	2.13	4.87
5422 Mm1	21.84	1.93	1.50	1.08	1.92

Random Effects: Dry Matter Intake - All Companies

.meta val se , pr gr(r) id(std_lbl) cl xline(0) ltrunc(-1) rtrunc(4) xlabel (-1,0,1,2,3,4) b2 ("**Dry Matter Intake - Monsanto**") t2 ("random effects")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.483	1.248	1.719	12.353	0.000	17
Random	1.556	1.092	2.020	6.574	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 52.059 on 16 degrees of freedom (p= 0.000) Moment-based estimate of between studies variance = 0.600

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	3.48	1.13	1.50	0.45	2.55
1 Mp1	3.77	1.16	1.80	0.79	2.81
261 Ma1	2.04	0.92	2.40	1.03	3.77
344 Mm1	3.12	1.09	1.50	0.39	2.61
344 Mp1	3.12	1.09	1.90	0.79	3.01
645 Ma1	4.45	1.21	1.60	0.67	2.53

645 Ma2	2.14	0.94	1.30	-0.04	2.64
1076 Ma1	3.48	1.13	2.70	1.65	3.75
1076 Ma2	0.79	0.54	3.40	1.20	5.60
5410 Ma1	4.75	1.23	-0.90	-1.80	0.00
5410 Ma2	2.76	1.04	0.20	-0.98	1.38
5410 Ma3	1.46	0.78	0.60	-1.02	2.22
5413 Ma3	3.00	1.07	1.50	0.37	2.63
5413 Ma4	5.59	1.28	1.70	0.87	2.53
5421 Mm1	1.54	0.80	1.50	-0.08	3.08
5421 Mp1	2.05	0.92	3.50	2.13	4.87
5422 Mm1	21.84	1.55	1.50	1.08	1.92

Random Effects: Dry Matter Intake - Monsanto

5.1.2 Commentaires et conclusions

On a constaté une variabilité considérable entre les études concernant l'effet observé de la STbr sur l'absorption de matière sèche chez les vaches laitières. Toutefois, dans l'ensemble, l'absorption de matière sèche des vaches traitées a augmenté en moyenne d'environ 1,5 kg par jour. On a noté que cette augmentation de l'absorption de matière sèche ne serait probablement pas suffisante pour satisfaire à la sortie d'énergie accrue associée à l'augmentation de la production laitière pendant la période de traitement. Cependant, il y a preuve que l'absorption

accrue de matière sèche est reprise au début de la période de lactation suivante. Deux études ([16](#), [17](#)) signalent l'absorption de matière sèche pendant la « période de report » et les deux études constatent une augmentation significative de l'absorption de matière sèche pendant cette période.

Tel qu'il est indiqué ci-dessus, certaines études indiquent « l'indice de consommation brut » et « l'apport d'énergie net ». Ces études montrent généralement une augmentation de l'efficacité de la consommation des éléments nutritifs par les vaches traitées. Toutefois, les définitions de ces paramètres (et les méthodes de calcul) varient selon les études de sorte qu'il n'est pas possible de faire appel aux méta-analyses pour les résumer.

Le comité n'a pas cru qu'il soit nécessaire de rechercher des renseignements supplémentaires pour évaluer les effets de la STbr sur l'absorption de matière sèche par les vaches.

6. État corporel

Il existe de nombreux moyens de mesurer les effets de la STbr sur l'état corporel. La base de données comprend des valeurs pour chacun des paramètres suivants.

- BCS pendant la période de traitement - cela représente la différence moyenne entre les résultats de l'état corporel (mesurés sur une échelle de 1 à 5) lorsqu'on les évalue à des intervalles réguliers pendant la période de traitement.
 - BCS > 200 - cela représente la différence entre les vaches traitées et les vaches du groupe de contrôle quant à l'état corporel final (mesurée sur une échelle de 1 à 5) pour les études dont la période de traitement était de plus de 200 jours.
 - BCS < 200 - cela représente la différence entre les vaches traitées et les vaches du groupe de contrôle quant à leur état corporel final après une période de traitement de moins de 200 jours.
- Poids corporel - la différence du poids corporel entre les vaches traitées et les vaches du groupe de contrôle à la fin de la période de traitement.
- Changement de BCS - différence relative entre les vaches traitées et les vaches du groupe de contrôle quant au changement de l'état corporel au cours de la période de traitement.
- Changement de poids quotidien - différence entre les vaches traitées et les vaches du groupe de contrôle quant à leur gain de poids moyen quotidien au cours de la période de traitement.

Bien que tous ces paramètres fassent partie de la base de données, le BCS > 200 a été le plus souvent extrait des études examinées et a fait l'objet d'une série de méta-analyses.

6.1 BCS > 200

6.1.1 Méta-analyse

Trois méta-analyses ont été entreprises pour évaluer les effets de la STbr sur l'état corporel.

- Effet de la STbr sur l'état corporel d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effet de la STbr sur l'état corporel d'après les études utilisant le produit de Monsanto.
- Effet de la STbr sur l'état corporel au cours de la période de « report ».

Bien que les données sur les résultats de l'état corporel (BCS > 200) soient signalées dans de nombreuses études, plusieurs n'indiquent pas les erreurs standard des estimations et, en conséquence, ces résultats ne peuvent être inclus dans les méta-analyses.

```
. meta val se , pr gr (f) id (std_lbl) ci xline(0) ltrunc(-.5) rtrunc(.3) xlabel (-.5, -.3, -.1, 0, .1, .3) b2  
("BCS > 200 days - All Companies")
```

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	-0.188	-0.258	-0.117	-5.219	0.000	4
Random	-0.218	-0.344	-0.092	-3.392	0.001	

Test for heterogeneity: Q= 8.718 on 3 degrees of freedom (p= 0.033) Moment-based estimate of between studies variance = 0.011

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	118.15	52.51	-0.25	-0.43	-0.07

1 Mp1	229.57	66.95	-0.17	-0.30	-0.04
168 Cm1	106.28	50.03	-0.42	-0.61	-0.23
168 Cp1	318.88	72.90	-0.10	-0.21	0.01

BCS > 200 days - All Companies

. meta val se , pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-.5) rtrunc (.3) xlabel (-.5, -.3, -.1, 0, .1, .3) b2
 ("BCS > 200 days - Monsanto")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	-0.197	-0.302	-0.092	-3.677	0.000	2
Random	-0.197	-0.302	-0.092	-3.677	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 0.499 on 1 degrees of freedom (p= 0.480) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	118.15	118.15	-0.25	-0.43	-0.07

1 Mp1	229.57	229.57	-0.17	-0.30	-0.04
-------	--------	--------	-------	-------	-------

BCS > 200 days - Monsanto

. meta val se , pr gr (f) id (stdy_lbl) cl xline(0) ltrunc(-.5) rtrunc(.3) xlabel (-.5, -.3, -.1, 0, .1, .3) b2
 ("BCS > 200 days - Carry-over Period")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	-0.194	-0.319	-0.069	-3.043	0.000	3
Random	-0.194	-0.319	-0.069	-3.043	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 0.082 on 2 degrees of freedom (p= 0.960) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
5421 Mm1	52.51	52.51	-0.20	-0.47	0.07
5421 Mp1	25.25	25.25	-0.14	-0.53	0.25
5422 Mm1	168.66	168.66	-0.20	-0.35	-0.05

BCS > 200 - Carry-over Period

6.1.2 Commentaires et conclusions - BCS > 200

L'estimation globale de l'effet de la STbr sur le résultat de l'état corporel est une diminution d'environ 0,2 unité (sur une échelle de 1 à 5) à la fin de la période de traitement. Toutefois, seulement deux études ([18](#) et [19](#)) signalent des données adéquates (estimations ponctuelles et erreurs standard) pour permettre de les inclure dans la méta-analyse. Les autres études qui signalent des estimations ponctuelles des résultats de l'état corporel à la fin de la période de traitement (BCS > 200) indiquent une réduction moyenne de 0,15 unité (d'après une simple moyenne arithmétique).

Il y a preuve que cette diminution de l'état corporel se reporte au début de la lactation de la période de lactation suivante. Bien que ce paramètre ait été indiqué par relativement peu d'études, la méta-analyse des trois études qui le signalent permet de constater une diminution significative de l'état corporel d'environ 0,2 unité au début de la période de lactation.

6.2 Autres estimations de l'état corporel

Deux études ([10](#) et [20](#)) concernant quatre groupes de vaches présentent les résultats de l'état corporel tout au long de la période de traitement. En moyenne, elles indiquent des résultats d'environ 0,4 unité plus bas chez les vaches traitées par rapport aux vaches du groupe de contrôle. La portée de la statistique n'a été évaluée que dans la première étude et, dans cette étude, les réductions sont considérables.

Des cinq études qui signalent les résultats de l'état corporel à la fin d'une période de traitement d'une durée de moins de 200 jours, quatre signalent une réduction de l'état corporel.

Les poids corporels à la fin de la période de traitement ont été consignés pour cinq groupes de vaches et des poids corporels inférieurs chez les vaches traitées sont signalés dans trois groupes. Toutefois, le poids corporel est influencé par la quantité d'aliments dans le tube digestif, de sorte qu'il peut ne pas être une estimation fiable de l'état corporel.

Des changements dans les valeurs des résultats de l'état corporel ont été signalés pour quatre groupes de vaches dans deux études avec des vaches de contrôle obtenant un moins bon état corporel que les vaches traitées dans tous les groupes. Deux études signalent un changement du poids corporel sous forme de changement de poids quotidien et, encore là, les vaches traitées prennent moins de poids que les vaches de contrôle.

6.3 Commentaires et conclusions - État corporel

L'effet de la STbr sur l'état corporel a été signalé de nombreuses façons différentes dans les études. Dans l'ensemble, il semble évident que le traitement par la STbr entraîne un état corporel inférieur à la fin de la période de traitement. Il semble également évident que cette diminution de l'état corporel persiste au début de la période de lactation suivante.

Le comité conclut que le traitement par la STbr réduit les résultats de l'état corporel chez les vaches dans les études évaluées.

Le comité n'a pas cru qu'il soit nécessaire de rechercher des renseignements supplémentaires pour évaluer l'effet de la STbr dans les troupeaux de recherche. Le comité fait observer qu'il est malheureux que les résultats de l'état corporel ne soient pas signalés dans l'étude du PAMP, car cela aurait offert une meilleure estimation de l'effet de la STbr sur l'état corporel d'une variété de troupeaux commerciaux.

6.4 Capacité de contrôler ou d'éliminer les effets néfastes

Le comité note que la plupart des études ont été entreprises avec des troupeaux de recherche institutionnelle faisant l'objet d'une très bonne gestion nutritionnelle. Malgré l'augmentation de l'absorption de matière sèche associée au traitement et le haut niveau de gestion nutritionnelle, les vaches traitées sont arrivées dans la lactation subséquente dans un état corporel moins bon que les vaches de contrôle.

Les programmes visant à équilibrer les rations quotidiennes des vaches s'améliorent constamment. Toutefois, l'idéal d'une ration complètement équilibrée nécessite l'excellence dans de nombreux domaines (par exemple, dans la production du fourrage, l'équilibre des rations, la gestion de l'alimentation, etc.) et cette excellence est rarement atteinte dans tous ces domaines en même temps. En conséquence, le comité conclut que l'utilisation des programmes de gestion nutritionnelle qui sont courants pour la majorité des troupeaux laitiers commerciaux serait un défi à relever pour maintenir l'état corporel des vaches traitées avec la STbr.

7. Santé du pis

Les effets de la STbr sur la santé du pis ont été divisés comme suit : les effets sur la fréquence de la mammite clinique et les effets de la mammite subclinique (prévalence d'infections intramammaires).

7.1 Taux et risque de mammite clinique

Le comité a examiné la preuve de l'effet de la STbr sur deux mesures de la fréquence de la mammite clinique.

- L'incidence de la mammite clinique a été calculée en divisant le nombre total de cas de mammite clinique par le nombre de jours-vaches à risque. Plusieurs études présentent le nombre total de cas de mammite clinique pour chaque groupe de l'étude (vaches traitées et vaches de contrôle), mais ne présentent pas le nombre total de jours-vaches à risque. Dans ces études, le nombre de jours-vaches à risque a été estimé d'après la durée du traitement et l'hypothèse que les durées de lactation des deux groupes étaient les

mêmes. Le ratio du taux d'incidence est le ratio du taux d'incidence dans le groupe traité divisé par le taux d'incidence dans le groupe de contrôle.

- Le risque de mammite clinique a été calculé en divisant le nombre de vaches qui étaient affectées par un ou plusieurs cas de mammite pendant la période de traitement par le nombre de vaches à risque. Comme pour les données sur le taux d'incidence, le risque relatif de mammite clinique est souvent absent, en soi, mais le nombre de vaches affectées dans chaque groupe a pu être déterminé à partir des tableaux du rapport. D'après ces données, le risque relatif et son intervalle de confiance ont été calculés.

7.1.1 Méta-analyse

Quatre méta-analyses ont été entreprises pour évaluer l'effet de la STbr sur la fréquence de la mammite clinique.

- Effets de la STbr sur le taux d'incidence de la mammite clinique (c'est-à-dire le ratio du taux d'incidence) d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effets de la STbr sur le taux d'incidence de la mammite clinique (c'est-à-dire le ratio du taux d'incidence) d'après les études utilisant le produit de Monsanto.
- Effets de la STbr sur le risque d'incidence de la mammite clinique (risque relatif) d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effets de la STbr sur le risque d'incidence de la mammite clinique (c'est-à-dire le risque relatif) d'après les études utilisant le produit de Monsanto.

```
. meta val cilow cihigh , ci eform pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (1) ltrunc (.33) rtrunc (8) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,8 ) b2 ("Clinical Mastitis Rate - All Companies")
```

Meta-analysis (exponential form)

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.242	1.100	1.403	3.498	0.000	18
Random	1.242	1.100	1.403	3.498	0.000	

Test for heterogeneity: $Q = 13.876$ on 17 degrees of freedom ($p = 0.676$) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	14.47	14.47	1.19	0.71	1.99
1 Mp1	5.04	5.04	0.73	0.30	1.75
136 Em1	24.83	24.83	0.75	0.51	1.11
136 Ep1	15.76	15.76	1.54	0.94	2.52
168 Cm1	8.77	8.77	1.81	0.93	3.51
168 Cm2	3.03	3.03	1.53	0.50	4.71
168 Cp1	2.01	2.01	2.25	0.56	8.96
168 Cp2	1.57	1.57	0.88	0.18	4.21
644 Ma1	0.94	0.94	1.00	0.13	7.58
644 Ma2	0.46	0.46	8.00	0.44	145.51
5298 Ea2	2.60	2.60	1.33	0.39	4.48

5407 Mm1	80.67	80.67	1.32	1.06	1.64
5407 Mp1	29.47	29.47	1.22	0.85	1.75
5409 Ma1	3.61	3.61	1.38	0.49	3.87
5409 Ma2	1.23	1.23	0.60	0.10	3.51
5409 Ma3	1.67	1.67	0.93	0.20	4.24
5415 Ma1	10.45	10.45	1.45	0.79	2.66
5422 Mm1	53.73	53.73	1.29	0.99	1.69

Clinical Mastitis Rate - All Companies

. meta val cilow cihigh, ci eform pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (1) ltrunc (.33) rtrunc (8) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,8) b2 ("Clinical Mastitis Rate-Monsanto")

Meta-analysis (exponential form)

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.269	1.106	1.457	3.387	0.001	11
Random	1.269	1.106	1.457	3.387	0.001	

Test for heterogeneity: Q= 4.450 on 10 degrees of freedom (p= 0.925) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	14.47	14.47	1.19	0.71	1.99
1 Mp1	5.04	5.04	0.73	0.30	1.75
644 Ma1	0.94	0.94	1.00	0.13	7.58
644 Ma2	0.46	0.46	8.00	0.44	145.51
5407 Mm1	80.67	80.67	1.32	1.06	1.64
5407 Mp1	29.47	29.47	1.22	0.85	1.75
5409 Ma1	3.61	3.61	1.38	0.49	3.87
5409 Ma2	1.23	1.23	0.60	0.10	3.51
5409 Ma3	1.67	1.67	0.93	0.20	4.24
5415 Ma1	10.45	10.45	1.45	0.79	2.66
5422 Mm1	53.73	53.73	1.29	0.99	1.69

[Clinical Mastitis Rate - Monsanto](#)

.meta val cilow cihigh , ci eform pr gr (f) id (std_lbl) cl xline(1) ltrunc (.33) rtrunc (6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6) b2 ("**Clinical Mastitis Risk -All Companies**")

Meta-analysis (exponential form)

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.271	1.131	1.429	4.016	0.000	29
Random	1.271	1.131	1.429	4.016	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 16.443 on 28 degrees of freedom (p= 0.959) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	3.28	3.28	0.91	0.31	2.69
1 Mp1	4.28	4.28	0.83	0.32	2.14
20 Ma1	18.90	18.90	1.08	0.69	1.70
136 Em1	19.47	19.47	0.90	0.58	1.40
136 Ep1	9.18	9.18	1.30	0.68	2.48

168 Cm1	8.45	8.45	1.45	0.74	2.85
168 Cm2	4.23	4.23	1.35	0.52	3.50
168 Cp1	3.05	3.05	1.75	0.57	5.38
168 Cp2	2.06	2.06	0.83	0.21	3.26
261 Ma1	3.93	3.93	2.50	0.93	6.72
279 Ca1	1.32	1.32	1.00	0.18	5.51
281 Ca1	11.68	11.68	0.96	0.54	1.70
329 Ma1	3.27	3.27	0.95	0.32	2.81
329 Ma2	2.60	2.60	1.31	0.39	4.42
416 Ma1	18.13	18.13	1.45	0.92	2.30
425 Ma1	4.83	4.83	1.02	0.42	2.49
627 Ca1	8.29	8.29	1.40	0.71	2.77
730 Ma1	2.55	2.55	1.80	0.53	6.14
5403 Ca1	6.18	6.18	1.91	0.87	4.20

5407 Mp1	24.37	24.37	1.19	0.80	1.77
5409 Ma1	3.60	3.60	1.40	0.50	3.93
5409 Ma2	1.30	1.30	0.67	0.12	3.73
5409 Ma3	2.51	2.51	1.11	0.32	3.83
5414 Ma1	0.85	0.85	4.87	0.58	40.80
5418 Ma1	4.37	4.37	2.60	1.02	6.64
5421 Mm1	0.90	0.90	4.00	0.51	31.42
5422 Mm1	36.16	36.16	1.37	0.99	1.90

Clinical Mastitis Risk - All Companies

. meta val cilow cihigh , ci eform pr gr(f) id (std_lbl) cl xline(1) ltrunc (.33) rtrunc(6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6) b2 ("**Clinical Mastitis Risk - Monsanto**")

Meta-analysis (exponential form)

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.291	1.123	1.483	3.600	0.000	18

Random	1.291	1.123	1.483	3.600	0.000	
--------	-------	-------	-------	-------	-------	--

Test for heterogeneity: $Q = 10.422$ on 17 degrees of freedom ($p = 0.885$) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	3.28	3.28	0.91	0.31	2.69
1 Mp1	4.28	4.28	0.83	0.32	2.14
20 Ma1	18.90	18.90	1.08	0.69	1.70
261 Ma1	3.93	3.93	2.50	0.93	6.72
329 Ma1	3.27	3.27	0.95	0.32	2.81
329 Ma2	2.60	2.60	1.31	0.39	4.42
416 Ma1	18.13	18.13	1.45	0.92	2.30
425 Ma1	4.83	4.83	1.02	0.42	2.49
730 Ma1	2.55	2.55	1.80	0.53	6.14
5407 Mm1	63.36	63.36	1.26	0.98	1.61

5407 Mp1	24.37	24.37	1.19	0.80	1.77
5409 Ma1	3.60	3.60	1.40	0.50	3.93
5409 Ma2	1.30	1.30	0.67	0.12	3.73
5409 Ma3	2.51	2.51	1.11	0.32	3.83
5414 Ma1	0.85	0.85	4.87	0.58	40.80
5418 Ma1	4.37	4.37	2.60	1.02	6.64
5421 Mm1	0.90	0.90	4.00	0.51	31.42
5422 Mm1	36.16	36.16	1.37	0.99	1.90

Clinical Mastitis Risk - Monsanto

7.1.2 Commentaires et conclusions

Les ratios des taux d'incidence et les estimations du risque relatif des quatre méta-analyses vont de 1,24 à 1,29, ce qui correspondrait à une augmentation de 24 à 29 % de la fréquence de la mammite clinique. En majeure partie, la preuve sur l'effet de la STbr sur la fréquence de la mammite clinique vient de l'étude du PAMP (¹²) et de l'étude multiple de Monsanto (⁴) (on a accordé plus de poids à ces études dans les méta-analyses).

Une étude récente visait spécifiquement à évaluer l'effet de la STbr sur la mammite clinique (²¹). Cette étude signale un ratio du taux d'incidence général de 1,22 qui correspondrait de près aux résultats des méta-analyses. Dans cette étude, une ferme présentait une fréquence accrue statistiquement significative de la mammite clinique, tandis que les trois autres fermes présentaient une augmentation négligeable ou une diminution. Comme l'erreur standard du ratio du taux d'incidence n'a pu être déterminée à partir du rapport, ces résultats ne font pas partie des méta-analyses.

Dans l'ensemble, le comité conclut que la preuve actuelle indique que la STbr augmente la fréquence de la mammite clinique d'environ 25 % au cours de la période de traitement.

7.1.3 Les effets sont-ils directs ou indirects?

On retrouve dans les textes un débat quant à savoir si la fréquence accrue de la mammite clinique associée à la STbr est attribuable simplement aux effets indirects de l'augmentation de la production laitière ou s'il y a un risque accru direct associé à l'administration du produit. On a soutenu que cet aspect est théorique en ce sens que, même si l'effet est indirect (c'est-à-dire par l'entremise de la production laitière accrue), il constitue quand même un effet de l'administration du médicament (²²). Toutefois, très peu d'études ont tenté de répondre à cette question directement par des analyses distinctes qui contrôlent ou ne contrôlent pas le niveau de production laitière à l'aide de modèles à variables multiples.

Il est généralement accepté qu'il y a un antagonisme génétique entre la production laitière et le risque de mammite. À mesure que les vaches sont sélectionnées pour augmenter leur production laitière, le risque de mammite augmente. Dans un examen de la génétique de la résistance aux maladies, Shook signale des estimations de la corrélation entre la production laitière et la mammite clinique allant de -0,35 à +0,76 (²³). Deux études de simulation évaluant l'incidence éventuelle de la sélection génétique pour la production laitière tiennent pour acquis qu'une corrélation génétique moyenne est de 0,3.

Toutefois, bien que les niveaux de production laitière des vaches augmentent continuellement avec le temps, l'incidence globale de la mammite clinique ne semble pas augmenter aussi rapidement. Le risque d'incidence signalé pour des vaches en lactation dans le sud de l'Ontario était de 16,8 % au début des années 1980 (²⁴) et, environ 15 ans plus tard, au milieu des années 1990, il était de 19,8 % (²⁵). Au cours de la même période, la production laitière a augmenté d'environ 40 % par vache. Bien qu'il soit inévitable qu'il y ait des différences dans les définitions et les procédures de consignation entre les deux études, l'absence d'une différence substantielle peut indiquer que l'augmentation prévue de la fréquence de la mammite clinique associée aux progrès génétiques de la production laitière n'est pas vraiment importante ou que les améliorations des pratiques de gestion ont suivi le rythme du risque accru par la sélection génétique.

7.1.4 Augmentation prévue des cas de mammite clinique

Toutefois, il importe de noter qu'un risque accru de 25 % n'équivaut pas à une augmentation globale de 25 % du nombre de cas de mammite clinique dans l'industrie laitière pour deux raisons. Premièrement, l'augmentation du risque n'est observée que pendant la période de traitement qui devrait commencer de 56 à 70 jours après le vêlage, selon les instructions proposées. Deuxièmement, le Canada a un système de commercialisation du lait selon la gestion des approvisionnements qui s'efforce de faire correspondre l'offre à la demande. Si un producteur réduit le nombre de vaches en lactation pour compenser la production accrue associée à l'utilisation du produit, le nombre total de cas réduira en conséquence. Afin d'obtenir une estimation du nombre prévu des cas de mammite additionnels, certains calculs fondés sur la distribution de la mammite et sur la distribution de la production laitière au cours d'une lactation ont été établis. Les détails des calculs et les hypothèses utilisées figurent à [l'annexe 10](#).

Les résultats des calculs indiquent que la STbr produirait une augmentation d'environ 19,4 % du nombre total de cas de mammite par vache. Si le producteur réduit la taille du troupeau pour garder la production laitière totale constante (étant donné que la production par vache augmente), il y aura une augmentation d'environ 10,4 % du nombre total de cas de mammite prévu.

7.1.5 Résidus antibiotiques

D'après l'hypothèse d'une augmentation d'environ 10 % du risque de mammite clinique par litre de lait produit, le comité a examiné le potentiel de niveaux accrus de résidus antibiotiques entrant dans la chaîne alimentaire. Les producteurs laitiers sont actuellement très sensibles au problème des résidus antibiotiques dans le lait. De plus, il existe un programme rigide de surveillance régulière de toutes les expéditions de lait chez les transformateurs (chaque citerne de lait étant vérifiée quant aux résidus antibiotiques). En conséquence, le comité croit que la probabilité d'une augmentation des résidus antibiotiques dans les produits laitiers est infime.

7.1.6 Capacité de contrôler ou d'éliminer les effets néfastes

Une évaluation quant à savoir si les pratiques de gestion de la santé du pis en usage sont adéquates pour contrôler ou éliminer le risque accru de mammite clinique est, pour le mieux, une évaluation subjective. Il y a certainement de nouvelles procédures qui peuvent réduire les niveaux de mammite clinique dans un troupeau et celles-ci comprennent un meilleur confort des vaches et de meilleurs systèmes de gestion de l'environnement, l'utilisation de vaccins antigènes nucléaires, la préparation des tétines avant la traite et de meilleurs programmes de surveillance de la mammite clinique. Toutefois, le comité est d'avis que, même si ces procédures pourraient réduire le risque d'augmentation de la mammite clinique, elles ne l'élimineraient pas. Il est également important de noter que la disponibilité des pratiques de gestion pour contrôler la mammite clinique ne correspond pas à l'adoption de ces pratiques. On ne sait pas si les pratiques avancées de contrôle de la mammite seraient adoptées pour les troupeaux auxquels on administre la STbr.

7.1.7 Renseignements supplémentaires nécessaires

Le comité n'a pas cru qu'il soit nécessaire de rechercher des renseignements supplémentaires pour déterminer si la STbr a un effet sur la fréquence de la mammite clinique.

Toutefois, on trouve dans les textes peu d'information sur la nature des cas de mammite clinique observés. Plus particulièrement, de nombreuses études n'ont pas déterminé la distribution des agents étiologiques. Cette information est importante pour évaluer si les nouveaux programmes de gestion de la santé du pis contrôleront adéquatement le problème. Par exemple, une des techniques relativement nouvelles, l'immunisation par un vaccin antigène nucléaire, est utilisée spécifiquement contre les infections par les coliformes. Le comité est d'avis que des renseignements supplémentaires sur la nature de la fréquence accrue de la mammite clinique

seraient nécessaires pour accomplir le meilleur travail possible pour gérer les problèmes des troupeaux auxquels on administre la STbr.

7.2 Mammite subclinique

La prévalence de la mammite subclinique chez les vaches traitées et non traitées a été évaluée en examinant deux paramètres généraux. Premièrement, on a étudié la numération des cellules somatiques, qui constitue une mesure de l'inflammation du pis et un indicateur indirect des infections subcliniques. En second lieu, on a considéré la prévalence des agents pathogènes intramammaires tels qu'ils ont été déterminés à partir de cultures d'échantillons de lait.

Les données sur la numération des cellules somatiques sont présentées dans diverses études selon l'une ou l'autre des échelles suivantes : données non transformées, données transformées $\log_2$, données transformées $\log_{10}$, ou données transformées du log naturel ($\log_e$). La recherche antérieure a démontré que les données sur la numération des cellules somatiques devraient être transformées (log) pour obtenir une analyse appropriée. En conséquence, les documents qui présentaient les numérations des cellules somatiques sous forme de comptes bruts (données non transformées) ne font pas partie des analyses.

La plupart des études ont évalué les effets de la STbr sur la numération des cellules somatiques tout au long de la période de traitement par la collecte régulière d'échantillons de lait pour analyse. Bien qu'il soit approprié d'évaluer l'effet de la STbr sur la production laitière pendant la période de traitement parce que la réaction au médicament est très rapide, on peut soutenir que tout effet de la STbr sur la numération des cellules somatiques serait retardé dès le début. Cela serait probablement le cas de vaches nécessitant une certaine période d'administration de la STbr avant que la prévalence d'infections intramammaires se manifeste et, en retour, cela entraînerait une augmentation du compte de cellules somatiques. En conséquence, les estimations des effets de la STbr sur la mammite clinique comme ils ont été mesurés par la numération des cellules somatiques peuvent être orientées vers un résultat nul (aucun effet) par l'inclusion de données du début de la période de traitement.

Bien que plusieurs études rapportent des résultats de cultures d'échantillons prélevés tout au long de la période de traitement, seules les données du prélèvement du dernier échantillon pour lequel la plupart des vaches étaient encore en lactation ont été utilisées dans les méta-analyses. En conséquence, le risque relatif de la présence d'un agent pathogène a été fondé sur une seule période d'échantillonnage par vache. Cela a permis d'éviter le problème statistique des mesures répétitives, puisque ce problème ne pouvait être traité facilement sans que des données brutes sur chaque vache soient disponibles pour l'analyse.

7.2.1 Méta-analyse

Six méta-analyses ont été entreprises pour évaluer l'effet de la STbr sur la prévalence de la mammite subclinique.

- Effets de la STbr sur la numération des cellules somatiques linéaire d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effets de la STbr sur la numération des cellules somatiques linéaire d'après les études utilisant le produit de Monsanto.
- Effets de la STbr sur la NCS $\log_{10}$ d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effets de la STbr sur la NCS $\log_{10}$ d'après les études utilisant le produit de Monsanto.
- Effets de la STbr sur la prévalence d'agents pathogènes intramammaires de cultures bactériologiques d'échantillons de lait d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effets de la STbr sur la prévalence d'agents pathogènes intramammaires de cultures bactériologiques d'échantillons de lait d'après les études utilisant le produit de Monsanto.

. meta val se , pr gr(f) id (std_lbl) cl xline(0) ltrunc(-.6) rtrunc (.4) xlabel (-.6, -.4, -.2, 0, .2, .4) b2 ("SCC Linear Score - All Companies")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.083	-0.002	0.168	1.915	0.055	5
Random	0.076	-0.026	0.179	1.456	0.145	

Test for heterogeneity: Q= 5.102 on 4 degrees of freedom (p= 0.277) Moment-based estimate of between studies variance = 0.003

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper

5135 Ca1	198.37	124.65	0.08	-0.06	0.22
5135 Ca2	198.37	124.65	0.13	-0.01	0.27
5407 Mm1	29.54	27.15	-0.30	-0.66	0.06
5407 Mp1	24.03	22.42	0.20	-0.20	0.60
5417 Ma1	82.64	66.31	0.08	-0.14	0.30

SCC Linear Score - All Companies

. meta val se , pr gr(f) id (std_lbl) cl xline(0) ltrunc(-.6) rtrunc(.4) xlabel (-.6, -.4, -.2, 0, .2, .4) b2
 ("SCC Linear Score - Monsanto")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.019	-0.149	0.187	0.219	0.827	3
Random	0.000	-0.262	0.263	0.003	0.998	

Test for heterogeneity: Q= 4.100 on 2 degrees of freedom (p= 0.129) Moment-based estimate of between studies variance = 0.028

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
5407 Mm1	29.54	16.21	-0.30	-0.66	5407 Mp1
24.03	14.40	0.20	-0.20	0.60	
5417 Ma1	82.64	25.03	0.08	-0.14	0.30

SCC Linear Score - Monsanto

. meta val se, prgr (f) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc(-1) rtrunc (1) xlabel (-1, -.75, -.5, -.25, 0, .25, .5, .75,1) b2 ("SCC Log₁₀ - All Companies")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.023	-0.016	0.063	1.151	0.250	11
Random	0.023	-0.016	0.063	1.151	0.250	

Test for heterogeneity: Q= 9.807 on 10 degrees of freedom (p= 0.458) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper

1 Mm1	168.66	168.66	0.07	-0.08	0.22
1 Mp1	198.37	198.37	0.05	-0.09	0.19
2 Ma1	17.36	17.36	0.51	0.04	0.98
34 Ma9	318.88	318.88	-0.04	-0.15	0.07
261 Ma1	0.56	0.56	0.00	-2.63	2.63
281 Ca1	7.63	7.63	0.21	-0.50	0.92
344 Mm1	168.66	168.66	0.07	-0.08	0.22
344 Mp1	198.37	198.37	0.05	-0.09	0.19
2215 Ma1	35.43	35.43	0.20	-0.13	0.53
5415 Ma1	1275.51	1275.51	0.00	-0.05	0.05
5422 Mm1	42.72	42.72	0.20	-0.10	0.50

SCC Log₁₀ - All Companies

. meta val se, pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-1) rtrunc (1) xlabel (-1,-.75,-.5,-.25, 0, .25, .5, .75,1) b2 ("SCC Log₁₀ - Monsanto")

Meta-analysis

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.023	-0.017	0.063	1.121	0.262	10
Random	0.027	-0.017	0.071	1.208	0.227	

Test for heterogeneity: Q= 9.541 on 9 degrees of freedom (p= 0.389) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	168.66	159.85	0.07	-0.08	0.22
1 Mp1	198.37	186.29	0.05	-0.09	0.19
2 Ma1	17.36	17.26	0.51	0.04	0.98
34 Ma9	318.88	288.78	-0.04	-0.15	0.07
261 Ma1	0.56	0.56	0.00	-2.63	2.63
344 Mm1	168.66	159.85	0.07	-0.08	0.22
344 Mp1	198.37	186.29	0.05	-0.09	0.19

2215 Ma1	35.43	35.03	0.20	-0.13	0.53
5415 Ma1	1275.51	900.17	0.00	-0.05	0.05
5422 Mm1	42.72	42.13	0.20	-0.10	0.50

SCC Log₁₀ - Monsanto

. meta val cilow cihigh , ci eform pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (1) ltrunc (.33) rtrunc (6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6) b2 ("Subclinical Mastitis Pre valence - All Companies")

Meta-analysis (exponential form)

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.065	0.839	1.353	0.518	0.604	7
Random	1.065	0.839	1.353	0.518	0.604	

Test for heterogeneity: Q= 5.588 on 6 degrees of freedom (p= 0.471) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	5.64	5.64	1.50	0.66	3.42

1 Mp1	6.30	6.30	1.50	0.69	3.28
5 Mm1	2.86	2.86	1.33	0.42	4.24
5 Mp1	1.84	1.84	3.69	0.87	15.67
136 Em1	21.16	21.16	0.89	0.58	1.36
136 Ep1	15.28	15.28	1.03	0.62	1.70
406 Ca1	14.04	14.04	0.88	0.52	1.48

Subclinical Mastitis Pre valence - All Companies

. meta val cilow cihigh , ci eform pr gr (f) id (std_lbl) cl xline(1) ltrunc(.33) rtrunc(6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6) b2 ("Subclinical Mastitis Pre valence - Monsanto")

Meta-analysis (exponential form)

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.623	1.004	2.624	1.975	0.048	4
Random	1.623	1.004	2.624	1.975	0.048	

Test for heterogeneity: Q= 1.427 on 3 degrees of freedom (p= 0.699) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Effet de la STbr sur le LS 3,5 % d'après les études utilisant

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	5.64	5.64	1.50	0.66	3.42
1 Mp1	6.30	6.30	1.50	0.69	3.28
5 Mm1	2.86	2.86	1.33	0.42	4.24
5 Mp1	1.84	1.84	3.69	0.87	15.67

(Meta-analysis based in sampling periods 5 and 7 in studies #1 and #5 respectively)

Subclinical Mastitis Pre valence - Monsanto

7.2.2 Commentaires et conclusions

En général, les méta-analyses des données sur la numération des cellules somatiques ne montrent pas beaucoup de preuve que la STbr ait quelque effet. L'analyse des effets fixes du résultat linéaire de la NCS à l'aide de données des produits de toutes les entreprises indique une importance statistique marginale ($P = 0,055$), mais le résultat de cette méta-analyse était influencé par une seule petite étude de deux lactations concernant 30 vaches (²⁶). Les données sur le résultat linéaire du PAMP (¹²) étaient fondées seulement sur des résultats linéaires déterminés entre 110 et 200 jours de traitement.

Les résultats de la NCS $\log_{10}$ ont été lourdement influencés par une seule étude (¹⁴) à court terme (12 semaines) dans laquelle aucun effet sur la NCS n'a été observé, mais qui offre apparemment des estimations très précises de la NCS moyenne. Si cette étude était omise de la méta-analyse, l'effet global augmenterait à 0,049 ($P = 0,095$).

Dans l'ensemble, le comité a conclu que, bien qu'il y ait une tendance apparente à une légère augmentation de la NCS pendant la période de traitement, aucune conclusion ferme quant à cet effet ne s'en dégage. Même si l'effet était présent, il est relativement petit. Une augmentation de 0,05 unité dans la NCS $\log_{10}$ sur la base chez les vaches de contrôle ne correspondrait qu'à une augmentation de 38 900 cellules/ml à 43 600 cellules/ml.

Si l'on examine les données sur la prévalence, il est évident que les estimations ponctuelles du risque relatif de prévalence de mammite subclinique varient beaucoup, particulièrement si l'on inclut les résultats des études de toutes les entreprises. En conséquence, le comité s'est concentré sur les études fondées sur les produits de Monsanto, même si les résultats n'étaient

disponibles que pour quatre groupes de vaches dans deux études. Les résultats s'appuyaient également sur tous les organismes combinés, puisqu'il y avait trop peu d'isolats d'organismes individuels pour étayer des analyses significatives. Dans les quatre groupes, l'estimation ponctuelle du risque relatif est supérieure à 1 et l'estimation regroupée est de 1,62 ($P = 0,048$), indiquant une augmentation de 62 % de la prévalence des infections intramammaires. Toutefois, l'intervalle de confiance de cette estimation est très large (1,000, 2,624).

La seule autre mesure directe des infections intramammaires consignées dans la base de données est une estimation du taux de nouvelle infection déterminé chaque année d'une étude sur deux ans ⁽²⁶⁾ utilisant le produit de Cyanamid. Cette étude signale des risques relatifs de nouvelles infections supérieurs à 1 au cours de chacune des deux années, bien que pour ni l'une ni l'autre le taux soit statistiquement significatif.

Le comité a conclu qu'il y a une augmentation de la prévalence de la mammite subclinique. Toutefois, il est à noter que, bien que l'estimation ponctuelle du risque relatif soit de 1,62 (équivalant à une augmentation de 62 % de la prévalence des agents pathogènes intramammaires), cette estimation a un intervalle de confiance très large de 95 %, soit 1,004 à 2,62.

Lorsque la preuve des analyses des numérations des cellules somatiques et les cultures des échantillons de lait sont prises ensemble, les données disponibles ne permettent pas au comité de tirer des conclusions solides sur les effets éventuels de la STbr sur la mammite subclinique. En général, la mammite subclinique est difficile à quantifier et il est encore plus difficile d'obtenir une bonne évaluation des agents étiologiques en question. La plupart des essais entrepris visaient à évaluer l'effet du médicament sur la production laitière. Ces études n'ont pas été conçues pour étudier en profondeur le problème éventuel de la mammite subclinique. Il semble exister un écart entre les données sur la numération des cellules somatiques et les données sur la prévalence, les premières indiquant peu d'effet et les autres indiquant une prévalence accrue de la mammite subclinique. Une grande partie de cette différence pourrait être attribuée au fait que les données sur la numération des cellules somatiques ont été accumulées sur l'ensemble de la période de traitement, alors que les données sur la prévalence de l'infection ont été sélectionnées à partir de la fin de la période de traitement. Dans l'ensemble, le comité conclut qu'il y a probablement une prévalence accrue des infections intramammaires subcliniques chez les vaches traitées par la STbr, mais qu'il est difficile de quantifier l'ampleur de l'augmentation.

7.2.3 Capacité de contrôler ou d'éliminer les effets néfastes

En général, les niveaux accrus de mammite subclinique peuvent être plus propices au contrôle que la fréquence accrue de mammite clinique. On pourrait s'attendre à ce que l'injection de crème à tarir antibiotique à la fin de la lactation élimine bon nombre de ces infections subcliniques. Le recours à cette thérapie est cependant variable entre les troupeaux. Le comité a reconnu qu'une prévalence accrue des infections par *Staph. Aureus* serait un sujet de préoccupation. Celles-ci sont souvent difficiles à éliminer et représentent un risque considérable

de propagation de l'infection aux autres vaches. Cependant, en général, le comité croit que l'effet de la STbr sur la mammite subclinique est raisonnable.

7.2.4 Renseignements supplémentaires nécessaires

En général, il existe assez peu d'information sur les effets de la STbr sur la mammite subclinique. Il serait nécessaire d'avoir plus de renseignements sur la nature des problèmes de santé du pis et, en particulier, sur les agents étiologiques en question pour mieux évaluer les effets de la STbr et traiter efficacement les problèmes soulevés par l'administration du produit.

8. Reproduction

Le comité a évalué un certain nombre de mesures de la santé et du rendement de la reproduction. Les paramètres qui affectent ou reflètent le rendement de la reproduction seront d'abord présentés, soit :

- l'incidence des ovaires kystiques,
- le nombre d'inséminations nécessaires par conception,
- la durée moyenne du vêlage à la conception (intervalle vêlage conception),
- l'incidence des naissances multiples, et
- le risque global qu'une vache devienne gestante.

Par la suite, trois paramètres qui reflètent l'état de la vache pendant sa période de gestation et au vêlage qui suit ont été évalués; ce sont :

- le risque d'avortement ou de perte fœtale,
- l'effet de la STbr sur la durée de la gestation, et
- l'incidence de la rétention du placenta.

8.1 Incidence des ovaires kystiques

La plupart des études signalent l'incidence d'ovaires kystiques en ce qui a trait au risque lié à cette affection (c'est-à-dire le nombre de vaches touchées divisé par le nombre de vaches à risque).

8.1.1 Méta-analyse

Deux méta-analyses ont été entreprises.

- Effets de la STbr sur le risque d'ovaires kystiques d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.

- Effets de la STbr sur le risque d'ovaires kystiques d'après les études utilisant le produit Monsanto.

Meta-analysis (exponential form)

. meta val cilow cihigh, ci eform pr gr(f) id (std_lbl) cl xline(1) ltrunc (.33) rtrunc (6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6) b2 ("Cystic Ovaries Risk - All Companies")

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.224	0.953	1.572	1.583	0.113	8
Random	1.269	0.946	1.703	1.590	0.112	

Test for heterogeneity: Q= 8.330 on 7 degrees of freedom (p= 0.304) Moment-based estimate of between studies variance = 0.028

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	3.64	3.30	1.09	0.39	3.04
1 Mp1	2.66	2.47	1.20	0.36	3.99
7 Mm1	13.76	9.89	1.80	1.06	3.05
7 Mp1	2.50	2.33	2.56	0.74	8.85
291 Ua1	1.29	1.24	1.68	0.30	9.44
1218 Ca1	1.91	1.81	3.46	0.84	14.27

5407 Mm1	22.03	13.56	0.88	0.58	1.33
5407 Mp1	13.63	9.83	1.08	0.64	1.84

Cystic Ovaries Risk - All Companies

. meta val cilow cihigh , ci eform pr gr (f) id (std_lbl) cl xline(1) ltrunc (.33) rtrunc (6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6) b2 ("**Cystic Ovaries Risk - Monsanto**")

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.174	0.908	1.518	1.227	0.220	6
Random	1.201	0.891	1.619	1.204	0.228	

Test for heterogeneity: Q= 6.036 on 5 degrees of freedom (p= 0.303) Moment-based estimate of between studies variance = 0.024

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	3.64	3.35	1.09	0.39	3.04
1 Mp1	2.66	2.50	1.20	0.36	3.99
7 Mm1	13.76	10.33	1.80	1.06	3.05
7 Mp1	2.50	2.36	2.56	0.74	8.85

5407 Mm1	22.03	14.39	0.88	0.58	1.33
5407 Mp1	13.63	10.26	1.08	0.64	1.84

Cystic Ovaries Risk - Monsanto

8.1.2 Commentaires et conclusions

À l'exception des vaches multipares de l'étude du PAMP (¹²), toutes les études signalent un risque accru d'ovaires kystiques associé au traitement par la STbr, bien qu'une seule des estimations du risque relatif soit statistiquement significative. Ce seul résultat significatif provient d'une étude dans laquelle la STbr a été administrée par voie intramusculaire (⁵). Dans l'ensemble, il semble que le traitement ait accru le risque d'environ 20 %, bien que cette augmentation ne soit pas importante statistiquement ($P = 0,11$).

Deux des documents examinés ont évalué le mécanisme par lequel la STbr peut affecter le rendement ovarien et on a constaté qu'elle a un effet sur le développement et la taille des follicules ovariens (²⁷ et ²⁸). Cela serait compatible avec une augmentation possible de la fréquence des ovaires kystiques.

Le comité conclut que, bien qu'il semble y avoir un risque accru d'ovaires kystiques chez les vaches traitées, la majeure partie de la preuve en ce sens vient d'une étude dans laquelle la STbr a été administrée par voie intramusculaire. Le comité conclut que les données sont insuffisantes pour tirer une conclusion ferme sur l'effet de la STbr sur les ovaires kystiques.

8.2 Inséminations par conception (SPC)

Les inséminations par conception reflètent le nombre de fois que les vaches devront être inséminées pour devenir gestantes. Le paramètre ne tient pas compte des vaches qui ont été inséminées mais qui n'ont pas conçu.

8.2.1 Méta-analyse

Deux méta-analyses ont été entreprises pour évaluer les effets de la STbr sur le nombre d'inséminations par conception.

- Effets de la STbr sur le nombre d'inséminations par conception d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effets de la STbr sur le nombre d'insémination par conception d'après les études utilisant le produit de Monsanto

. meta val se , pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-3) rtrunc (3) xlabel (-3, -2, -1, 0, 1, 2, 3) b2
 ("Services Per Conception - All Companies")

Meta-analysis

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.001	-0.218	0.220	0.009	0.993	12
Random	-0.002	-0.258	0.254	-0.014	0.989	

Test for heterogeneity: Q= 13.371 on 11 degrees of freedom (p= 0.270) Moment-based estimate of between studies variance = 0.035

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	4.96	4.23	-0.80	-1.68	0.08
1 Mp1	5.72	4.78	-0.70	-1.52	0.12
168 Cm1	12.66	8.80	0.28	-0.27	0.83
168 Cp1	12.66	8.80	0.10	-0.45	0.65
168 Cm2	5.59	4.68	0.04	-0.79	0.87
168 Cp2	3.12	2.82	0.88	-0.23	1.99
261 Ma1	5.59	4.68	0.30	-0.53	1.13

644 Ma1	0.27	0.27	0.46	-3.32	4.24
644 Ma2	0.45	0.44	0.26	-2.67	3.19
5298 Ea2	5.67	4.74	0.45	-0.37	1.27
5418 Ma1	2.35	2.17	-0.90	-2.18	0.38
5422 Mm1	20.85	12.10	-0.10	-0.53	0.33

Services Per Conception - All Companies

. meta val se , pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-3) rtrunc (3) xlabel (-3, -2, -1, 0, 1, 2, 3) b2
("Services Per Conception - Monsanto")

Meta-analysis

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	-0.255	-0.564	0.054	-1.618	0.106	7
Random	-0.258	-0.572	0.056	-1.613	0.107	

Test for heterogeneity: Q= 6.061 on 6 degrees of freedom (p= 0.416) Moment-based estimate of between studies variance = 0.002

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	4.96	4.91	-0.80	-1.68	0.08

1 Mp1	5.72	5.65	-0.70	-1.52	0.12
261 Ma1	5.59	5.52	0.30	-0.53	1.13
644 Ma1	0.27	0.27	0.46	-3.32	4.24
644 Ma2	0.45	0.45	0.26	-2.67	3.19
5418 Ma1	2.35	2.33	-0.90	-2.18	0.38
5422 Mm1	20.85	19.92	-0.10	-0.53	0.33

Services Per Conception - Monsanto

8.2.2 Commentaires et conclusions

Le comité conclut qu'il n'y a aucun effet de la STbr sur le nombre d'inséminations par conception nécessaires chez les vaches qui ont conçu.

8.3 Intervalle vêlage conception (IVC)

L'intervalle vêlage conception est le nombre de jours depuis le vêlage jusqu'à ce qu'une vache soit réinséminée et conçoive. Il ne peut être calculé que pour les vaches qui ont une gestation confirmée.

8.3.1 Meta - Analysis

Deux méta-analyses ont été entreprises pour évaluer les effets de la STbr sur l'intervalle vêlage gestation.

- Effets de la STbr sur l'intervalle vêlage conception d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effets de la STbr sur l'intervalle vêlage conception d'après les études utilisant le produit de Monsanto

. meta val se , pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-50) rtrunc (100) xlabel (-50, -25, 0, 25, 50, 75, 100) b2 ("Days Open - All Companies")

Meta-analysis

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	5.120	1.230	9.010	2.579	0.010	18
Random	7.151	1.115	13.188	2.322	0.020	

Test for heterogeneity: Q= 23.212 on 17 degrees of freedom (p= 0.142) Moment-based estimate of between studies variance = 34.096

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	0.00	0.00	-7.00	-36.35	22.35
1 Mp1	0.00	0.00	-24.00	-63.78	15.78
7 Mm1	0.03	0.02	2.00	-8.71	12.71
7 Mp1	0.02	0.01	16.00	2.14	29.86
124 Um1	0.00	0.00	76.00	19.46	132.54
124 Up1	0.00	0.00	18.00	-43.04	79.04
124 Ua2	0.00	0.00	56.00	-2.77	114.77
168 Cm1	0.01	0.01	17.50	-3.29	38.29

168 Cp1	0.01	0.00	-5.40	-32.84	22.04
168 Cm2	0.13	0.02	2.20	-3.34	7.74
168 Cp2	0.00	0.00	29.80	-11.50	71.10
403 Cp1	0.00	0.00	66.00	-55.96	187.96
644 Ma1	0.00	0.00	21.00	-99.49	141.49
644 Ma2	0.00	0.00	7.00	-96.56	110.56
5298 Ea2	0.00	0.00	18.00	-23.58	59.58
5407 Mm1	0.03	0.01	7.00	-5.32	19.32
5407 Mp1	0.01	0.01	16.00	-2.16	34.16
5418 Ma1	0.01	0.01	-8.00	-29.07	13.07

Days Open - All Companies

. meta val se , pr gr (f) id (std_lbl) cl xline(0) ltrunc (-50) rtrunc (100) xlabel (-50, -25, 0, 25, 50, 75, 100) b2 ("**Days Open - Monsanto**")

Meta-analysis

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	5.627	-0.376	11.629	1.837	0.066	9

Random	5.577	-0.738	11.891	1.731	0.083	
--------	-------	--------	--------	-------	-------	--

Test for heterogeneity: $Q = 8.406$ on 8 degrees of freedom ($p = 0.395$) Moment-based estimate of between studies variance = 4.825

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	0.00	0.00	-7.00	-36.35	22.35
1 Mp1	0.00	0.00	-24.00	-63.78	15.78
7 Mm1	0.03	0.03	2.00	-8.71	12.71
7 Mp1	0.02	0.02	16.00	2.14	29.86
644 Ma1	0.00	0.00	21.00	-99.49	141.49
644 Ma2	0.00	0.00	7.00	-96.56	110.56
5407 Mm1	0.03	0.02	7.00	-5.32	19.32
5407 Mp1	0.01	0.01	16.00	-2.16	34.16
5418 Ma1	0.01	0.01	-8.00	-29.07	13.07

[Days Open - Monsanto](#)

8.3.2 Commentaires et conclusions

Après évaluation des données de 18 groupes étudiés (concernant les produits de toutes les entreprises), on a constaté une augmentation petite, mais significative statistiquement ($P = 0,01$)

(environ 5 jours), de l'intervalle vêlage conception moyen. À l'évaluation des études n'utilisant que les données de Monsanto, on a observé un effet semblable, bien qu'il ne soit pas statistiquement très significatif ($P = 0,066$).

Le comité conclut qu'il y a une preuve que l'intervalle vêlage conception moyen serait légèrement accru par l'administration de la STbr. Cet effet est minime et ne représente qu'environ 5 jours de plus. Toutefois, comme pour les inséminations par conception, l'intervalle vêlage conception n'a été calculé que pour les vaches qui ont conçu.

8.4 Naissance multiple

Une naissance multiple est la naissance de deux veaux. Dans le contexte de cet examen, cela signifie la naissance de deux veaux à l'accouchement suivant la lactation avec administration de la STbr. En général, les naissances multiples sont considérées comme peu souhaitables, parce qu'elles peuvent entraîner beaucoup plus de complications que la naissance d'un seul veau.

8.4.1 Méta-analyse

Deux méta-analyses ont été entreprises pour évaluer les effets de la STbr sur le risque de naissance multiple.

- Effets de la STbr sur le risque de naissance multiple d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effets de la STbr sur le risque de naissance multiple d'après les études utilisant le produit de Monsanto.

. meta val cilow cihigh , ci eform pr gr (r) id (std_lbl) cl xline (1) ltrunc (.33) rtrunc(12) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6,12) b2 ("**Twinning Risk - All Companies**") t2 ("random effects")

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.314	0.819	2.110	1.132	0.258	5
Random	1.767	0.716	4.362	1.235	0.217	

Test for heterogeneity: $Q = 12.062$ on 4 degrees of freedom ($p = 0.017$) Moment-based estimate of between studies variance = 0.647

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
7 Mm1	0.94	0.58	11.68	1.54	88.51
7 Mp1	0.88	0.56	7.08	0.88	56.90
168 Ca2	5.55	1.21	1.57	0.68	3.61
5407 Mm1	4.68	1.16	1.45	0.59	3.59
5407 Mp1	5.10	1.19	0.50	0.21	1.18

Twinning Risk - All Companies

. meta val cilow cihigh, ci eform pr gr (r) id (std_lbl) cl xline(1) ltrunc (.33) rtrunc (12) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6,12) b2 ("Twinning Risk - Monsanto") t2 ("random effects")

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.207	0.679	2.146	0.642	0.521	4
Random	2.083	0.571	7.602	1.111	0.267	

Test for heterogeneity: Q= 11.803 on 3 degrees of freedom (p= 0.008) Moment-based estimate of between studies variance = 1.201

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper

7 Mm1	0.94	0.44	11.68	1.54	88.51
7 Mp1	0.88	0.43	7.08	0.88	56.90
5407 Mm1	4.68	0.71	1.45	0.59	3.59
5407 Mp1	5.10	0.72	0.50	0.21	1.18

Twinning Risk - Monsanto

8.4.2 Commentaires et conclusions

En majeure partie, la preuve, pour ou contre, d'un risque accru de naissance multiple provient de l'étude du PAMP (¹²). Les résultats de cette étude sont partagés. Il semble y avoir un risque moindre chez les vaches primipares et un risque accru chez les vaches multipares associé aux naissances multiples (bien que les données ne soient statistiquement significatives ni pour les unes ni pour les autres). Une autre étude (⁵) signale une importante augmentation du risque de naissance multiple associé à la STbr (risques relatifs de 7,1 et de 11,7 chez les vaches primipares et multipares respectivement, bien que seul le dernier résultat soit statistiquement significatif). Les vaches de cette dernière étude, cependant, ont été injectées par voie intramusculaire, et Monsanto indique que les injections intramusculaires entraînent une incidence supérieure de problèmes de reproduction.

Le comité conclut qu'il peut exister un risque accru de naissance multiple, mais aucune conclusion ferme n'a pu être tirée.

8.4.3 Renseignements supplémentaires nécessaires

Le problème de l'évaluation de l'incidence de la STbr sur les naissances multiples a été le nombre limité d'études qui suivaient les vaches jusqu'au vêlage après le traitement par le médicament. Bien que les deux principales études fournissant des données sur le risque de naissance multiple (⁵ et ¹²) présentent des données pour un total de 791 vaches, on aurait besoin de données sur 2 000 vaches (1 000 dans chaque groupe de traitement) pour être relativement certain de détecter le double du risque (de 2,5 % à 5 %).

Une étude récente publiée dans le Journal of Dairy Science (²⁹) a signalé un risque général accru de naissance multiple chez les vaches Holstein et Friesian, avec une augmentation de l'incidence de 1,4 % des lactations en 1983 à 2,4 % en 1993. Ce document indique également une augmentation de la production laitière et de la fréquence d'ovaires kystiques comme facteurs de risque accroissant le nombre de naissances multiples. Puisque la STbr augmente la production

laitière et semble augmenter le risque d'ovaires kystiques ($P = 0,11$), ces deux facteurs peuvent contribuer à l'augmentation apparente du risque de naissance multiple qui a été observé dans la plupart des études.

8.5 Risque d'absence de grossesse

Plusieurs études signalent la proportion des vaches qui ont conçu pendant la période de traitement (signalé comme taux de grossesse). Afin d'être uniforme avec d'autres résultats de la santé, l'effet global de la STbr sur la grossesse a été évalué dans ce rapport comme le risque que la vache ne conçoive pas (c'est-à-dire l'absence de grossesse).

Une difficulté de l'analyse de ces données a été de distinguer les grossesses commencées avant le début du traitement d'avec celles survenues par la suite. Chaque fois que cela a été possible, les données de périodes en deux fois ont été séparées, et seules celles de la période de traitement ont été utilisées pour l'analyse.

8.5.1 Méta-analyse

Deux méta-analyses ont été entreprises pour évaluer les effets de la STbr sur le risque d'absence de grossesse.

- Effets de la STbr sur le risque d'absence de grossesse d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effets de la STbr sur le risque d'absence de grossesse d'après les études utilisant le produit de Monsanto.

. meta val cilow cihigh , ci eform pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (1) ltrunc (.33) rtrunc (6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6) b2 ("**Non-Pregnancy Risk - All Companies**")

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.434	1.229	1.674	4.579	0.000	20
Random	1.434	1.229	1.674	4.579	0.000	

Test for heterogeneity: $Q = 18.968$ on 19 degrees of freedom ($p = 0.459$) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	1.56	1.56	2.73	0.57	13.10
1 Mp1	0.79	0.79	2.89	0.32	26.06
7 Mm1	20.92	20.92	1.34	0.87	2.06
7 Mp1	3.83	3.83	3.84	1.41	10.45
157 Um1	1.85	1.85	3.00	0.71	12.68
157 Up1	2.40	2.40	1.67	0.47	5.92
157 Ua2	5.89	5.89	2.40	1.07	5.38
168 Cm1	5.06	5.06	0.91	0.38	2.17
168 Cp1	3.30	3.30	1.24	0.42	3.65
168 Cm2	3.09	3.09	2.01	0.66	6.13
168 Cp2	1.40	1.40	0.83	0.16	4.35
291 Ua1	10.09	10.09	1.22	0.66	2.26
403 Cp1	13.76	13.76	1.10	0.65	1.87

644 Ma1	2.03	2.03	1.67	0.42	6.60
644 Ma2	2.15	2.15	1.67	0.44	6.35
5403 Ca1	6.34	6.34	3.33	1.53	7.25
5407 Mm1	37.72	37.72	1.42	1.03	1.95
5407 Mp1	12.19	12.19	0.97	0.55	1.70
5418 Ma1	25.06	25.06	1.26	0.85	1.86
5425 M .	1.62	1.62	3.75	0.80	17.53

Non-Pregnancy Risk - All Companies

. meta val cilow cihigh, ci eform pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (1) ltrunc (.33) rtrunc (6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6) b2 ("Non-Pregnancy Risk- Monsanto")

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.404	1.163	1.696	3.525	0.000	10
Random	1.404	1.163	1.696	3.525	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 8.678 on 9 degrees of freedom (p= 0.467) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	1.56	1.56	2.73	0.57	13.10
1 Mp1	0.79	0.79	2.89	0.32	26.06
7 Mm1	20.92	20.92	1.34	0.87	2.06
7 Mp1	3.83	3.83	3.84	1.41	10.45
644 Ma1	2.03	2.03	1.67	0.42	6.60
644 Ma2	2.15	2.15	1.67	0.44	6.35
5407 Mm1	37.72	37.72	1.42	1.03	1.95
5407 Mp1	12.19	12.19	0.97	0.55	1.70
5418 Ma1	25.06	25.06	1.26	0.85	1.86
5425 M .	1.62	1.62	3.75	0.80	17.53

Non-Pregnancy Risk - Monsanto

8.5.2 Commentaires et conclusions

Bien que les estimations ponctuelles du risque relatif d'absence de grossesse varient grandement dans les études, elles sont uniformément supérieures à 1. Dans l'ensemble, le risque relatif d'absence de grossesse est d'environ 1,4 (équivalant à une augmentation de 40 % du risque).

Une seule étude (³⁰) rapporte des données sur la conception en ce qui a trait au ratio de hasard de conception (qui estime le risque qu'une vache traitée devienne gestante à un moment donné comparativement au risque d'une vache de contrôle). Cette étude signale des ratios de hasard considérablement réduits (0,³⁸) qui indiquent que les vaches traitées sont moins susceptibles de concevoir.

Le comité conclut que l'administration de la STbr aux vaches non gestantes augmente le risque que la vache ne conçoive pas d'environ 40 %. Dans les exploitations laitières commerciales, cette situation ferait normalement que la vache serait mise à la réforme. (Voir la section [8.9](#) - Évaluation globale des effets sur la reproduction.)

8.6 Risque d'avortement

8.6.1 Méta-analyse

Deux méta-analyses ont été entreprises pour évaluer l'effet de la STbr sur le risque d'avortement.

- Effets de la STbr sur le risque d'avortement d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effets de la STbr sur le risque d'avortement d'après les études utilisant le produit de Monsanto.

. meta val cilow cihigh , ci eform pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (1) ltrunc(.33) rtrunc (6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6) b2 ("**Abortion Risk - All Companies**")

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.177	0.751	1.845	0.710	0.478	6
Random	1.165	0.712	1.905	0.608	0.543	

Test for heterogeneity: Q= 5.679 on 5 degrees of freedom (p= 0.339) Moment-based estimate of between studies variance = 0.047

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Ma1	1.58	1.47	3.10	0.65	14.77
127 Um1	2.66	2.36	0.47	0.14	1.56
127 Up1	2.63	2.34	1.00	0.30	3.35
127 Um2	1.78	1.64	0.57	0.13	2.48
5407 Mm1	7.59	5.60	1.37	0.67	2.79
5407 Mp1	2.78	2.46	2.00	0.62	6.48

Abortion Risk - All Companies

. meta val cilow cihigh , ci eform pr gr(f) id (std_lbl) cl xline (1) ltrunc (.33) rtrunc(6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6) b2 ("**Abortion Risk - Monsanto**")

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.666	0.945	2.938	1.765	0.078	3
Random	1.666	0.945	2.938	1.765	0.078	

Test for heterogeneity: Q= 0.991 on 2 degrees of freedom (p= 0.609) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Ma1	1.58	1.58	3.10	0.65	14.77
5407 Mm1	7.59	7.59	1.37	0.67	2.79
5407 Mp1	2.78	2.78	2.00	0.62	6.48

Abortion Risk - Monsanto

8.6.2 Commentaires et conclusions

La définition d'avortement et sa détermination varient considérablement selon les études. Toutefois, la majeure partie de la preuve sur l'effet de la STbr sur le risque d'avortement provient de l'étude du PAMP (¹²) dans laquelle l'avortement est défini simplement comme « l'avortement indiqué par un producteur laitier ».

Si l'on évalue toutes les études, il ne semble se dégager aucune preuve d'un risque d'avortement accru. Cependant, si l'on n'examine que les études fondées sur le produit de Monsanto, l'estimation du risque relatif est de 1,67 (P = 0,078).

La « perte fœtale » a été également signalée dans deux études de Monsanto : l'étude du PAMP et l'étude IM multiple (¹² et ⁴). Bien qu'elle ne soit pas définie clairement, il s'agit probablement de la perte fœtale rectale confirmée. Le risque relatif de 1,2, 1,11 et 1,78 a été signalé pour le PAMP S primipares, le PAMP - multipares et l'IM multiple, respectivement, mais aucune des estimations individuelles n'est significativement plus importante que ¹. La conclusion globale du comité est qu'il existe une certaine preuve d'un risque accru d'avortement ou de perte fœtale associé à l'administration du produit, mais les données étaient insuffisantes pour tirer une conclusion ferme.

8.6.3 Renseignements supplémentaires nécessaires

Tel qu'il a été mentionné plus haut, les données étaient insuffisantes pour permettre au comité de tirer une conclusion ferme sur l'effet de la STbr sur le risque d'avortement ou de perte fœtale. Des études visant à fournir ces données devraient établir un processus uniforme pour définir et consigner les avortements et les pertes fœtales.

8.7 Durée de la gestation

La durée de la gestation est le nombre de jours de la conception au vêlage.

8.7.1 Méta-analyse

Deux méta-analyses ont été entreprises pour évaluer les effets de la STbr sur la durée de la gestation.

- Effets de la STbr sur la durée de la gestation d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effets de la STbr sur la durée de la gestation d'après les études utilisant le produit de Monsanto.

. meta val se , pr gr(r) id (std_lbl) cl xline(0) ltrunc (-10) rtrunc (10) xlabel (-10, -5, 0 , 5, 10) b2 ("Gestation length - All Companies") t2 ("random effects")

Meta-analysis

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.021	-0.968	1.011	0.042	0.966	10
Random	-0.402	-2.459	1.655	-0.383	0.702	

Test for heterogeneity: Q= 26.632 on 9 degrees of freedom (p= 0.002) Moment-based estimate of between studies variance = 6.341

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	0.24	0.10	-6.00	-9.97	-2.03
1 Mp1	0.26	0.10	0.00	-3.88	3.88
168 Cm1	0.41	0.11	-1.00	-4.05	2.05

168 Cp1	0.26	0.10	-1.00	-4.88	2.88
168 Cm2	0.15	0.08	1.00	-3.99	5.99
168 Cp2	0.13	0.07	1.00	-4.54	6.54
5298 Ea2	0.03	0.03	-3.00	-13.53	7.53
5407 Mm1	1.99	0.15	1.00	-0.39	2.39
5407 Mp1	0.30	0.10	-4.00	-7.60	-0.40
5422 Mm1	0.15	0.08	8.00	3.01	12.99

Gestation length - All Companies

. meta val se , pr gr (r) id (std_lbl) cl xline (0) ltrunc (-10) rtrunc (10) xlabel (-10, -5, 0 , 5, 10) b2 ("Gestation length - Monsanto") t2 ("random effects")

Meta-analysis

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.196	-0.947	1.339	0.336	0.737	5
Random	-0.356	-4.026	3.313	-0.190	0.849	

Test for heterogeneity: Q= 25.261 on 4 degrees of freedom (p= 0.000) Moment-based estimate of between studies variance = 14.065

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Mm1	0.24	0.06	-6.00	-9.97	-2.03
1 Mp1	0.26	0.06	0.00	-3.88	3.88
5407 Mm1	1.99	0.07	1.00	-0.39	2.39
5407 Mp1	0.30	0.06	-4.00	-7.60	-0.40
5422 Mm1	0.15	0.05	8.00	3.01	12.99

Gestation length - Monsanto

8.7.2 Commentaires et conclusions

Le comité conclut que rien ne prouve de façon concluante que la STbr a un effet sur la durée de la gestation.

8.8 Rétention du placenta

L'étiquette proposée pour le produit mentionne également une possibilité de risque accru de rétention du placenta dans la période de report des vaches traitées. Une seule étude ⁽⁴⁾ qui consigne la fréquence de la rétention du placenta après le traitement par la STbr indique un risque relatif de 1,6 (P = 0,1). Le comité conclut que, bien qu'il semble exister une certaine preuve de risque accru de rétention du placenta, les données étaient insuffisantes pour tirer une conclusion ferme.

8.9 Évaluation globale des effets sur la reproduction

Le comité conclut que l'administration de la STbr a certains effets négatifs sur la reproduction des vaches laitières. Le traitement a été associé à un risque substantiellement accru d'absence de grossesse et à une petite augmentation de l'intervalle vêlage conception chez les vaches qui ont conçu. Le comité conclut que, bien qu'il existe une certaine preuve de risques accrus d'ovaires kystiques, de naissance multiple, de rétention du placenta et d'avortement ou de perte fœtale, le

manque de données ne permet pas de tirer des conclusions fermes à partir de ces quatre résultats. Des études employant une approche uniforme pour définir et consigner ces événements de la reproduction seraient nécessaires pour fournir de telles données. Il ne semble pas y avoir d'effet de la STbr sur le nombre d'inséminations nécessaires pour les vaches qui ont conçu ou sur la durée de la gestation subséquente.

8.10 Capacité de contrôler ou d'éliminer les effets néfastes

Étant donné que la plupart des vaches des études faisaient l'objet de programmes de reproduction bien gérés, le comité ne croit pas que les pratiques de gestion de la santé des troupeaux laitiers en usage permettraient de contrôler ou d'éliminer les effets néfastes apparents de la STbr sur le rendement de la reproduction si le traitement commence environ 60 jours après le vêlage lorsque la plupart des vaches ne sont pas gestantes. Toutefois, puisque les effets néfastes sont associés principalement à la reproduction des vaches, une solution évidente pour éviter ces problèmes serait de retarder l'administration du produit jusqu'à ce qu'il y ait confirmation que les vaches sont gestantes. Le retard de l'administration du produit jusqu'après la confirmation de la grossesse ne réglerait pas le problème de risque accru éventuel de rétention du placenta ou d'avortement, si ces risques accrus sont confirmés.

8.11 Renseignements supplémentaires nécessaires

En général, le comité est d'avis que les renseignements disponibles étaient bons pour les deux plus importantes mesures du rendement de la reproduction : l'intervalle vêlage conception et le taux d'absence de grossesse. Malheureusement, les données étaient insuffisantes pour confirmer ou infirmer les risques accrus possibles d'ovaires kystiques, de naissance multiple, de rétention du placenta et d'avortement ou de perte fœtale. Le retard de l'administration de la STbr jusqu'après la conception des vaches éliminerait une préoccupation concernant les effets possibles du médicament sur les taux d'ovaires kystiques et de naissance multiple. Des données supplémentaires d'études adoptant une approche uniforme pour détecter l'avortement ou la perte fœtale seraient nécessaires pour pouvoir tirer des conclusions fermes sur les effets possibles de la STbr sur la perte de grossesse.

9. Pieds et pattes

Dans cette section, on combine presque toutes les causes de claudication et l'on examine l'effet général du médicament sur le risque de claudication clinique. Le risque accru de claudication a été mesuré quant au risque relatif. On a constaté un écart considérable entre les études en ce qui a trait à la façon de définir, de diagnostiquer et de consigner la claudication.

9.1 Méta-analyse

Deux méta-analyses ont été entreprises pour évaluer l'effet de la STbr sur le risque de claudication clinique.

- Effets de la STbr sur le risque de claudication clinique d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
- Effets de la STbr sur le risque de claudication clinique d'après les études utilisant le produit de Monsanto.

. meta val cilow cihigh , ci eform pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (1) ltrunc (.33) rtrunc (6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6) b2 ("**Lameness Risk-All Companies**")

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.546	1.295	1.846	4.820	0.000	11
Random	1.577	1.249	1.992	3.823	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 13.036 on 10 degrees of freedom (p= 0.222) Moment-based estimate of between studies variance = 0.032

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Ma1	0.52	0.51	1.05	0.07	16.09
168 Ca1	0.88	0.85	6.00	0.74	48.73
168 Ca2	1.04	1.01	1.16	0.17	7.89
281 Ca1	7.42	6.00	3.20	1.56	6.57

425 Ma1	4.23	3.73	1.53	0.59	3.97
1218 Ca1	4.06	3.59	0.66	0.25	1.75
1552 Ma1	34.30	16.39	1.19	0.85	1.66
5403 Ca1	3.54	3.18	2.75	0.97	7.79
5407 Mm1	39.27	17.44	1.77	1.29	2.42
5407 Mp1	20.81	12.51	1.44	0.94	2.21
5422 Mm1	6.17	5.16	1.69	0.77	3.72

Lameness Risk - All Companies

. meta val cilow cihigh, ci eform pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (1) ltrunc (.33) rtrunc (6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6) b2 ("Lameness Risk-Monsanto")

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.477	1.220	1.787	3.999	0.000	6
Random	1.477	1.220	1.787	3.999	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 3.078 on 5 degrees of freedom (p= 0.688) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
1 Ma1	0.52	0.52	1.05	0.07	16.09
425 Ma1	4.23	4.23	1.53	0.59	3.97
1552 Ma1	34.30	34.30	1.19	0.85	1.66
5407 Mm1	39.27	39.27	1.77	1.29	2.42
5407 Mp1	20.81	20.81	1.44	0.94	2.21
5422 Mm1	6.17	6.17	1.69	0.77	3.72

[Lameness Risk - Monsanto](#)

9.2 Commentaires et conclusions

Le comité conclut que le risque de claudication clinique augmente d'environ 50 % chez les vaches traitées par la STbr.

9.3 Les effets sont-ils directs ou indirects?

Bien qu'il soit difficile d'expliquer biologiquement un effet direct de la STbr sur la claudication, le comité a fait l'hypothèse que le mécanisme peut passer par la réaction de la production laitière accrue à la STbr, forçant des changements dans la gestion nutritionnelle de ces vaches. Les vaches qui produisent plus ont besoin d'un régime à haut rendement énergétique et à forte densité en protéines. Les vaches nourries près d'un ratio concentré-fourrage de 60 % ou selon un régime fort en amidon et faible en fibres sont plus vulnérables à des problèmes de claudication, particulièrement la fourbure (³¹). La fourbure est une maladie multifactorielle présentant plusieurs facteurs de prédisposition, notamment la surcharge de grains, les rations mal équilibrées, la gestion (conception et confort des stalles) et le comportement (³² et ³³). La fourbure aiguë se voit facilement par l'hésitation à se lever ou à marcher. Les effets cliniquement apparents sur la structure du sabot comprennent l'hémorragie solaire, les anomalies du sabot,

l'hémorragie ou des abcès à la ligne blanche et l'ulcération de la sole (³⁴). En conséquence, les vaches souffrant de fourbure passent éventuellement plus de temps couchées et peuvent ainsi courir un risque accru de lésions carpiennes, tarsiennes et du boulet lorsque la surface est dure et garnie de peu de litière pour soutenir leur poids.

Les troupeaux laitiers à haute production tentant d'optimiser l'apport en énergie sont continuellement confrontés à l'acidose subclinique et à la fourbure. Bien que la gestion de l'alimentation et des pratiques d'élevage puissent être mises en œuvre pour réduire l'incidence de la maladie (³⁵), le contrôle des problèmes de claudication des troupeaux laitiers demeure difficile.

9.4 Capacité de contrôler ou d'éliminer les effets néfastes

Les deux principales études fournissant des données pour les méta-analyses sont celles de Wells *et al.* (³⁶) et celle du PAMP (¹²). Dans la première, les causes de claudication les plus courantes chez les vaches traitées sont les lésions carpiennes et tarsiennes, suivies de la tuméfaction interdigitée. Dans l'autre étude, les lésions du boulet et du sabot sont signalées le plus souvent, mais les lésions du jarret contribuent le plus au nombre de jours de traitement.

Bien que le comité ait reconnu que les améliorations récentes des stalles et de leur surface puissent aider à réduire certains de ces problèmes dans les installations laitières plus modernes, en général, le comité ne croit pas que les techniques actuelles de gestion des troupeaux laitiers permettraient de contrôler ou d'éliminer le risque de claudication accru. D'autres études seraient nécessaires pour mieux définir la nature de la claudication clinique observée et déterminer des mécanismes possibles expliquant l'existence de cette claudication.

Deux préoccupations particulières associées au risque de claudication accru ont été retenues. La première est que la claudication peut avoir un effet néfaste sur le rendement de la reproduction en ce que les vaches peuvent ne pas vouloir se faire inséminer. Ces vaches seraient probablement moins détectées en rut. La deuxième a trait à la nécessité d'un apport accru en matière sèche des vaches traitées par la STbr. Il est important que les vaches traitées soient capables de marcher et de se nourrir efficacement dans les étables à stalles libres. Les vaches qui claudiquent peuvent avoir de la difficulté à obtenir l'apport en matière sèche nécessaire, ce qui entraîne une diminution de l'état corporel.

ARCHIVÉE - 10. Autres problèmes de santé

Une grande variété de problèmes de santé auraient pu être examinés sous cette rubrique, notamment des problèmes comme le déplacement **abomasal*****, l'hypocalcémie, la diarrhée, le ballonnement, etc. Toutefois, les données étaient généralement insuffisantes dans les textes pour tirer des conclusions quant aux nombreux problèmes de santé possibles autres que la mammite, la claudication et les maladies de la reproduction. Premièrement, plusieurs études ne signalaient pas les problèmes de santé. Deuxièmement, il n'y a aucune uniformité dans la méthode de signalement des problèmes de santé entre les études. Troisièmement, même si un

problème de santé était signalé, le nombre d'animaux touchés dans le groupe des vaches traitées et dans le groupe de contrôle était si réduit qu'il aurait été impossible de tirer des conclusions significatives.

C'est l'étude du PAMP (¹²) qui présente le plus de données sur la santé. Bien qu'elles soient insuffisantes dans plusieurs catégories pour tirer des conclusions fermes, il se dégage une certaine preuve d'épisodes accrus de vaches manquant d'appétit dans le groupe des vaches traitées. Avec des données aussi limitées d'une seule étude, le comité n'a tiré aucune conclusion solide concernant ce risque.

Deux « autres problèmes de santé » particuliers qui ont été examinés un peu plus en détail sont les réactions aux injections et l'effet de la STbr sur les maladies métaboliques.

10.1 Réactions aux injections

Une seule étude du Vermont (³⁷) signale une fréquence élevée (de 50 à 60 %) de réactions aux injections notées 2 ou 3 sur une échelle de 0 à 3 à la suite d'injections sous-cutanées. (Un résultat de 2 représente un gonflement modéré, tandis que 3 représente un gonflement grave.) Une autre étude (⁴) indique une faible fréquence (de 2 à 7 %) de réactions faisant suite aux injections intramusculaires. L'étude « pont » de Monsanto rapporte des réactions beaucoup plus fréquentes aux injections sous-cutanées comparativement aux injections intramusculaires (1,1 en comparaison de 0,2 à 0,5). La preuve démontre qu'il y a plus de problèmes causés par les réactions aux injections sous-cutanées, mais la raison de cette fréquence élevée au Vermont est inconnue.

Un rapport de réaction indésirable pour la période de février 1994 à février 1998 qui a été déposé par Monsanto fait état de 212 réactions aux injections, dont 176 sont classées comme « probablement » causées par l'injection de la STbr. Sans plus d'information sur la fréquence de l'utilisation de la STbr ou sur la proportion globale des réactions signalées, il est impossible d'estimer la fréquence générale des réactions.

Dans l'ensemble, le comité conclut que les problèmes de réactions aux injections existent. Toutefois, les données sont insuffisantes pour évaluer adéquatement la fréquence ou la gravité de ces réactions ou pour déterminer les facteurs pouvant influencer sur ces réactions (par exemple, les dispositions d'une race).

10.2 Maladies métaboliques

On a constaté une diminution considérable des maladies métaboliques (cétose et parésie obstétrique) dans la période de report de l'étude multiple (⁴) (risque relatif = 0,25, P = 0,01). De plus, une seule étude d'un troupeau (³⁸) visant particulièrement à examiner l'effet de la STbr sur la cétose clinique signale une réduction substantielle, mais pas statistiquement significative, du

risque de cétose clinique (risque relatif = 0,08; intervalle de confiance = 0,005, 1,3) dans la période de report.

Le comité conclut qu'il y a une réduction du risque de maladies métaboliques pendant la période de report et qu'elle est attribuable, du moins partiellement, aux résultats moyens inférieurs de l'état corporel au début de la lactation suivant une lactation au cours de laquelle la STbr a été administrée. Le niveau supérieur d'absorption de matière sèche pendant la période de report des vaches traitées antérieurement (voir la section [5.1.2](#)) contribuerait également à une réduction du risque de cétose.

11. Mise à la réforme

11.1 Méta-analyse

Trois méta-analyses ont été entreprises pour évaluer les effets de la STbr sur le risque de mise à la réforme.

1. Effet de la STbr sur le risque de mise à la réforme d'après les études utilisant les produits de toutes les entreprises.
2. Effet de la STbr sur le risque de mise à la réforme d'après les études utilisant le produit de Monsanto.
3. Effet de la STbr sur le risque de mise à la réforme de vaches multipares ou de groupes de vaches de parité mixte (excluant les groupes de primipares seulement).

. meta val cilow cihigh , ci eform pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (1) ltrunc (.33) rtrunc (6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3, 6) b2 ("Culling Risk-All Companies")

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.241	0.991	1.554	1.878	0.060	8
Random	1.241	0.991	1.554	1.878	0.060	

Test for heterogeneity: Q= 6.789 on 7 degrees of freedom (p= 0.451) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
627 Ca1	1.06	1.06	6.00	0.89	40.38
1218 Ca1	0.74	0.74	0.58	0.06	5.63
5407 Mm1	44.80	44.80	1.38	1.03	1.85
5407 Mp1	11.56	11.56	0.75	0.42	1.33
5409 Ma1	0.53	0.53	1.00	0.07	14.78
5409 Ma2	9.69	9.69	1.18	0.63	2.22
5409 Ma3	5.41	5.41	1.48	0.64	3.44
5422 Mm1	2.07	2.07	1.02	0.26	3.99

Culling Risk - All Companies

. meta val cilow cihigh , ci eform pr gr (f) id (std_lbl) cl xline (1) ltrunc (.33) rtrunc (6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6) b2 ("**Culling Risk-Monsanto**")

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.222	0.973	1.535	1.728	0.084	6

Random	1.222	0.973	1.535	1.728	0.084	
--------	-------	-------	-------	-------	-------	--

Test for heterogeneity: Q= 3.718 on 5 degrees of freedom (p= 0.591) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
5407 Mm1	44.80	44.80	1.38	1.03	1.85
5407 Mp1	11.56	11.56	0.75	0.42	1.33
5409 Ma1	0.53	0.53	1.00	0.07	14.78
5409 Ma2	9.69	9.69	1.18	0.63	2.22
5409 Ma3	5.41	5.41	1.48	0.64	3.44
5422 Mm1	2.07	2.07	1.02	0.26	3.99

Culling Risk - Monsanto

. meta val cilow cihigh, ci eform pr gr (f) id (std_lbl) cl xline(1) ltrunc (.33) rtrunc (6) xlabel (.33, .5, .75, 1, 1.5, 2, 3,6) b2 ("**Culling Risk-Primiparous Excluded**")

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.358	1.064	1.734	2.455	0.014	7

Random	1.358	1.064	1.734	2.455	0.014	
--------	-------	-------	-------	-------	-------	--

Test for heterogeneity: $Q = 3.333$ on 6 degrees of freedom ($p = 0.766$) Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Study	Weights Fixed	Weights Random	Study Est	95% CI Lower	95% CI Upper
627 Ca1	1.06	1.06	6.00	0.89	40.38
1218 Ca1	0.74	0.74	0.58	0.06	5.63
5407 Mm1	44.80	44.80	1.38	1.03	1.85
5409 Ma1	0.53	0.53	1.00	0.07	14.78
5409 Ma2	9.69	9.69	1.18	0.63	2.22
5409 Ma3	5.41	5.41	1.48	0.64	3.44
5422 Mm1	2.07	2.07	1.02	0.26	3.99

Culling Risk - Primiparous Excluded

(Cette méta-analyse était fondée sur des groupes de vaches qui étaient multipares ou « mixtes » [multipares et primipares]. Un seul groupe de vaches qui étaient exclusivement primipares a été exclu.)

11.2 Commentaires et conclusions

Très peu d'études mentionnent l'effet de la STbr sur la mise à la réforme. La principale raison est la suivante :

« Dans les études préalables à l'approbation, la conception de l'étude imposait que les vaches demeurent dans le troupeau à moins d'être mourantes ou mortes. » (¹²)

Dans l'ensemble, il semble y avoir environ 10 à 25 % d'augmentation du risque de mise à la réforme associé à l'administration de la STbr, mais cet effet n'atteint pas une importance statistique ($P = 0,06$) dans les méta-analyses. La plupart des données sur la mise à la réforme sont tirées de l'étude du PAMP, qui signalait un risque accru statistiquement significatif de mise à la réforme chez les vaches multipares (risque relatif = 1,38), mais aucun effet statistiquement significatif chez les vaches primipares. Il se peut que les effets soient différents chez les primipares et chez les multipares. Les vaches plus âgées peuvent éprouver des effets plus défavorables sur leur santé et peuvent risquer davantage d'être réformées. Lorsqu'on a exclu un groupe de vaches exclusivement primipares de la méta-analyse, le risque relatif associé à l'administration de la STbr est passé de 1,24 à 1,36 et est devenu significatif ($P = 0,01$).

Le problème que pose l'interprétation des données sur la mise à la réforme a trait aux critères d'inclusion pour la mise à la réforme dans l'étude. Dans une étude (34), les réformes quant à la reproduction ont été incluses dans le total. Dans deux autres études (dont celle du PAMP) (4 et 12), les réformes pour la reproduction ne l'ont pas été. Puisque la STbr augmente le risque d'absence de grossesse et que les vaches qui ne conçoivent pas sont invariablement mises à la réforme, le risque accru global de mise à la réforme associé à la STbr serait sous-estimé par ces méta-analyses.

Le comité conclut que l'administration de la STbr augmente le risque de mise à la réforme, particulièrement chez les vaches multipares.

12. Bien-être des animaux

Toute évaluation de l'incidence d'un produit sur le bien-être des animaux est subjective de façon inhérente. Toutefois, le comité a discuté de quatre questions particulières relatives au bien-être des animaux.

Premièrement, le comité a étudié la question de savoir si les injections sous-cutanées régulières étaient susceptibles de toucher le bien-être des animaux. Ces injections seraient une procédure de catégorie « B », selon le Conseil canadien de protection des animaux (voir [l'annexe 11](#)). Le comité ne croit pas que la répétition de l'injection tous les 14 jours constitue une préoccupation pour le bien-être des animaux.

Deuxièmement, le comité a discuté des effets possibles des réactions aux injections. Les données équivoques sur les réactions aux injections ont soulevé une préoccupation concernant l'existence possible de réactions. Cependant, sans une preuve plus substantielle sur la fréquence et la gravité de ces réactions, le comité n'a pu tirer de conclusions solides sur cette préoccupation éventuelle pour le bien-être des animaux.

Troisièmement, le comité a discuté des effets sur le bien-être des animaux d'une augmentation de la fréquence des maladies cliniques (mammite et claudication). Un des principes fondamentaux du bien-être des animaux est que les animaux doivent être maintenus exempts

de maladies dans la plus grande mesure du possible. Le code de pratique recommandé pour le soin des troupeaux laitiers (1990) énonce ce qui suit :

« Presque tous les systèmes d'élevage imposent des restrictions au bétail, certains pouvant causer un degré inacceptable d'inconfort ou de détresse en empêchant les animaux de satisfaire leurs besoins fondamentaux. La réponse à ces besoins et à d'autres qui doivent être pris en considération comprend les éléments suivants :

- a prévention d'un comportement anormal, de blessures, d'infestation parasitaire et de la maladie, ainsi qu'un diagnostic et un traitement rapides, s'il y a lieu »

En général, le comité est d'avis que les pratiques actuelles de gestion de la santé des troupeaux laitiers sont inadéquates pour éliminer le risque accru de mammite et de claudication cliniques associé à l'administration de la STbr et, en conséquence, la préoccupation concernant le bien-être des animaux est légitime. Par contre, la STbr ne semble pas réduire le risque de maladies métaboliques dans les lactations subséquentes lorsqu'elle est administrée à un troupeau laitier traité excessivement.

Enfin, il se dégage une preuve que les vaches traitées par la STbr ont une espérance de vie réduite. Le risque accru de mise à la réforme et le risque accru d'absence de grossesse contribueraient à une réduction de l'espérance de vie des vaches traitées.

Dans l'ensemble, le comité est d'avis que certaines préoccupations concernant le bien-être des animaux sont associées à l'administration de la STbr.

13. Interaction des médicaments

Il n'y a aucune preuve d'interaction entre la STbr et les autres agents pharmaceutiques utilisés couramment dans les études examinées par le comité. Toutefois, le comité n'a pas considéré qu'il était de son ressort d'examiner les mécanismes d'action du médicament et ne peut commenter davantage à ce sujet.

14. Conclusions et recommandations

14.1 Efficacité

14.1.1 Production laitière

Le comité conclut que la STbr augmente la production. Chez les vaches Holstein primipares, la production augmente en moyenne de 3 kg ou d'environ 11,3 %. Chez les vaches Holstein

multipares, l'augmentation moyenne est de 4,4 kg ou d'environ 15,6 %. Toutefois, ce sont des valeurs moyennes, et les réponses réelles varient d'une étude à l'autre.

Le comité conclut que l'efficacité du médicament a été établie clairement.

14.2.1 Composition

On constate une très petite augmentation de la teneur en matière grasse du lait produit et de la teneur en protéines du lait produit par les vaches multipares. Toutefois, l'ampleur de cette augmentation n'est pas d'une grande conséquence.

14.2 Sécurité des animaux

Le comité a abouti à certaines conclusions concernant la sécurité du médicament lorsqu'il est administré aux animaux.

14.2.1 état corporel

Le traitement par la STbr diminue l'état corporel des vaches et, bien que l'absorption de matière sèche augmente, cela ne semble pas satisfaisant pour compenser la sortie d'énergie accrue associée à l'augmentation de la production laitière. Cette réduction du résultat de l'état corporel semble se reporter dans la première portion de la lactation suivante. Sur plusieurs lactations, cela peut entraîner une proportion accrue d'animaux sous le niveau d'état corporel considéré comme optimal pour une bonne santé et une bonne production.

14.2.2 Mammite

On constate une augmentation d'environ 25 % du risque de mammite clinique chez les vaches traitées. Il semble se manifester une légère augmentation de la prévalence des infections subcliniques. Cependant, les données relatives à la mammite subclinique sont limitées. De plus, le comité est d'avis que les pratiques actuelles de gestion de la santé des troupeaux laitiers réduiraient mais n'élimineraient pas le risque accru de mammite clinique associé à l'administration de la STbr.

14.2.3 Résidus antibiotiques

Étant donné l'augmentation prévue relativement minime du nombre de cas de mammite clinique, la sensibilisation actuelle chez les producteurs laitiers au problème des résidus antibiotiques dans le lait et les programmes actuels de surveillance régulière de toutes les expéditions de lait aux transformateurs de produits laitiers, le comité croit que la probabilité d'une augmentation des résidus antibiotiques dans les produits laitiers est infime.

14.2.4 Effets sur la reproduction

On constate un certain nombre d'effets sur le rendement de la reproduction associés à l'administration de la STbr, notamment une augmentation substantielle du risque d'absence de grossesse et une légère augmentation de l'intervalle vêlage conception chez les vaches qui conçoivent. Il y a également une preuve non concluante d'augmentation du risque d'ovaires kystiques et de naissance multiple. Tous ces effets défavorables pourraient être contrôlés en retardant l'administration du médicament jusqu'à ce qu'il y ait confirmation que les vaches sont gestantes. Il se dégage une preuve limitée d'augmentation du risque de rétention du placenta et d'avortement chez les vaches traitées, mais les données sont insuffisantes pour tirer une conclusion ferme sur cet effet possible.

14.2.5 Claudication

Le comité conclut qu'il y a une augmentation d'environ 50 % du risque de claudication clinique associé à l'administration de la STbr. Plusieurs des cas de claudication concernent les articulations, et les producteurs laitiers et les vétérinaires disposent d'une capacité limitée de contrôler ou d'éliminer ce risque accru.

14.2.6 Autres effets sur la santé

Le comité fait observer qu'on dispose de très peu d'information sur les autres effets éventuels sur la santé de la STbr, mais que l'administration du produit peut réduire le risque de maladies métaboliques (la cétose, en particulier) lors de la lactation subséquente.

14.2.7 Mise à la réforme

En général, on constate un risque accru de mise à la réforme associé à l'administration de la STbr, particulièrement chez les vaches multipares. Si l'on considère ce risque avec le risque accru d'absence de grossesse, le comité conclut que l'administration de la STbr réduirait probablement l'espérance de vie du troupeau laitier.

14.2.8 Bien-être des animaux

Le comité est d'avis qu'il existe certaines préoccupations légitimes concernant le bien-être des animaux associées à l'administration de la STbr, notamment un risque accru de mammite et de claudication cliniques, ainsi qu'une réduction de l'espérance de vie des vaches traitées. Sans de meilleures données sur la fréquence et la gravité des réactions aux injections, le comité n'a pas été en mesure de déterminer si celles-ci représentent une préoccupation importante pour le bien-être des animaux.

14.3 Renseignements supplémentaires

Le comité reconnaît que la STbr est l'un des produits pharmaceutiques pour animaux qui a été étudié le plus exhaustivement. En général, le comité a pu établir une évaluation raisonnablement éclairée de l'effet du médicament quant à l'efficacité et à la sécurité des animaux.

Cependant, pour quelques aspects particuliers, des renseignements supplémentaires seraient bénéfiques, particulièrement si le médicament est autorisé et si l'on veut gérer les effets défavorables pour les aspects suivants :

- Il est nécessaire d'avoir plus d'information concernant les agents étiologiques associés à l'incidence accrue des cas de mammite clinique et à la prévalence accrue d'infections intramammaires subcliniques.
- L'effet de la STbr sur le risque d'ovaires kystiques, de naissance multiple, de rétention du placenta et d'avortement nécessite un éclaircissement.
- La fréquence des réactions aux injections nécessite un éclaircissement.
- Il serait bénéfique d'avoir plus d'information concernant l'effet de la STbr sur divers états de santé.

La plupart des aspects susmentionnés touchent assez peu de vaches. En conséquence, des études pour fournir les données indiquées devraient porter sur un plus grand nombre d'animaux des troupeaux laitiers commerciaux et seraient coûteuses. Ces études ne devraient être envisagées que si l'on croit que l'information manquante est essentielle pour prendre une décision quant à l'approbation du produit.

15. Références citées dans le texte

1. Martin, S.W., Meek, A.H., Willeberg, P. Veterinary Epidemiology - Principles and Methods, Ames: Iowa State University Press. 1987.
Référence ID: 5435
2. Glass, G.V. « Primary, secondary and meta-analysis of research », Educ Res., 1976, 5:3-8.
Référence ID: 54343.
3. Dickersin, K., Berlin, J.A. « Meta-analysis: State-of-the-Science », Epidemiologic Reviews, 1992, 14:154-76.
Référence ID: 5429
4. Huber, J.T., Bauman, D.E., Samuels, W.A., Lamb, R.C., Hard, D.L. « Long term evaluation of zinc methionyl bovine somatotropin treatment in a prolonged release system for lactating multiparous cows at four U.S. clinical trial sites » (85-039, 85-038, 85-021, 85-003).
Présentation de Monsanto, 1990, 7(5).
Référence ID: 5422

5. Bauman, D.E., Huber, J.T., Lamb, R.C., Samuels, W.A. «Multi-location intramuscular single dose study (single dose IM)» (85-039, 85-038, 85-021, 86-003). Présentation de Monsanto, 1987.
Référence ID: 7
6. Eppard, P.J., Cole, W.J. «Multi-lactation chronic animal toxicity study» (85-010). Présentation de Monsanto, 1990.
Référence ID: 4
7. Eppard, P.J., Hudson, S., Cole, W.J., Hintz, R.L., Hartnell, G.F., Hunter, T.W., Metzger, L.E., Torkelson, A.R., Hammond, B.G., Collier, R.J., et al. «Response of dairy cows to high doses of a sustained-release bovine somatotropin administered during two lactations. 1. Production response», J.Dairy.Sci., 1991, 74(11):3807-21.
Référence ID: 1076
8. Cole, W.J., Eppard, P.J., Boysen, B.G., Madsen, K.S., Sorbet, R.H., Miller, M.A., Hintz, R.L., White, T.C., Ribelin, W.E., Hammond, B.G., et al. «Response of dairy cows to high doses of a sustained-release bovine somatotropin administered during two lactations. 2. Health and reproduction», J.Dairy.Sci., 1992, 75(1):111-23.
Référence ID: 329
9. Adriaens, F., Phipps, R.H., Weller, R.F., deKerchove, G., Hard, D.L., Hintz, R.L., Hartnell, G.F. «Efficacy and safety of CPI 15099-F in dairy cows treated for a fourth consecutive lactation in the U.K.» (85-009D). Présentation de Monsanto, 1991.
Référence ID: 5413
10. Schockmel, L.R., Vedeau, F., Peel, C.J., deKerchove, G., Madsen, K.S., Hartnell, G.F. «Efficacy and safety of CP I 15099-F in dairy cows. Report on lactations I and 2 of the French clinical trials performed at Sanders Experimental Centre, Saint Symphorien» (85-16B).
Présentation de Monsanto, 1988.
Référence ID: 5411
11. Gavert, H.O., Pabst, K., Hard, D.L., de Kerchove, G., Madsen, K.S., Peel, C.J., Wollny, C. «Safety and efficacy of CPI 15099-F. (Sometribove) in dairy cows through three consecutive lactations of treatment» (85-012A). Présentation de Monsanto, 1989.
Référence ID: 5410
12. Collier, R.J. «Post-approval evaluation of Prosilac bovine somatotropin in commercial dairy herds» (493-05 1). Présentation de Monsanto, 1996.
Référence ID: 5407
13. Galton, D.M., Samuels, W.A., Madsen, K.S. «Farm trials in New York using bovine somatotropin» (87-067). Présentation de Monsanto, 1989.
Référence ID: 5417
14. Messerole, V.K., Madsen, K.S., Hartnell, G.F., Cole, W.J., Hintz, R.L., Samuels, W.A., Swenson, G.H. «Response of cows to biweekly administration of sometribove (N-Methionyl Bovine

Somatotropin) in a prolonged release system (CP 115099-F) in commercial dairy herds in Michigan and New York» (87-065, 87-067). Présentation de Monsanto, 1987.

Référence ID: 5415

15. Arambel, M.J., Lamb, R.C., Green, G.A., Madsen, K.S. «Farm trials in Utah using bovine somatotropin» (87-066). Présentation de Monsanto, 1989.

Référence ID: 5416

16. Gallo. «Effects of recombinant bovine somatotropin on nutritional status and liver function of lactating dairy cows», J.Dairy.Sci., 1990, 73(11):3276-86.

Référence ID: 604

17. Phipps, R.H., Weller, R.F., Craven, N., Peel, C.J. «Use of prolonged-release bovine somatotropin for milk production in British Friesian dairy cows. 1. Effect on intake, milk production and feed efficiency in two consecutive lactations of treatment», J.Agric.Sci., 1990, 115(pt.1):95-104.

Référence ID: 645

18. Franson, S.E., Cole, W.J., Madsen, K.S., Hartnell, G.F., Hoffman, R.G., Meserole, V.K., Sprick, D.M., Dyes, S.E., Collier, R.J., Hintz, R.L. «Response of cows throughout lactation to Sometribove in a prolonged system - a dose titration study conducted at four U.S. sites» (87-023, 87-034, 87-029, 87-024). Présentation de Monsanto, 1989.

Référence ID: 1

19. Hansen, W.P., Otterby, D.E., Linn, J.G., Anderson, J.F., Eggert, R.G. «Multi-farm use of bovine somatotropin for two consecutive lactations and its effects on lactational performance, health, and reproduction», J.Dairy.Sci., 1994, 77(1):94-110.

Référence ID: 168

20. Speicher, J.A., Tucker, H.A., Ashley, R.W., Stanisiewski, E.P., Boucher, J.F., Sniffen, C.J. «Production responses of cows to recombinantly derived bovine somatotropin and to frequency of milking», J.Dairy.Sci., 1994, 77(9):2509-17.

Référence ID: 126

21. Judge, L.J., Erskine, R.J., Bartlett, P.C. «Recombinant bovine somatotropin and clinical mastitis: incidence, discarded milk following therapy, and culling», J.Dairy.Sci., 1997, 80(12):3212-8.

Référence ID: 20

22. Willeberg, P. «An international perspective on bovine somatotropin and clinical mastitis», J.Am.Vet.Med.Assoc., 1994, 205(4):538-41.

Référence ID: 1029

23. Shook, G.E. «Selection for Disease Resistance», J.Dairy.Sci., 1989, 72(5):1349-62.

Référence ID: 5433

24. Dohoo, I.R., Martin, S.W., Meek, A.H., Sandals, W.C.D. «Disease, Production and Culling in Holstein-Friesian Cows 1. The Data», Preventive Veterinary Medicine, 1983, 1:321-34.
Référence ID: 5430
25. Sargeant, J.M., Scott, H.M., Leslie, K.E., Ireland, M.J., Bashiri, A. «Clinical mastitis in dairy cattle in Ontario: Frequency of occurrence and bacteriological isolates», Canadian Vet Journal, 1998, 39:33-8.
Référence ID: 5432
26. Hemken, R.W., Harmon, R.J., Silvia, W.J., Tucker, W.B., Heersche, G., Eggert, R.G. «Effect of dietary energy and previous bovine somatotropin on milk yield, mastitis, and reproduction in dairy cows», J.Dairy.Sci., 1991, 74(12):4265-72.
Référence ID: 5135
27. Kirby, C.J., Wilson, S.J., Lucy, M.C. «Response of dairy cows treated with bovine somatotropin to a luteolytic dose of prostaglandin F2 alpha», J.Dairy.Sci., 1997, 80(2):286-94.
Référence ID: 539
28. De La Sota, R.L., Lucy, M.C., Staples, C.R., Thatcher, W.W. «Effects of recombinant bovine somatotropin (Sometribove) on ovarian function in lactating and nonlactating dairy cows», J.Dairy.Sci., 1993, 76(4):1002-13.
Référence ID: 931
29. Kinsel, M.L., Marsh, W.E., Ruegg, P.L., Etherington, W.G. «Risk Factors for Twinning in Dairy Cows», J.Dairy.Sci., 1998, 81(4):989-93.
Référence ID: 5431
30. Esteban, E., Kass, P.H., Weaver, L.D., Rowe, J.D., Holmberg, C.A., Franti, C.E., Troutt, H.F. «Interval from calving to conception in high producing dairy cows treated with recombinant bovine somatotropin», Référence ID: 124
31. Blowey, R. «Diseases of the bovine digit. Part 2. Hoof care and factors influencing the incidence of lameness», In Practice: 123, May 1992. Référence ID: 5436
32. Feddes, J., Robinson, B., Borg, R. « Building for cow comfort», Compte rendu - Western Canadian Dairy Seminar, Red Deer (Alberta), volume 7, 1995.
Référence ID: 5437
33. Vermunt, J.J., Greenough, P.R. «Predisposing factors of laminitis in cattle», Br. Vet. J., 150, 151-164, 1994.
Référence ID: 5438
34. Guard, C. «Laminitis in dairy cattle: recognition of the disorder and management of the causative factors», Bovine Practitioner, 7 1, janvier 1996.
Référence ID: 5439

35. Nocek, J.E. «Bovine acidosis: implications on laminitis», J Dairy Sci, 80: 1005-1028, 1997.
Référence ID: 544036.
36. Wells, S.J., Trent, A.M., Collier, R.J., Cole, W.J. «Effect of long-term administration of a prolonged release formulation of bovine somatotropin (Sometribove) on clinical lameness in dairy cows» Am.J.Vet.Res.1995, 56(8):992-6.
Référence ID: 1552
37. Pell, A.N., Tsang, D.S., Howlett, B.A., Huyler, M.T., Meserole, V.K., Samuels, W.A., Hartnell, G.F., Hintz, R.L. « Effects of a prolonged-release formulation of Sometribove (n-methionyl bovine somatotropin) on Jersey cows », J.Dairy.Sci., 1992, 75(12):3416-31.
Référence ID: 261
38. Lean, I.J., Bruss, M.L., Troutt, H.F., Galland, J.C., Farver, T.B., Rostami, J., Holmberg, C.A., Weaver, L.D. «Bovine ketosis and somatotrophin: risk factors for ketosis and effects of ketosis on health and production. Bovine somatotropin (bST) and the dairy industry», Res.Vet.Sci., 1991, 57(2):200-9.
Référence ID: 2104
39. Rijpkema, Y.S., vanReeuwijk, L., Hard, D.L. «Responses of dairy cows to treatment with Sometribove (r-BST) during three consecutive years», Livestock Production Science, 1990,26:193-216.
Référence ID: 5409

Annexe 4 - Liste des articles pertinents

Certains hyperliens donnent accès à des sites d'organismes qui ne sont pas assujettis à la [Loi sur les langues officielles](#). L'information qui s'y trouve est donc dans la langue du site.

* **Note :** Ce document est seulement disponible en [anglais](#)

Annexe 5 - Liste des articles clés

* **Note :** Ce document est seulement disponible en [anglais](#)

Annexe 6 - Sommaire de la documentation fournie au comité d'experts de l'ACV sur la STbr par Santé Canada

* **Note :** Ce document est seulement disponible en [anglais](#)

Annexe 7 - Feuilles explicatives pour tous les articles clés

* Note : Ce document est seulement disponible en [anglais](#)

Annexe 8 - Lignes directrices sur l'extraction des données

* Note : Ce document est seulement disponible en [anglais](#)

Annexe 9 - Liste de la base de données complète

* Note : Ce document est seulement disponible en [anglais](#)

Annexe 10 - Calculs des cas de mammite

* Note : Ce document est seulement disponible en [anglais](#)