

Université de Montréal

**Récurrence de mammite clinique chez la vache laitière :
incidence, facteurs de risque et impacts**

par Hossein Jamali

Département de pathologie et microbiologie
Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.)
en sciences vétérinaires option microbiologie

Décembre 2016

© Hossein Jamali, 2016

RÉSUMÉ

La mammite clinique (MC) est l'une des maladies les plus fréquentes et plus coûteuses touchant les vaches laitières. Un des aspects frustrants de la MC est sa récurrence. Il n'existe actuellement aucune étude exhaustive sur le risque de récurrence de la MC, les facteurs de risque de cas répétés de MC et ses impacts. Cependant, la récurrence de la MC chez les vaches laitières a été abordée dans de nombreuses études indépendantes. Par conséquent, un examen de portée a été effectué afin de développer des connaissances sur le risque de récurrence de la MC, ses facteurs de risque et ses impacts négatifs. Deux bases de données (PubMed et CAB Abstracts) et une plate-forme de recherche (Web of Science) ont été utilisées pour récupérer de nombreuses publications scientifiques pertinentes publiées en anglais et français après 1989. Cinquante-sept articles ont été sélectionnés pour la synthèse qualitative. Trente-trois, 19 et 37 études choisies incluent respectivement des descriptions et des données sur les cas récurrents de MC, ses impacts négatifs et ses facteurs de risque. Ensuite, une méta-analyse et une méta-régression ont été effectuées pour calculer le rapport de risque (RR), permettant de comparer le risque de MC chez les vaches ayant subi un cas de MC dans une lactation donnée par rapport au risque de MC chez les vaches en santé. Le nombre total de lactations suivies et le nombre de lactations avec ≤ 1 et ≤ 2 cas de MC ont été rapportés dans neuf études et cette information a été utilisée dans la méta-analyse. Ces neuf études ont ensuite été séparées en deux groupes selon le temps minimum entre deux cas pour considérer qu'un cas subséquent est un nouveau cas ; ceux avec des échéances de 24 heures et de ≥ 5 jours entre deux cas de MC, considérant la prochaine occurrence de MC comme étant un nouveau cas de MC. Pour les études avec d'un délai minimum de seulement 24 heures, les vaches ayant déjà subi un cas de MC dans une lactation donnée avaient un RR de 1,5 fois plus élevé pour une MC récurrente comparativement aux vaches en santé. Cependant, pour les études demandant des délais ≥ 5 jours entre deux cas de MC, le risque de cas répétés de MC n'était pas différent chez les vaches ayant déjà subi un cas de MC dans une lactation donnée comparativement aux vaches en santé (RR : 0,99, IC à 95 % : 0,86 et 1,1). Dans cette étude, la diminution de la production laitière et le risque accru de décès et de réforme ont été identifiés comme étant des impacts négatifs importants de la MC récurrente. Les vaches laitières âgées, les vaches laitières à haute production laitière et le

manque de guérison bactériologique à la suite d'un premier cas de MC ont été identifiés comme étant les plus importants facteurs de risque de la MC récurrente. Une meilleure compréhension concernant les caractéristiques des vaches et des agents pathogènes associés à la récurrence des événements de MC pourrait éventuellement aider à contrôler ces événements récurrents, à réduire les coûts associés et à diminuer les quantités d'antibiotiques utilisées dans les fermes laitières. De plus, l'acquisition de ces connaissances pourrait également être utile pour prédire la probabilité d'un événement récurrent de MC et pourrait par conséquent être utile pour développer des outils servant à formuler les décisions de gestion des producteurs laitiers concernant la MC.

Mots-clés : vaches laitières, mammite clinique, récurrence, examen de portée, méta-analyse

ABSTRACT

Clinical mastitis (CM) is one of the most common and most costly diseases of dairy cows in dairy herds. A frustrating aspect of CM is its recurrent nature. Currently, no study has reported in an exhaustive and comprehensive manner information about risk of recurrent CM, risk factors for CM recurrence and its impacts. However, the information about CM recurrence in dairy cows were investigated in many, but disconnected studies. Therefore, a scoping review was conducted to synthesize knowledge on risk of recurrent CM, its risk factors, and negative impacts. Two databases (PubMed and CAB Abstracts), and one search platform (Web of Science) were searched to identify relevant English or French scientific literature published after 1989. Fifty-seven articles were selected for qualitative synthesis. Description of recurrent CM, its negative impacts, and risk factors were reported in 33, 19, and 37 selected studies, respectively. Then, meta-analysis and meta-regression analysis were applied to compute risk ratio (RR) comparing risk of CM in cows that experienced one CM case in the current lactation to risk of CM of healthy cows. The total number of lactations followed and the number of lactations with ≤ 1 and ≤ 2 CM cases were reported in nine studies and the information was used in meta-analysis. These nine studies were then separated into two groups based on recurrent CM definition; those requiring only 24 h and those requiring ≥ 5 d between two CM cases to consider a CM case as a new CM event. For studies requiring only 24 h, cows that already had one CM case in the current lactation had a 1.5 times higher RR for recurrent CM than healthy cows. However, for studies using ≥ 5 d between two CM cases, risk of repeated cases of CM was not different in cows that suffered one CM case in a given lactation as compared with healthy cows (RR: 0.99; 95% CI: 0.86, 1.1). In this study, milk yield reduction and increased risk of mortality and culling were identified as important negative impacts of recurrent CM. Moreover, the most important CM recurrence risk factors were older dairy cow, high-producing dairy cow, and not having cure of treatment following initial CM case. A better understanding of the cow's, pathogens' and herd's characteristics associated with recurrent CM events may possibly help controlling these recurrent events, decrease the associated costs as well as reduce amounts of antibiotics used on dairy farms. Moreover, these knowledges may be also useful in predicting the probability of a repeated CM event and could, therefore, be used to develop tools to inform dairy producer's CM-related management decisions.

Keywords : dairy cow, clinical mastitis, recurrence, systematic review, meta-analysis

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
ABSTRACT	iii
TABLE DES MATIÈRES	v
LISTE DES FIGURES	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	ix
REMERCIEMENTS.....	x
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 2 : PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS.....	4
2.1 PROBLÉMATIQUE.....	5
2.2 HYPOTHÈSES.....	5
2.3 OBJECTIFS	5
CHAPITRE 3 : RECENSION DE LA LITTÉRATURE.....	6
3.1 LA MAMMITE BOVINE	7
3.2 IMPORTANCE DE LA RECHERCHE SUR LA MAMMITE	8
3.3 INTERACTION HÔTE-PATHOGÈNE.....	8
3.4 AGENTS PATHOGÈNES DE LA MAMMITE	11
3.4.1 AGENTS PATHOGÈNES CONTAGIEUX ET ENVIRONNEMENTAUX	11
3.4.2 AGENTS PATHOGÈNES MINEURS ET MAJEURS	12
3.4.3 PROPORTIONS DES AGENTS PATHOGÈNES COMMUNS LIÉS À LA MAMMITE CLINIQUE.....	12
3.5 DÉTECTION ET DIAGNOSTIC DE LA MAMMITE CLINIQUE	13
3.6 TRAITEMENT DE LA MAMMITE CLINIQUE.....	15
3.7 LES IMPACTS ASSOCIÉS À LA MAMMITE CLINIQUE	16
3.8 FACTEURS DE RISQUE DE MAMMITE CLINIQUE	17
3.9 RÉCURRENCE DE MAMMITE CLINIQUE	19
3.10 LA MÉDECINE FACTUELLE.....	19
3.10.1 NIVEAU ET QUALITÉ DE LA PREUVE.....	19

3.10.2 EXAMEN DE PORTÉE	21
3.10.3 MÉTA-ANALYSE	23
3.10.4 OBSERVATIONNELLES OU REVUE DE LITTÉRATURE?	24
CHAPITRE 4 : INCIDENCE, FACTEURS DE RISQUE ET IMPACTS DE LA RÉCURRENCE DE MAMMITE CLINIQUE CHEZ LA VACHE LAITIÈRE : UN EXAMEN DE PORTÉE ET UNE MÉTA-ANALYSE.....	26
CHAPITRE 5 : DISCUSSION GÉNÉRALE	74
5.1 EXIGENCES POUR LES RECHERCHES FUTURES.....	81
5.2 CONCLUSION.....	84
BIBLIOGRAPHIE	86
ANNEXE 1	xi

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Proportions des agents pathogènes communs de la MC isolés à partir d'échantillons prélevés lors de différentes études réalisées au Canada, en Nouvelle-Zélande, en Allemagne, en France, en Finlande et aux États-Unis. 13

Article :

Table 1. Characteristics of 57 manuscripts describing CM recurrence, its risk factors, or impacts and identified in a scoping review of the literature..... 59

Table 2. Clinical mastitis recurrence definition used in 57 manuscripts describing CM recurrence, its risk factors, or impacts and identified in a scoping review of the literature 66

Table 3. Results from a meta-analysis conducted using nine manuscripts identified using a scoping review of the literature and comparing risk of clinical mastitis (CM) in healthy cows to that of cows having already experienced a CM in the current lactation 69

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Répresentation schématisée de l'infection intramammaire	9
Figure 2.	Prévisions de production du lait pour quatre vaches de 2ième parité.....	18
Figure 3.	La pyramide médecine factuelle	21
Figure 4.	Processus de l'examen de portée	23

Article:

Figure 1.	Flow of information through the different phases of the scoping review	70
Figure 2.	Map of outcomes measured by number of studies in the scoping review	71
Figure 3.	Forest plot of risk of CM event among cows having already experienced a CM event in the current lactation compared to risk in healthy cows in three studies with CM definition requiring only 24h between CM cases.....	72
Figure 4.	Forest plot of risk of CM event among cows having already experienced a CM event in the current lactation compared to risk in healthy cows in six studies with CM definition requiring \geq five days between cases	73

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BÉN : Balance énergétique négative

BHB : β -hydroxybutyrique

CA : Canada

CCS : comptage de cellules somatiques

CI : confidence intervals

CM: clinical mastitis

CNS: coagulase-negative staphylococci

CSMP : cellules sanguines mononucléaires périphériques

d: day

DE: Allemagne

DIM: days in milk

FR : France

FI : Finlande

IIM : infections intramammaires

IMI: intramammary infections

IRCM: incidence rate of clinical mastitis

MB: mammite bovine

MC: mammite clinique

MeSH: medical subject heading

mo: month

NZ : Nouvelle-Zélande

PMN : Polymorphonucléaires

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RR: risk ratio

SCC: somatic cell count

SCN : staphylocoques à coagulase négative

SCS : somatic cell score

US : aux États-Unis

REMERCIEMENTS

L'élaboration de ce mémoire ainsi que la réussite de ma maîtrise ont été rendus possible grâce à de nombreuses personnes à qui je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères.

Je voudrais tout d'abord exprimer ma reconnaissance au Dr Simon Dufour, en tant que Directeur de recherche, pour m'avoir donné l'opportunité de m'épanouir au sein de son équipe de recherche. Merci pour tout ce que j'ai pu apprendre de précieux au cours de ma maîtrise. Je tiens également à remercier le Dr Mario Jacques en qualité de co-directeur et les membres de mon jury de thèse.

D'un point de vue personnel, je tiens à remercier ma femme. Merci de toujours m'avoir encouragé à continuer dans les moments où je ne croyais plus pouvoir y arriver. Merci de m'avoir offert ce support moral dont j'ai tant eu besoin. Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes amis qui m'ont soutenu et encouragé au cours de la réalisation de ce mémoire.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

La mammite bovine est l'une des maladies entraînant les coûts les plus élevés aux producteurs laitiers à travers le monde. La mammite clinique (MC) cause en particulier des pertes économiques importantes associées principalement aux baisses importantes de la production de lait, aux coûts des traitements, au temps de retrait du lait et enfin à l'augmentation du risque de décès et de réforme (Gröhn et al., 2005; Bar et al., 2007). De plus, les traitements antibiotiques contre la MC représentent une proportion importante des antibiotiques utilisés en production laitière et représentent un risque important dans l'accumulation de résidus dans le lait pouvant par conséquent représenter un danger pour la santé publique (Saini et al., 2012). Certaines études ont démontré que la MC pourrait être considérée comme un événement récurrent chez certaines vaches. En effet, certaines vaches subissent de multiples cas de MC durant une lactation donnée, alors que d'autres subiront un seul événement ou aucun cas de MC. Actuellement, des cas répétés de MC ont été rapportés pour environ 30 % des vaches ayant subi en occurrence, un premier cas de MC (Bar et al., 2007; Schukken et al., 2010).

Les conséquences de cas récurrents de MC sont bien documentées. En comparaison avec leur production potentielle de lait, les vaches adultes qui subissent un premier cas de MC produiront moins de lait dans les deux prochains mois suivant le diagnostic, soit environ 253 kg de lait en moins; après une deuxième occurrence de MC, leur production de lait sera réduit de façon similaire, avec environ une perte de 238 kg de lait supplémentaires dans les deux mois suivants et la production de lait sera encore réduite par 216 kg dans les deux mois suivants une troisième occurrence (Bar et al., 2007). Contrairement aux croyances populaires, la sévérité des deuxièmes ou troisièmes cas de MC n'est pas essentiellement moins grave que les premiers cas de MC (Schukken et al., 2009). De plus, ces événements de MC peuvent influencer de façon significative la production laitière de lactations futures, avec des pertes de l'ordre de 400 kg de lait ayant été rapportées dans les lactations suivantes (Bar et al., 2007). Par ailleurs, la mortalité et la probabilité de réforme des vaches augmentent de façon significative pour les vaches subissant une deuxième ou une troisième occurrence de MC, comparativement à une première occurrence. Les cas de décès par exemple ont été rapportés d'être 2,1 fois et 4,3 fois plus élevés chez la vache primipare subissant respectivement une deuxième et troisième occurrence de MC, comparativement à une première occurrence de MC (Hertl et al., 2011). Ainsi, les pertes au niveau de la production de lait et l'augmentation des taux de mortalité suggèrent un effet

cumulatif pour chaque cas de MC ultérieur pouvant affecter sérieusement la production laitière et la santé des animaux.

D'autre part, nous en savons peu sur les facteurs de risque pouvant expliquer la récurrence des cas de MC chez les vaches. Les résultats d'une étude récente (Schukken et al., 2010) suggèrent que les caractéristiques de la vache pourraient expliquer une proportion importante de ces événements récurrents. Les caractéristiques d'une vache pourraient par exemple inclure leur susceptibilité génétique, les données sur la parité et la callosité à l'extrémité des trayons, les isolats bactériens, la présence d'une réaction immunologique locale lors d'infections précédentes, la gravité des événements précédents, ainsi que les données antérieures sur les événements de MC telles que le type de bactéries impliquées, etc. En effet, dans environ 70 % des cas récurrents, le même groupe de bactéries (en utilisant la coloration de Gram) a été trouvé (Schukken et al., 2009). Il semble alors probable que les agents pathogènes impliqués dans les événements précédents de MC et pouvant possiblement être associés à la persistance du micro-organisme, sont susceptibles d'être des déterminants importants par rapport aux cas récurrents de MC. Une meilleure compréhension concernant les caractéristiques des vaches et des agents pathogènes associés à la récurrence des événements de MC pourrait éventuellement aider à contrôler ces événements récurrents et réduire les coûts associés. L'acquisition des connaissances pourrait également être utile pour prédire la probabilité d'un événement récurrent et pourrait par conséquent être utile pour développer des outils servant à formuler les décisions de gestion des producteurs laitiers liées à la MC.

CHAPITRE 2 : PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS

2.1 PROBLÉMATIQUE

La mammite clinique est l'une des maladies les plus fréquentes chez les vaches laitières. Elle entraîne d'énormes pertes financières pour les fermes laitières. Bien que la MC soit souvent considérée comme une maladie récurrente, le risque de récurrence, à la suite d'un premier cas de MC, n'est pas bien documenté. En effet, il est impossible à ce jour de conclure si le risque de récurrence de MC est réduit, maintenu ou augmenté comparativement au risque de base de MC. De même, les impacts négatifs des événements de MC récurrents, ainsi que les facteurs de risque de récurrence de MC chez les vaches laitières, ont également été examinés dans quelques études indépendantes.

2.2 HYPOTHÈSES

- Le risque de MC chez les vaches ayant déjà été atteintes pendant la 'lactation' pourrait être plus élevé que chez les vaches saines.
- Certains facteurs de risque pourraient augmenter le risque de récurrence de la MC chez les vaches.
- La récurrence des cas de la MC pourrait aussi avoir un impact négatif sur les vaches laitières et la production du lait.

2.3 OBJECTIFS

Les objectifs de ce mémoire de maîtrise sont donc :

- 1) Acquérir et intégrer des connaissances sur le risque d'événements récurrents de MC à la suite d'une première occurrence de MC chez les vaches laitières.
- 2) Déterminer les impacts négatifs des événements récurrents de MC à la suite d'un premier cas de MC chez les vaches laitières.
- 3) Identifier les facteurs de risque de MC récurrente chez les vaches laitières.

CHAPITRE 3 : RECENSION DE LA LITTÉRATURE

3.1 LA MAMMITE BOVINE

Les infections intramammaires (IIM) sont la cause la plus commune de mammite. Elles consistent en l'infection du tissu sécrétoire et/ou des canaux et tubules des glandes mammaires par des agents pathogènes (International Dairy Federation, 2011). La mammite est souvent associée à des IIM bactériennes et est subdivisée en deux catégories : la MC (inflammation avec signes visibles d'inflammation dans le pis ou le lait) et la mammite sous-clinique (inflammation sans signe visible). La MC récurrente se caractérise par la disparition, puis la réapparition subséquente de signes cliniques. La MC récurrente peut être due à la recrudescence d'une IIM persistante à cause d'un échec aux traitements, ou à la réinfection d'un quartier suite à sa guérison.

La mammite bovine (MB) est l'une des maladies les plus fréquentes affectant les vaches laitières à travers le monde (Ruegg, 2003; Halasa et al., 2007). Cette maladie est définie comme étant une inflammation de la glande mammaire se produisant suite à une réaction à une infection ou à un traumatisme physique (Harmon, 1994).

Il existe deux types de mammites ; soit subcliniques et cliniques. Bien que le lait et/ou le pis ne soient pas visiblement anormaux dans les cas subcliniques, l'inflammation est toutefois présente (Swinkels et al., 2005; Erskine, 2011). La détermination du nombre de cellules somatiques dans le lait peut servir à reconnaître les cas de mammites subcliniques (Erskine, 2011). Les cellules somatiques contiennent des lymphocytes, des cellules polynucléaires, des macrophages et quelques cellules épithéliales, indiquant une infection intramammaire (IIM) (Schukken et al., 2003).

Toutefois dans les cas de MC, le lait est visiblement anormal (couleur ou consistance différente du lait, ou la présence de caillots, ou de sang) (Radostitis et al., 2000). De plus, des changements physiques tels que de la fièvre, une enflure (œdème) et de la douleur peuvent également être observés dans les cas de MC (Radostitis et al., 2000). Les cas de mammites cliniques sont catégorisés en trois groupes en fonction de leur gravité; soit en MC légère, modérée ou sévère (Sears and McCarthy, 2003). Dans les cas de MC légère, le lait est anormal et il n'y a aucun autres signes cliniques locaux ou systémiques. Dans les cas de MC modérée, le lait est anormal et la glande infectée est enflée et douloureuse. Enfin, dans les cas de MC

sévère, une couleur ou une consistance anormale du lait, une enflure ou encore une douleur de la glande mammaire infectée et des signes systémiques d'une réaction inflammatoire tels que la fièvre et l'anorexie sont observés (Wenz et al., 2001; Wenz et al., 2006; Erskine, 2011).

3.2 IMPORTANCE DE LA RECHERCHE SUR LA MAMMITE

La MB est une préoccupation importante de l'industrie laitière dans le monde entier pour plusieurs raisons telles que les impacts sur la production et la qualité du lait, la santé et les pertes financières. Les impacts négatifs comprennent les pertes en production de lait (Gröhn et al., 2004; Steeneveld et al., 2008; Schukken et al., 2009), une faible qualité du lait (Barbano et al., 2006), les honoraires de vétérinaires et les coûts de traitements (Bar et al., 2008b), une main d'œuvre supplémentaire (Pérez-Cabal et al., 2009) et l'augmentation de la probabilité de décès et de réforme des vaches laitières affectées (Bar et al., 2008b; Hertl et al., 2011; Cha et al., 2013). Il a été rapporté que le taux d'incidence de la MC variait entre 12,7 à 40 cas sur 100 vaches par année dans différents pays (Peeler et al., 2000; McDougall et al., 2007; Bar et al., 2008b; Olde Riekerink et al., 2008; Van den Borne et al., 2010).

3.3 INTERACTION HÔTE-PATHOGÈNE

Les vaches sont particulièrement susceptibles aux nouvelles IIM pendant la période de tarissement, en particulier aux IIM causées par des agents pathogènes environnementaux (Oliver and Sordillo, 1988; Bradley and Green, 2004). Le taux d'incidence d'IIM au début et à la fin de la période de tarissement (près de la période de vêlage) est supérieur à la période entre les deux (à mi-chemin du tarissement). Ces nouvelles IIM sont souvent non détectées jusqu'au vêlage où la MC se produira. Toutefois, la période de risque la plus élevée pour la MC chez les vaches laitières est en début de lactation (Rollin et al., 2015). En effet, la dilatation du canal du trayon causée par la pression interne accrue permet plus facilement l'entrée des micro-organismes (Figure 1) (Hogan et al., 1999). De plus, le rôle des phagocytes par rapport à l'engloutissement

des micro-organismes est réduit puisque les phagocytes englobent en majorité des résidus de lait à ce moment (Bramely et al., 1996).

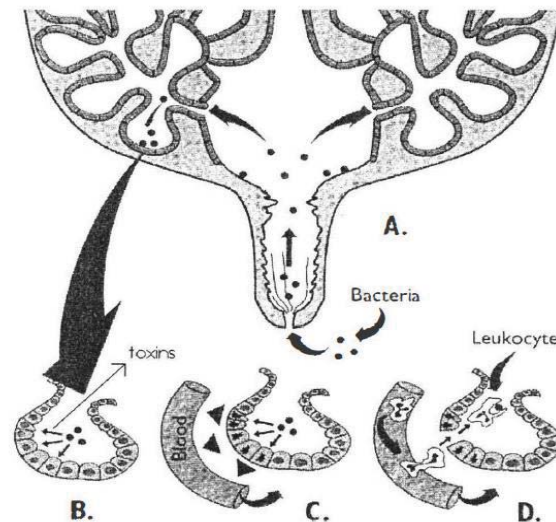


Figure 1. Représentation schématisée de l'infection intramammaire (Hogan et al., 1999).

Les incidences de MC augmentent lorsque les mécanismes de défense de la glande mammaire sont affaiblis. Il existe plusieurs facteurs physiologiques et environnementaux qui peuvent affecter l'immunité de l'hôte et augmenter l'incidence de MC. Par exemple, il existe une corrélation entre la production du lait et la susceptibilité à la MC (Van Dorp et al., 1998; Heringstad et al., 2003). Hogan and Smith (2003) ont rapporté que les matériaux de litière qui favorisent la croissance des agents pathogènes ainsi que l'augmentation du nombre de vaches par zones fixes peuvent avoir un impact sur la susceptibilité aux nouvelles IIM chez les vaches laitières en raison du stress accru sur les mécanismes de défense.

La période de transition, de trois mois avant à trois mois après la parturition, est d'une importance critique pour la santé, la production et la rentabilité des vaches laitières (Drackley, 1999). Durant la période de transition, les cellules du système immunitaire, innées ou

adaptatives, sont modifiées (Ingvarsen and Moyes, 2015). Il est également rapporté que la fonction des neutrophiles (chimiotactisme, phagocytose et poussée oxydative) est affaiblie pendant cette période (Paape et al., 2002; Schukken et al., 2011). De plus, au cours de la même période, le nombre et la prolifération des lymphocytes sont également réduits (Kehrli et al., 2009). Par conséquent, en raison de la réduction et de l'altération des cellules immunitaires en période de transition, le risque de MC augmente après le vêlage.

La plupart des vaches laitières très productives ont besoin de grandes quantités d'énergie pour l'entretien, la production laitière et la croissance par rapport à ce qu'elles obtiennent habituellement comme alimentation jusqu'à environ 7 à 9 semaines après le vêlage (Suriyasathaporn et al., 2000). Cela entraîne une balance énergétique négative (BEN) temporaire, mais importante chez les vaches laitières très productives. Les corps cétoniques, le score de l'état corporel et les acides gras non estérifiés sériques sont des signes d'une BEN (Lean et al., 1994; Rukkwamsuk et al., 1998; Heuer et al., 1999). Une BEN est associée à la cétonémie et à la cétose clinique (Suriyasathaporn et al., 2000). De plus, un lien entre la cétose et le risque de MC fut rapporté dans plusieurs études (Erb and Grohn, 1988; Correa et al., 1993; Oltenacu and Ekesbo, 1994).

La prévention de la MC dépend de la phagocytose par les cellules phagocytaires, de la capacité à recruter les cellules immunitaires et de la capacité des leucocytes sanguins à migrer vers les glandes mammaires infectées (Suriyasathaporn et al., 2000). Ster et al. (2012) ont rapporté que la prolifération des cellules sanguines mononucléaires périphériques (CSMP) augmente légèrement avec le nombre de jours en lait et qu'il existe une corrélation négative entre le β -hydroxybutyrique (BHB) sérique et la prolifération des CSMP. De plus, une association négative entre la concentration en corps cétoniques, la génération d'ions superoxydes et l'activité de poussée respiratoire a été rapportée par Fukatsu et al. (1996). La suppression d'activité de poussée respiratoire des leucocytes en présence de BHB fut observée chez les vaches laitières par Hoeben et al. (1997). De plus, il a été rapporté que la fonction des lymphocytes est affaiblie dans les vaches laitières présentant une concentration élevée en corps cétoniques (Targowski and Klucinski, 1983; Kandefér-Szerszen et al., 1992; Sato et al., 1995).

3.4 AGENTS PATHOGÈNES DE LA MAMMITE

3.4.1 AGENTS PATHOGÈNES CONTAGIEUX ET ENVIRONNEMENTAUX

Il existe plusieurs types de bactéries pouvant causer la mammite bovine. Les agents pathogènes peuvent être divisés en deux catégories : contagieux et environnementaux. Cette catégorisation est utile afin de décrire l'épidémiologie des agents pathogènes causant la mammite.

Les agents pathogènes de type environnemental associées à la mammite vivent et se multiplient dans l'environnement des vaches laitières par exemple au sol, dans les litières, dans le fumier, ainsi que dans toutes autres matières organiques (Hogan and Smith, 2012). Les agents pathogènes environnementaux comprennent les coliformes (*Escherichia coli*, *Klebsiella* et *Enterobacter*) et autres bactéries à Gram négatif (*Serratia*, *Pseudomonas* et *Proteus*), les streptocoques environnementaux (*Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae* et *Enterococcus* spp.), les staphylocoques à coagulase négative (SCN), *Trueperella pyogenes*, *Prototheca* spp. et les levures (Divers and Peek, 2007). Les coliformes et streptocoques environnementaux sont les bactéries environnementales les plus fréquemment associées à la mammite (Hogan and Smith, 2003).

Les bactéries de type contagieux associées à la mammite vivent sur la peau et se multiplient à l'intérieur du pis et des trayons infectés (Fox and Gay, 1993). Ces agents pathogènes peuvent se propager des zones infectées à des zones saines, ou entre les vaches (Radostitis et al., 2000). Les bactéries de type contagieux associées à la mammite incluent *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* et *Mycoplasma bovis* (Divers and Peek, 2007). La vache ayant une IIM est considérée comme étant une principale source de bactéries contagieuses. Ces agents pathogènes se propagent d'une vache à l'autre principalement à travers les équipements de traite contaminés, les serviettes et les mains de trayeurs pendant la période de traite (Harmon, 1996). Les bactéries de type contagieux associées à la mammite sont principalement associées à des cas de mammites subcliniques dans les fermes laitières (Smith and Hogan, 1993).

3.4.2 AGENTS PATHOGÈNES MINEURS ET MAJEURS

Les bactéries causant la mammite peuvent également être catégorisées en deux groupes : soit de type majeur et mineur. Les bactéries de type majeur causant la mammite sont généralement associées à la MC (Radostitis et al., 2000). Elles demeurent souvent dans le pis pendant de longues périodes, causant par conséquent des dommages du pis (mesurés en se fiant au nombre de cellules somatiques) (Reyher et al., 2012). Les principales bactéries contagieuses responsables de mammite de type majeur comprennent *S. agalactiae* et *S. aureus* (Keefe, 2012). Les bactéries *Escherichia coli* et *Klebsiella* spp. sont quant à elles considérées comme les principales bactéries environnementales responsables de mammite de type majeur chez les vaches laitières (Schukken et al., 2012). Toutefois, les bactéries de type mineur ne causent généralement pas de MC (Radostitis et al., 2000). *Corynebacterium* spp. et les SCN sont considérés comme étant des bactéries responsables de mammite de type mineur (Waage et al., 1999; Pitkälä et al., 2004; Rajala-Schultz et al., 2004; Taponen et al., 2006). Les cas de mammite à SCN sont généralement des cas légers ou subcliniques. Schukken et al. (2009) ont rapporté qu'environ 9 % des vaches laitières présentent une IIM à SCN.

3.4.3 PROPORTIONS DES AGENTS PATHOGÈNES COMMUNS LIÉS À LA MAMMITE CLINIQUE

Plus de 130 types de micro-organismes ont été identifiés comme étant des agents pathogènes d'IIM (Watts, 1988). Cependant, environ 10 espèces bactériennes sont responsables de plus de 95% des infections de la MC (Makovec and Ruegg, 2003; Tenhagen et al., 2006; Bradley et al., 2007; Koivula et al., 2007). Cependant, différents pays semblent avoir une prévalence différente en ce qui concerne les agents pathogènes (Tableau 1).

Tableau 1. Proportions des agents pathogènes communs de la MC (%) isolés à partir d'échantillons prélevés lors de différentes études réalisées au Canada (CA), en Nouvelle-Zélande (NZ), en Allemagne (DE), en France (FR), en Finlande (FI) et aux États-Unis (US).

Étude	Pays	N ^a	AU ^b	AG ^c	UB ^d	DY ^e	SCN	Coli-forme	Autres	AC ^f
Olde Riekerink et al. (2008)	CA	3,033	10.3	0.1	6.3	4.0	5.1	12.7	11.7	43.9
McDougall et al. (2007)	NZ	1,462	16.5	-	32.0	6.1	5.5	-	3.6	23.4
Tenhagen et al. (2009) [†]	DE	751	10.0	0.1	8.5	13.6	27.4	10.3	25.5	21.3
Botrel et al. (2010)	FR	829	15.8 ^g	1.4	22.1	8.8	9.5	20.8	18.3	4.9
Koivula et al. (2007)	FI	14,190	18.3	0.1	14.6	10.2	17.6	7.2	5.2	23.7
Oliveira et al. (2013)	US	741	2.8	-	*	*	6.1	33	11.4	27.3

^a N: nombre d'échantillons de MC; ^b AU: *S. aureus*; ^c AG: *S. agalactiae*; ^d UB: *S. uberis*; ^e DY: *S. dysgalactiae*; ^f AC: Aucune croissance; ^g Staphylocoques à coagulase positive

[†] Prévalence des agents pathogènes dans des échantillons de cas de MC pour les cas.

* Oliveira et al. (2013) ont rapporté que 12,8% des échantillons de MC étaient positifs pour les streptocoques environnementaux.

3.5 DÉTECTION ET DIAGNOSTIC DE LA MAMMITE CLINIQUE

La culture bactériologique du lait est utilisée pour identifier agent pathogène impliqué dans les cas de MC chez les vaches laitières. La culture bactérienne peut être utilisée pour obtenir des informations concernant des problèmes de troupeaux ou des problèmes individuels lorsqu'elle est effectuée respectivement à partir du réservoir de lait ou d'échantillons de lait provenant des quartiers. Les tests microbiologiques d'échantillons de lait sont considérés comme étant une méthode standard pour l'identification des quartiers infectés. Ces derniers pourraient être appliqués pour la détection des agents pathogènes responsables de MC, les programmes de contrôles et la détermination de la sensibilité des agents pathogènes de la mammite aux

antimicrobiens (National Mastitis Council, 2004). Les résultats de cultures bactériologiques du lait peuvent démontrer : aucune croissance bactérienne, croissance d'une culture pure et croissance de plusieurs types de colonies. L'importance d'une technique d'échantillonnage aseptique est mise en évidence dans le protocole d'échantillonnage du National Mastitis Council (National Mastitis Council, 2004); la contamination des échantillons de lait est réduite et les résultats obtenus sont fiables. Une contamination peut être évitée en suivant les procédures suivantes: 1) étiqueter les tubes avant l'échantillonnage; 2) laver et sécher les trayons et les pis sales avant l'échantillonnage; 3) retirer quelques échantillons de lait de la trayon et observer tout signes cliniques de MC; 4) tremper les trayons dans un désinfectant efficace avant la traite; 5) sécher les trayons avec une serviette; 6) frotter à fond les extrémités des trayons avec un coton-tige humide comprenant de l'alcool à 70%; 7) obtenir un à trois jets de lait; 8) conserver immédiatement les échantillons de lait sur glace, dans un réfrigérateur ou dans un congélateur.

Les cultures multiples ne sont pas faciles à réaliser dans la plupart des fermes laitières commerciales. Par conséquent, le diagnostic est basé sur une seule culture lors de la manipulation de plusieurs échantillons. Le conseil américain des aliments et drogues (American Food and Drug Administration) requiert des échantillons réalisés en double. Il a été rapporté que des résultats plus précis sont obtenus avec des échantillons réalisés en double (Jasper et al., 1974). Les sensibilités globales de tests ont été de $74,5\% \pm 16,8\%$ pour les échantillons d'un seul quartier et 94% et 98% respectivement pour deux et trois échantillons consécutifs. Néanmoins, la sensibilité pour la détection de *S. aureus* avec un seul échantillon fut de $89\% \pm 17,5\%$ pour l'IIM naturelle (Sears et al., 1990). Lorsque cela est possible, des échantillons réalisés en double devraient être encouragés pour obtenir un résultat plus précis. Cependant, des échantillons uniques peuvent fournir un diagnostic adéquat, tout en considérant des échantillons supplémentaires lors de cas incertains.

La culture bactériologique de lait demande un travail laborieux et beaucoup de temps. Deux autres problèmes peuvent survenir quand ces méthodes d'identification sont utilisées : premièrement, deux à trois jours sont nécessaires pour la croissance, l'isolation et l'identification de l'agent pathogène ; deuxièmement, certaines bactéries comme *S. uberis* et *S. parauberis* ne peuvent être différenciées par l'utilisation de tests biochimiques (Jayarao et al., 1991). Il est prouvé que l'utilisation de procédures de détection précoce mène une augmentation

des taux de guérison et diminue le temps requis pour le retour à la normale du lait, quand couplée avec une thérapie antimicrobienne appropriée (Milner et al., 1997). Il est important d'identifier l'agent pathogène, non seulement pour les besoins thérapeutiques antimicrobiens, mais aussi pour surveiller et contrôler le taux d'infection sur la ferme.

Les méthodes d'identification rapides, en particulier les tests basés sur l'acide nucléique, ont un potentiel de spécificité élevé et peuvent distinguer des organismes étroitement liés, comme *S. parauberis* et *S. uberis*. Il a ultérieurement été prouvé que des échantillons de lait pouvaient servir de substrat pour l'amplification de séquences spécifiques d'ADN en utilisant la PCR (Berri et al., 2000; Lipkin et al., 1993). Pour toutes ces raisons, une PCR pourrait donc être utile dans l'identification de pathogènes de MC grâce à sa précision, sa limite de détection élevée et sa rapidité (Rifon et al., 2001).

3.6 TRAITEMENT DE LA MAMMITE CLINIQUE

Le traitement de la mammite clinique implique une utilisation importante d'antibiotiques dans les fermes laitières, cependant de nombreux protocoles de traitement utilisés actuellement pour traiter la MC pourraient s'avérer être peu efficace (Hillerton and Kliem, 2002; Zwald et al., 2004; Sawant et al., 2005; Pol and Ruegg, 2007). Les cas de MC sont facilement observables et souvent traités sans information spécifique sur le agent pathogène en cause (Bramley and Dodd, 1984). De nos jours, les choix de traitement de la MC peuvent être faits selon la culture bactériologique et les tests de susceptibilité antimicrobienne dès lors que cela est possible. De plus, les manifestations cliniques, le pronostic, les antibiotiques disponibles ainsi que les lois existantes sont également des facteurs importants dans le choix du traitement. Le pronostic varie selon les agents pathogènes, la susceptibilité antimicrobienne, la chronicité et l'ampleur de l'infection, l'âge de la vache infectée, la race et le nombre de quartiers infectés (Sol et al., 1994; Owens et al., 1997; Østerås et al., 1999; Sol et al., 2000; Deluyker et al., 2005; Sandgren et al., 2008). Au Canada, le traitement de la mammite clinique est responsable de la moitié des antibiotiques utilisés par les producteurs laitiers. De plus, l'utilisation d'un traitement aux antibiotiques n'est pas toujours justifié, vu la grande possibilité de guérison spontanée de certains types de mammites et l'efficacité limitée des antibiotiques face à certains agents

pathogènes comme *E. coli*. L'utilisation d'un outil rapide et présent sur la ferme pour l'identification de bactéries pourrait donc mener à des décisions thérapeutiques qui prôneraient une utilisation judicieuse des antibiotiques, sans toutefois compromettre la santé de l'animal ou du troupeau (CBMRN). Le traitement antibiotique pendant la lactation n'est pas suggéré dans le cas d'une mammite subclinique ; le cas échéant, ce traitement est effectué pendant la période de tarissement. De plus, l'administration d'antibiotiques requiert normalement un temps de retrait, pendant lequel le lait est non commercialisable dû à la présence de résidus d'antibiotiques et doit être jeté (Plummer et al., 1984).

3.7 LES IMPACTS ASSOCIÉS À LA MAMMITE CLINIQUE

La mammite représente une grande importance d'un point de vue économique pour les éleveurs de vaches laitières en raison des effets négatifs des IIM sur différents aspects des vaches laitières et sur la performance du troupeau. Les impacts de MC peuvent être catégorisés en deux groupes : soit pertes directes et indirectes. Les pertes directes associées à la MC comprennent les coûts du lait jeté, du vétérinaire, des médicaments, de main-d'oeuvre supplémentaire et de décès. Les pertes indirectes comprennent la faible qualité du lait, la diminution de la production du lait, ainsi que le risque accru de réforme (Pérez-Cabal et al., 2008). Le coût moyen de MC a été estimé entre 95 et 211 \$ US et entre 112 et 1006 € par cas de MC aux États-Unis et en Finlande respectivement (Cha et al., 2011; Heikkilä et al., 2012).

L'une des principales composantes des pertes économiques suite à un cas de MC est la réduction de la production du lait. La MC a un impact négatif sur la production laitière et sur la persistance de la production laitière (Houben et al., 1993; Wilson et al., 2004; Appuhamy et al., 2007; Fadlilmula et al., 2009; Pérez-Cabal et al., 2009; Vazquez et al., 2009; Wolf et al., 2010). Les changements prévus des courbes de production du lait après la première MC et les événements récurrents du CM ont été estimés par Hertl et al. (2014). La figure 2 montre les courbes de lactation prévues pour quatre vaches de 2^{ème} parité (Hertl et al., 2014). Les vaches avec une MC à *Klebsiella* spp. n'ont pas retrouvé la production de lait qu'elle avait avant la MC, mais ont retrouvé celle du troupeau sain plusieurs semaines après le cas de MC. Cependant, les

vaches ayant un cas récurrent de MC ont continué de perdre du lait, même par rapport aux autres vaches en santé du troupeau pour le reste de la lactation.

3.8 FACTEURS DE RISQUE DE MAMMITE CLINIQUE

La MC est une maladie de type multifactoriel pour les fermes laitières impliquant de nombreux facteurs liés au troupeau, à la vache et aux agents pathogènes (Barkema et al., 1999; Pinedo et al., 2012). Plusieurs facteurs de risque tels que l'âge, les bactéries associées à la mammite, la gestion du troupeau et le type de litière ont été examinés dans de nombreuses études (Morin et al., 1998; Wolf et al., 2010; Hertl et al., 2011; Hertl et al., 2014; Rowbotham and Ruegg, 2016). Il a été rapporté que les facteurs de gestion d'un troupeau affectent de façon significative la MC causée par *S. aureus*, *S. dysgalactiae* et *E. coli* (Barkema et al., 1999). Le risque de MC chez les vaches plus âgées est plus élevé comparativement aux jeunes animaux. Zadoks et al. (2001) et Dingwell et al. (2004) ont démontré que les mécanismes de défense intramammaires des vaches laitières et les défenses anatomiques peuvent se détériorer avec l'âge (parité).

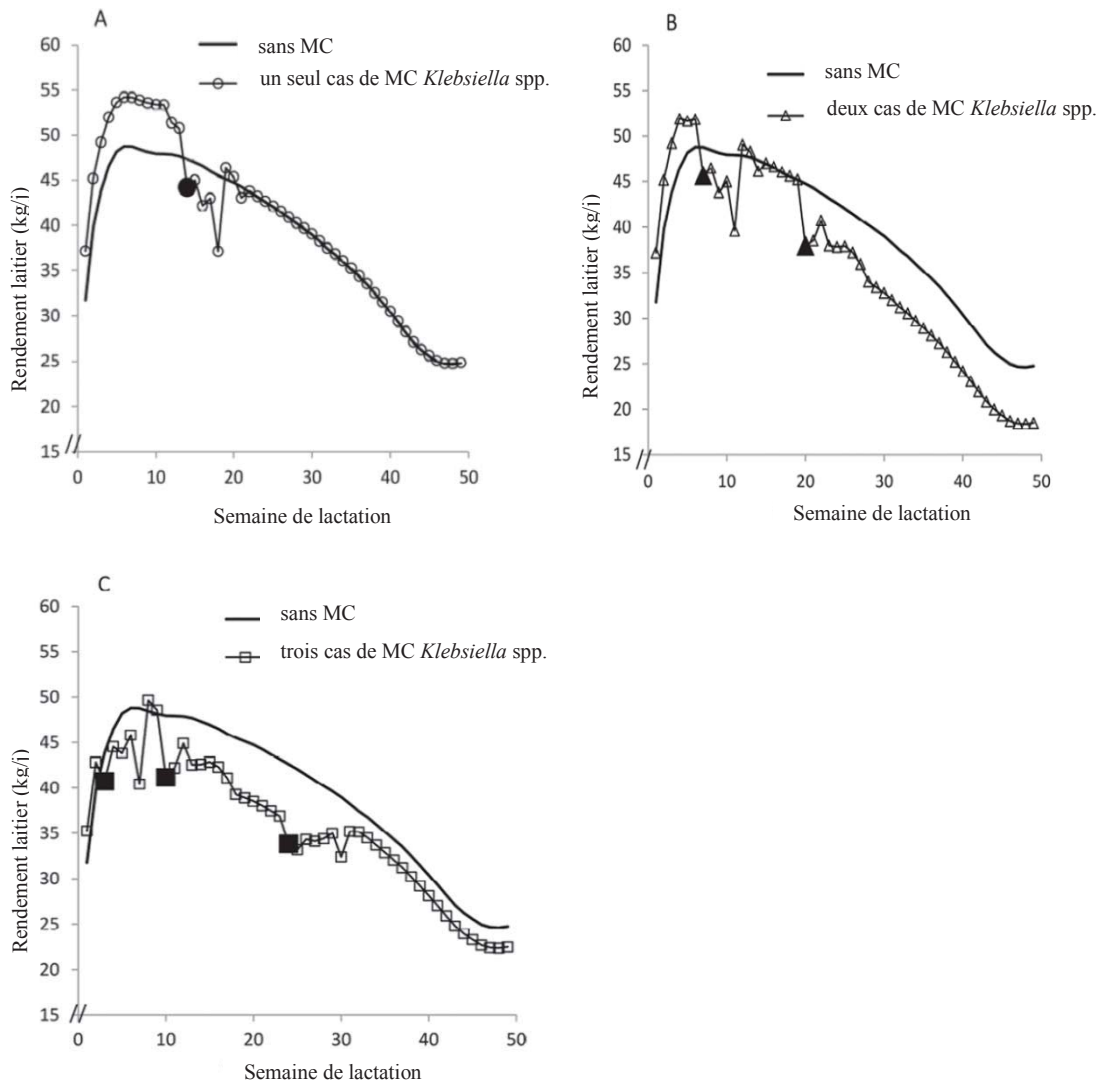


Figure 2. Prévisions de production du lait pour quatre vaches de 2^{ième} parité : une sans MC (—); une avec un seul cas de MC *Klebsiella* spp. (—○— ; Fig. 2-A); une avec deux cas de MC *Klebsiella* spp. se produisant aux semaines 7 et 20 (—△— ; Fig. 2-B); et une avec trois cas de MC *Klebsiella* spp. se produisant aux semaines 3, 10 et 24 (—□— ; Fig. 2-C). Les symboles larges et solides représentent les semaines des cas de MC (Hertl et al., 2014).

3.9 RÉCURRENCE DE MAMMITE CLINIQUE

Un aspect très préoccupant de la MC est sa nature récurrente. La MC récurrente se caractérise par la disparition initiale, puis la réapparition subséquente de signes cliniques. La MC récurrente peut être due à la recrudescence d'une IIM persistante à cause d'un échec aux traitements (Pinzón-Sánchez and Ruegg, 2011), ou à la réinfection d'un quartier suite à sa guérison. Les cas de MC récurrentes peuvent être analysés soit par quartier ou soit par vache. Une importante proportion des vaches subissant un cas de MC subiront des cas répétés de MC pendant la même période de lactation. Zadoks et al. (2001) ont rapporté que les vaches ayant déjà souffert d'une MC sont plus susceptibles de développer de nouvelles IIM. Il fut rapporté que le risque de MC récurrente chez les vaches laitières ayant subi une première MC fut de 0,32 (IC à 95%: 0,27 - 0,37) (Vaarst and Enevoldsen, 1997). Toutefois, Hammer et al. (2012) ont déterminé que le risque de MC n'augmentait pas pour les vaches laitières ayant déjà subi une MC dans le premier mois après le vêlage ou entre un et trois mois après le vêlage.

3.10 LA MÉDECINE FACTUELLE

3.10.1 NIVEAU ET QUALITÉ DE LA PREUVE

La médecine factuelle (MFR), est définie comme l'usage consciencieux, explicite et judicieux des meilleures connaissances à ce jour avant de prendre une décision vis-à-vis d'un traitement pour un patient donné (Sackett et al., 1996). La pyramide MFR consiste en un simple diagramme créé dans le but de nous aider à comprendre comment évaluer les différents niveaux de preuves pour choisir la meilleure option et prendre une décision précise en matière de santé. Au fur et à mesure que nous examinons ces différents patrons d'étude, nous devenons de plus en plus confiants face à la précision de leurs résultats, leurs chances d'erreur statistique basses et leurs sources de biais minimales ayant pu influencer les résultats (Figure 3) (Jüni et al., 2001).

Bien que les études réalisées in-vitro occupent la plus basse partie de la pyramide probante, ces études peuvent mener à des innovations médicales et sont essentielles pour développer de nouvelles stratégies de traitement. Par contre, ces études offrent peu de preuves défendables, puisqu'il est difficile de déterminer la pertinence clinique des réponses obtenues

sur des études menées sur des cellules ou des tissus à l'extérieur de l'organisme hôte (Sargeant et al., 2014).

Les articles et avis d'experts sont également un niveau de preuve faible. Ces niveaux d'évidence peuvent jouer un rôle important en médecine puisqu'ils guident les discussions et l'identification des domaines dans lesquels plus de recherche devrait être faite. Il est toutefois important de garder en tête que les avis émis dans ce type de publications peuvent être grandement influencé par les croyances, les opinions et même par la politique de l'expert. (Sargeant et al., 2014).

Des études cas-contrôle ou des rapports de séries de cas sont effectués dans les premiers stades de la recherche afin d'identifier les variables qui pourraient prédire une condition. Une des faiblesses dans ces modèles est qu'il y a un nombre restreint de participants et qu'ils sont souvent pris de façon non aléatoire ou contrôlée comme variables de confusion (Cockcroft and Holmes, 2003; Mann, 2003).

Des études de cohorte suivent de larges groupes de participants sur une longue période de temps pour voir comment leur exposition affecte leurs résultats. Ce type d'étude est normalement utilisé pour évaluer les effets d'un facteur de risque type qui ne peut être contrôlé expérimentalement (Mann, 2003). Par contre, ces études sont sujettes à des biais de sélection et d'information (Sargeant et al., 2014).

Dans un essai randomisé contrôlé (ERC), la répartition des sujets aux groupes d'intervention et contrôle est déterminée par le chercheur. Ces essais sont réalisés dans des conditions de vie réelles, ce qui permet d'obtenir des résultats cliniquement représentatifs (Sargeant et al., 2014). Sélectionner les participants de façon strictement aléatoire réduit les chances de biais de confusion, puisque nous nous attendrions à ce que toute variable de confusion soit distribuée équitablement entre les groupes de contrôle et de traitement (Schulz and Grimes, 2002). Bien qu'un ERC soit fiable et fournisse une preuve considérable de relation de cause à effet, cela s'avère dispendieux et peut être éthiquement problématique.

Comme le nom l'indique, l' revue systématique est une méthodologie systématique et transparente pour recueillir des preuves, évaluer la qualité d'une preuve et en synthétiser les résultats. (Sargeant et al., 2014). L' revue systématique représente ainsi le niveau de qualité le plus élevé de preuve. Bien qu'il puisse être utilisé pour divers modèles d'étude pour déterminer

une efficacité, cet examen devrait se concentrer sur l'ERC autant que possible. Plusieurs études sont révisées en méta-analyse et un résumé statistique est obtenu pour représenter l'effet d'interposition entre différentes études.



Figure 3. La pyramide médecine factuelle (Murad et al., 2016)

3.10.2 EXAMEN DE PORTÉE

Un examen de portée est un processus de révision de la littérature existante (Armstrong et al., 2011) étant utilisé pour aborder des questions de recherche. Les examens de la portée représente une méthode systématique pour recueillir et résumer des articles publiés dans un vaste domaine de recherche (Moher et al., 2009). Contrairement aux revues systématiques lors desquels la question recherchée est normalement très précise, un examen de la portée étudie une plus grande sphère d'intervention et/ou de conditions, dans l'espoir de toucher un grand nombre d'évidences (Arksey and O'Malley, 2005). Il peut aussi aider à définir des enjeux important d'un domaine

de recherche, et ainsi déterminer l'objet d'étude spécifique d'une revue systématique. Les examens de portée offrent une approche préliminaire afin de décrire la littérature pour des domaines complexes (Armstrong et al., 2011).

Un examen de portée comporte cinq étapes : (1) Spécification des questions de recherche ; (2) Identification d'articles reliés ; (3) Sélection d'articles ; (4) Extraction des informations ; et enfin (5) Sommaire et rapport des résultats. La Figure 3 comprend un résumé du processus de l'examen de portée.

Les questions de recherche se reliant aux objectifs sont utilisées pour identifier les articles connexes. Par exemple, les questions de recherche de notre étude peuvent être : (1) Quel est le risque de MC subséquentes chez les vaches ayant déjà subi une première MC dans leur lactation actuelle ? (2) Puis, quels sont les impacts d'une MC récurrente ? (3) Enfin, quels sont les facteurs de risque reliés aux MC récurrentes ? Au moins une de ces questions de recherche devraient être abordées dans les articles sélectionnés.

Les bases de données servant à fournir les articles sur le sujet sont identifiées. Des stratégies de recherche booléennes utilisant synonymes ou mots-clés de forme libre trouvés dans le résumé, le titre, le titre original, les termes généraux, ou les mots d'en-têtes sont basés sur la description de la population et les résultats étudiés se rapportent à chaque base de données. Des recherches multiples avec combinaisons multiples de mots-clés sont souvent effectuées pour identifier les articles reliés au sujet particulier des bases de données.

Cet ensemble d'articles identifiés est ensuite examiné pour sélectionner les articles reliés aux questions de recherche. Ce processus comprend la suppression d'articles en double ainsi que le retrait d'articles à travers l'utilisation de critères d'inclusion et d'exclusion. Afin d'éliminer les doublons identifiés par les différentes bases de données, un gestionnaire de référence tel que Endnote peut être utilisé. Ensuite, les articles seront exclus en révisant les résumés selon les critères d'inclusion et d'exclusion. Enfin, le texte complet de chaque article sélectionné sera lu pour juger la pertinence par rapport aux questions de recherche. Finalement, les données nécessaires pour répondre aux questions de recherche seront extraites des articles et résumés.

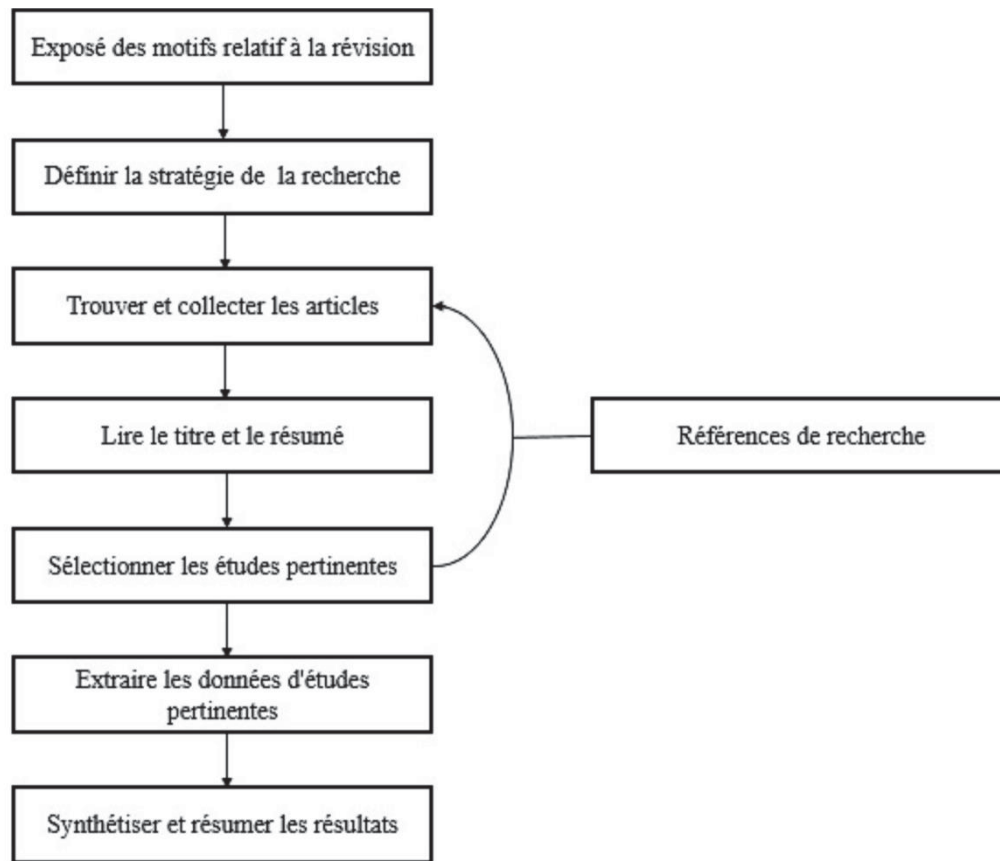


Figure 4. Processus de l'examen de portée (Phiri, 2008)

3.10.3 MÉTA-ANALYSE

La méta-analyse fait partie de la méthode de révision de la littérature étant utilisée dans une grande variété de domaines. La méta-analyse est une évaluation statistique d'une collection analytique de résultats dans le but d'unifier les résultats (Glass, 1976). La méta-analyse fut utilisée comme méthode statistique pour la première fois dans les domaines de l'éducation et de la psychologie dans les années 1970. Bien que la méta-analyse ait été rarement utilisée en révision de la littérature médicale jusqu'aux années 1980, son utilisation est devenue plus fréquente dans la décennie suivante (Felson, 1992). Le but de la méta-analyse est d'obtenir des informations qui ne peuvent pas être déterminées à partir d'une étude indépendante (Whitehead and Whitehead, 1991).

3.10.4 OBSERVATIONNELLES OU REVUE DE LITTÉRATURE?

Pour décrire le risque de cas répétés de MC à la suite d'un premier cas de MC dans une lactation donnée chez les vaches laitières, un grand nombre de vaches, mais aussi de quartiers devraient être suivis pendant toute la période de lactation. Un échantillon plus large (nombre de lactations suivies), assure une estimation plus précise du risque. Par conséquent, beaucoup de temps et un budget important sont requis pour le suivi d'un nombre élevé de vaches laitières dans le cadre d'études d'observationnelles. Bien que le risque de récurrence de MC peut être décrit à l'aide des bases existantes de données nationales ou de gestions des troupeaux laitiers, elles sont souvent incomplètes en ce qui concerne le nombre d'événements de MC (Vaarst et al., 2002). Par exemple, les producteurs laitiers ne sont pas suffisamment informés des avantages de rapporter les cas de MC subséquents et, souvent, seul le premier cas de MC est enregistré dans les bases de données de troupeaux laitiers. Par contre, la probabilité de disposer de données de MC plus complètes est plus élevée en ce qui concerne les études prospectives, car les chercheurs peuvent souligner l'importance d'enregistrer ces événements.

Bien qu'une autre étude prospective puisse être effectuée pour calculer le risque de MC récurrente, ainsi que ses facteurs de risque et ses impacts négatifs, il existe certains avantages à utiliser la méthodologie d'examen de portée. Les informations requises peuvent être recueillies pour le calcul du risque de MC récurrente à partir d'études déjà publiées. Ensuite, le risque de MC récurrente dans différents pays et sur différentes périodes peut être résumé à l'aide d'une méta-analyse. De plus, la méta-régression peut être utilisée pour étudier les facteurs d'études affectant les estimations résumées. Les liens communs trouvés dans différentes études par différents chercheurs appuieraient la causalité (Dohoo et al., 2009). Enfin, à travers une révision systématique, plusieurs lacunes de recherches peuvent être identifiées et par conséquent mener à la proposition de solutions pour les recherches futures.

De plus, il est difficile d'aborder plusieurs facteurs de risque de MC récurrente et ses impacts négatifs dans une seule étude d'observationnelles. Par conséquent, des informations publiées jugées pertinentes concernant d'autres questions de recherche (facteurs de risque de MC récurrente et ses impacts) pourraient être extraites de différentes études et être abordées dans un examen de portée, permettant la collecte cohérente et exhaustive des connaissances sur les cas répétés de MC.

Par conséquent, une révision de la littérature intitulée «Incidence, facteurs de risque et impacts de la récurrence de mammite clinique chez la vache laitière : un examen de portée et une méta-analyse» (chapitre IV) a été effectuée afin de regrouper les connaissances sur le risque de cas récurrents de MC à la suite d'un premier cas de MC, sur les impacts de cas récurrents de MC et sur les facteurs de risque de MC récurrente chez les vaches laitières.

**CHAPITRE 4 : INCIDENCE, FACTEURS DE RISQUE ET
IMPACTS DE LA RÉCURRENCE DE MAMMITE
CLINIQUE CHEZ LA VACHE LAITIÈRE : UN EXAMEN
DE PORTÉE ET UNE MÉTA-ANALYSE**

Target Journal: Journal of Dairy Science

Running head: CLINICAL MASTITIS RECURRENCE

Incidence, Risk Factors and Impacts of Clinical Mastitis Recurrence in Dairy Cows: a Scoping Review and a Meta-Analysis

Hossein Jamali,^{*,†} Herman W. Barkema,^{*,‡} Mario Jacques,^{*,†} Eve-Marie Lavallée-Bourget,^{*,†} François Malouin,^{*,§} Vineet Saini,^{*,‡} Henrik Stryhn^{*,¶}, and Simon Dufour^{*,†,1}

*Canadian Bovine Mastitis and Milk Quality Research Network, C.P. 5000, St-Hyacinthe, Québec, Canada J2S 7C6

[†]Département de Pathologie et Microbiologie, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Montréal, C.P. 5000, St-Hyacinthe, Québec, Canada J2S 7C6

[‡]Department of Production Animal Health, Faculty of Veterinary Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada T2N 4N1

[§]Département de Biologie, Faculté des Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada J1K 2R1

[¶]Department of Health Management, Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island, Charlottetown, Canada C1A 4P3

¹Corresponding author: Simon Dufour

Mailing address: Département de Pathologie et Microbiologie, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Montréal, C.P. 5000, St-Hyacinthe, Québec, Canada J2S 7C6

Email: simon.dufour@umontreal.ca

Phone number: +1 450 773-8521 ext. 8605; Fax number: +1 450 778-8128

ABSTRACT

Clinical mastitis (**CM**) is one of the most frequent and costly diseases in dairy cows. A frustrating aspect of CM is its recurrent nature. A scoping review was conducted to synthesize knowledge on risk of repeated cases of CM, impacts of recurrent CM cases, and risk factors for CM recurrence. Searches were performed to identify relevant scientific literature published after 1989 in English or French from two databases (PubMed and CAB Abstracts) and one search platform (Web of Science). Fifty-seven manuscripts were selected for qualitative synthesis according to the inclusion criteria. Among the 57 manuscripts selected in this review, description of CM recurrence, its risk factors, and impacts were investigated and reported in 33, 37, and 19 selected manuscripts, respectively. Meta-analysis and meta-regression analyses were then used to compute risk ratio (**RR**) comparing risk of CM in cows that already had one CM event in the current lactation to risk of CM in healthy cows. For these analyses, nine manuscripts which reported the total number of lactations followed and the number of lactations with ≤ 1 and ≤ 2 CM cases were used. For studies requiring ≥ 5 d between CM events to consider a CM event as a new case, a similar maintained CM risk was observed after the first CM case (RR: 0.99; 95% CI: 0.86, 1.1). For studies using a more liberal CM recurrence definition (i.e. only 24 h between CM events to consider new CM cases), however, cows that already had one CM event in the current lactation had 1.5 times higher risk of CM than healthy cows. The most important risk factors for CM recurrence were parity (i.e. higher risk in older cows), a higher milk production, pathogen species involved in preceding case, and whether a bacteriological cure was observed following preceding case. The most important impacts of recurrent CM were the milk yield reduction, which was reported to be similar to that of first CM case, and the increased risk of culling and mortality, which were reported to surpass those of first CM cases.

Key Words: dairy cow, clinical mastitis, recurrence, systematic review, meta-analysis

INTRODUCTION

Clinical mastitis (**CM**) is one of the most frequent diseases affecting dairy cows worldwide (Ruegg, 2003; Halasa et al., 2007). The incidence rate of clinical mastitis (**IRCM**) ranges from 13 to 40 cases/100 per cow per year in different countries and housing types (Bar et al., 2008b; McDougall et al., 2007; Olde Riekerink et al., 2008; Peeler et al., 2002; Van den Borne et al., 2010).

The impact of CM was investigated in numerous studies. Negative impacts include severe milk losses (Gröhn et al., 2004; Steeneveld et al., 2008; Schukken et al., 2009), decreased milk quality (Barbano et al., 2006), increased treatment costs (Bar et al., 2008b), veterinary costs, extra labor (Pérez-Cabal et al., 2009), and increased probability of death and culling of the affected dairy cows (Bar et al., 2008b; Cha et al., 2013; Hertl et al., 2011). Clinical mastitis is also the main reason for antimicrobial use on dairy farms, although antimicrobial therapy is not required in all cases of CM (Hill et al., 2009; Lago et al., 2011a; Pol and Ruegg, 2007; Saini et al., 2012). The average cost of CM was reported to range from €112 to 1,006 per CM case in Finland (Heikkilä et al., 2012), and \$95 to 211 in the United States (Cha et al., 2011).

Many studies investigated risk factors for CM as well as for CM recurrence. Parity (i.e. older cows) and the early lactation period are important risk factors for CM (Elghafghuf et al., 2014; Hertl et al., 2011). During the first 30 days in milk (**DIM**), the IRCM was estimated to be 4.6 and 2.0 times higher than during the remaining lactation in multiparous and primiparous cows, respectively (Hammer et al., 2012; Van den Borne et al., 2010). Relatively high herd somatic cell score (**SCS**) (Elghafghuf et al., 2014; Nash et al., 2000; Wolf et al., 2010), teat-end callosity (Neijenhuis et al., 2001; Zadoks et al., 2001), tramped teats, and milk leakage (Elbers et al., 1998) were also identified as risk factors for CM in previous studies.

A very frustrating aspect of CM is its recurrent nature. A high proportion of cows experiencing a CM event in a lactation will experience additional CM episodes during the same lactation (Schukken et al., 2010). It has been observed that cows that already experienced CM, irrespective of the pathogen involved, are more prone to develop new intramammary infections (**IMI**) (Zadoks et al., 2001). Recurrence of CM, however, may also be caused by persistent IMI. Following an apparently resolved CM case, the IMI may persist despite resolution of the clinical signs, and subsequent CM flare-up may be observed (Döpfer et al., 1999). Some pathogens are

more likely to cause recurrent CM events after a first CM episode (Bradley and Green, 2001a; Döpfer et al., 1999; Zadoks et al., 2003). For example, high CM recurrence rates were observed following *Escherichia coli* and *Streptococcus uberis* CM (Döpfer et al., 1999; Zadoks et al., 2003). Whether this is due to an increased cow susceptibility to new infection or to IMI persistency between CM cases is unclear. Furthermore, intracellular survival of *Staphylococcus aureus* can lead to subsequent CM episodes (Yancey et al., 1991). In such cases, CM recurrence is, therefore, likely to result mainly from persistence of the pathogen in the udder (Abureema et al., 2014; Swinkels et al., 2013; Wenz et al., 2005; Yancey et al., 1991).

While many studies conducted in various countries have described IRCM and its estimated impacts and risk factors, there are, however, fewer reports on CM recurrence. For instance, it is still unclear whether the hazard of experiencing a 2nd CM case is increased, maintained, or reduced when compared to the baseline CM risk. Similarly, only a few studies have investigated the impact (e.g. milk yield reduction, mortality or culling risk) of subsequent CM cases after a first CM case in the lactation. Finally, although various hypotheses have been proposed, the interplay of the cow, pathogen, and environment factors that leads to disease recurrence is yet unclear. The objective of the current study was, therefore, to synthesize knowledge on risk of additional CM events following a first CM case, on impacts of recurrent CM events, and on risk factors for CM recurrence in dairy cows.

MATERIALS AND METHODS

The selected study design was a scoping review of the literature. Compared to a systematic review that usually focuses on evaluating an intervention, a scoping review addresses a broader topic and aims to identify gaps in the existing literature. Although important differences exist, scoping and systematic reviews share, to a large extent, similar methodologies. Therefore, the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (**PRISMA**) methodology was used as a guideline during the research process and while writing this manuscript (Moher et al., 2009).

Research Questions

Three objectives were pursued (i.e. describing risk of CM recurrence, impacts of recurrent CM events, and risk factors for CM recurrence). These three objectives were, therefore, described separately in the three following research questions:

1. What is the risk of recurrence of CM in a given lactation in dairy cows?
2. What are the impacts of recurrent CM in dairy cows?
3. What are the risk factors that influence CM recurrence in dairy cows?

Literature Search and Inclusion Criteria

Two databases (CAB Abstracts and PubMed) and one search platform (Web of Science) were used to search for English or French original manuscripts on May 7, 2014. To ensure that the information was relevant for contemporary dairy herds, only manuscripts published after 1989 were included. A single search strategy for the three research questions, but specific to each database was designed with the assistance of a librarian. The strategy consisted of Boolean search operators combining medical subject heading (**MeSH**) or thesaurus terms. The search terms described: 1) the population of interest (dairy cows); 2) the outcome (clinical mastitis); and 3) the recurrent aspect of the disease. The complete search strategies can be found in Appendix 1.

All references obtained using the three electronic searches were imported in EndNote X7.1; electronic searches were merged and duplicates were eliminated. Only those references for which at least an abstract was available were further evaluated. To ensure a minimal level of proof and to ensure that the results were relevant for modern commercial dairies, the following criteria were defined for inclusion and exclusion of a manuscript:

- (1) The manuscript is complete, presents original analyses, and describes recurrence of CM, its risk factors, or impacts;
- (2) The research investigates naturally occurring CM (i.e. studies involving experimentally induced CM were excluded);
- (3) The study design is not case report, case series, or an expert opinion;
- (4) The study does not involve tropical breeds (such as buffaloes and Gyr cows); and

(5) The study was conducted in contemporary commercial dairies (i.e. studies conducted on smallholder dairy farms practicing subsistence farming were excluded).

If the information regarding inclusion criteria or results reported was incomplete, the authors of the manuscripts were contacted by email and asked to provide the information needed. The titles and abstracts of all the manuscripts obtained were compiled. Reviewers were blind to the authors, journal, and year of publication. Three reviewers (S.D., H.J., and E-M.L.B.) independently read the abstracts. Each reviewer decided individually on the relevance of the study while taking into account the inclusion criteria. At this stage, reviewers were less strict on the inclusion criteria to avoid eliminating any relevant study. Whenever the three reviewers disagreed on the selection of an abstract, they consulted each other and discussed the relevance of the abstract for deciding on eligibility. Then, if at least two authors decided to keep the abstract, it was selected for the next step. After the preliminary selection of the abstracts, the full text of each selected manuscript was read by three reviewers (S.D., H.J., and E-M.L.B.). Inclusion criteria were then strictly applied to select full texts for inclusion in the review.

The list of references of each included manuscript was then screened and relevant references that were not identified during the initial database search were investigated (i.e. review of abstract and then full text as previously described). Furthermore, manuscripts citing the included manuscripts were identified using Web of Science. Abstracts and then full texts of these manuscripts were reviewed as well. Whenever screening of references, or search for manuscripts citing included manuscripts resulted in the inclusion of an additional study, a new iteration of reference screening and search for citing manuscripts was undertaken until complete depletion. The last search on Web of Science for manuscripts citing the included texts was conducted on October 21st 2014 for all included texts.

Data Abstraction

Two authors analyzed the included manuscripts in parallel and abstracted the following information in an Excel database: study location and period; study design; number of herds, cows, and lactations followed; follow-up duration (i.e. multiple lactations, single but complete lactation, or number of days following a first CM case); and data presented (number of cow-lactation followed, number of cow-lactation with one single CM event, number of cow-lactation with 2 CM

events, number of cow-lactation with > 2 CM events, risk factors for CM recurrence, or impacts of recurrent CM).

Meta-analysis and Quantitative Synthesis

A meta-analysis was conducted to describe risk of CM recurrence. For this analysis, only those manuscripts from which the authors of the review could extract the total number of lactations followed and the number of lactations with ≥ 1 and ≥ 2 CM events were included. Manuscripts in which cows were not followed for their complete lactation were excluded since data for number of lactations with a specific number of CM cases could not be extracted from these manuscripts. Furthermore, manuscripts reporting the needed data, but only for a subset of dairy cows were excluded since including them would have made the computation of a summary measure irrelevant. For instance, two manuscripts (Heringstad et al., 2006; Vazquez et al., 2009) reporting the needed data, but for first lactation cows only, were excluded. Whenever the needed data were reported for a given study in more than one manuscript, only the manuscript presenting results for the largest dataset was included. Data were also extracted for two important study characteristics hypothesized to be a source of heterogeneity between studies: 1) source of data used in each study (i.e., data collected specifically for the study versus use of an existing database such as data from a dairy management software or from a national animal health database); and 2) CM recurrence case definition, with main difference between studies being the minimal number of days (i.e. the lag time) between two CM episodes to consider CM cases as two independent cases (versus one single maintained CM event).

Meta-analysis was performed using Review Manager (RevMan Version 5.3.5, Copenhagen, Denmark: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). To describe risk of CM recurrence, for each study, risk ratio (**RR**) with 95% confidence intervals (**CI**) comparing risk of subsequent CM cases in cows having experienced a case in the current lactation to that of healthy cows was computed. A $RR < 1.0$ could, therefore, be interpreted as a reduced risk of CM following a first CM case, RR of 1.0 as an equal maintained risk, and a $RR > 1.0$ as an increased risk of CM following a first CM case. Equation 1 to 3 illustrates computation of the RR from each study.

$$R_{CM} = \frac{\# \text{ lactations with } \geq 2 \text{ CM episodes}}{\# \text{ lactations with } \geq 1 \text{ CM episode}} \quad \text{Eq. 1}$$

$$R_H = \frac{\# \text{ lactations with } \geq 1 \text{ CM episodes}}{\# \text{ lactations followed}} \quad \text{Eq. 2}$$

$$RR = \frac{R_{CM}}{R_H} \quad \text{Eq. 3}$$

A random effect model was used to compute a summary of effect across studies. Given the range of years and countries covered by the review and the nature of the studies (i.e. mainly observational studies), assuming a single common RR appeared untenable, hence the choice of the more conservative random effect model. The inverse variance method was used to determine the weight of each study when computing the summary effect. Heterogeneity between studies was assessed using the I^2 statistic (Higgins and Green, 2011). Putative sources of heterogeneity (i.e. source of data used and CM recurrence case definition) were investigated using subgroup analyses and univariate meta-regression. Meta-regression was conducted using the SAS 9.4 PROC MIXED procedure (SAS Institute Inc., Cary, NC) as described by Van Houwelingen et al. (2002). Influence of each study was investigated by deleting each study from the meta-analysis and determining the change in the overall and subgroup summaries of effect as proposed by O'Connor et al. (2014).

All studies included in the quantitative synthesis were observational studies aiming at describing CM in general or investigating CM risk factors or consequences. Furthermore, in most manuscripts, the data required for the quantitative synthesis were presented as descriptive materials and, in many cases, CM recurrence was not the scope of the included manuscript. As compared to intervention studies, the risk of publication bias (e.g. under-reporting of studies showing no effect), therefore, appears to be very low and was not assessed.

RESULTS AND DISCUSSION

A total of 1,465 abstracts were retrieved from CAB Abstracts (559 abstracts), Web of Science (557 abstracts), and Pubmed (349 abstracts). After removal of duplicates, there were 782 unique abstracts. Among these, 45 met the selection criteria for inclusion in the scoping review.

Then, 118 and 766 additional manuscripts were identified by reference screening and searching for manuscripts that cited retained manuscripts, respectively. A total of 12 additional manuscripts were included, and therefore 57 manuscripts were selected according to the inclusion and exclusion criteria (Figure 1). Description of CM recurrence, its risk factors, and impacts were studied and reported in 33, 37, and 19 manuscripts, respectively (Table 1; Figure 2). A list of all the abstracts and manuscripts evaluated during the selection process is available as supplemental material (Appendix 2). A flow chart describing flow of information through the different phases of the systematic review is presented in Figure 1.

During full texts reviewing process, in one of the selected manuscripts (Friedman et al., 2004) we observed important contradictions between text and tables regarding the results of interest for the current review; since exact information could not be confirmed after multiple attempts to contact authors, this manuscript was excluded. For eight manuscripts (Gasqui et al., 2003; Heringstad et al., 2006; Moussavi et al., 2012; Oliveira et al., 2013; Sviland and Waage, 2002; Vaarst and Enevoldsen, 1997; Wolf et al., 2010; Wolfová et al., 2006), ancillary information regarding CM description (e.g. number of cow-lactation or cow-days followed) were missing. Authors of the eight manuscripts were contacted and asked to provide the needed information; these information were obtained for three manuscripts (Gasqui et al., 2003; Heringstad et al., 2006; Sviland and Waage, 2002), were not available for one manuscript (Oliveira et al., 2013), and an answer from the authors could not be obtained for four manuscripts (Moussavi et al., 2012; Vaarst et al., 2002; Wolf et al., 2010; Wolfová et al., 2006).

Abstracts and manuscripts in Persian (n=1), Portuguese (n=1), Dutch (n=1), Hungarian (n=1), Finnish (n=1), German (n=2), Italian (n=1), and Chinese (n=1) were excluded due to language restrictions. Among these, four would have been selected based on abstract review. For these, two full texts were in German (Tenhagen et al., 1999; Zoche-Golob and Spilke, 2012), one was in Persian (Mahzoniae et al., 2006), and one was in Italian (Colombo et al., 2010). These four possibly relevant manuscripts were, therefore, excluded from the current study.

Risk of Clinical Mastitis Recurrence

Meta-analysis Results. Among the 57 manuscripts selected in this review, nine manuscripts presented sufficient data (i.e. number of lactations followed, number of lactations with ≥ 1 CM event, number of lactations with ≥ 2 CM events, minimal lag time between CM events

considered in CM definition, and data source used) to be included in the meta-analysis (Table 2 and Table 3). In four studies (Monti and de Jong, 2005; Pérez-Cabal et al., 2009; Rajala and Gröhn, 1997; Sviland and Waage, 2002), CM data were obtained from existing databases all other studies used prospective CM data collection. Regarding the minimal lag time between CM episodes to consider them as independent episodes, three studies (Gasqui et al., 2003; Moussavi et al., 2012; Pérez-Cabal et al., 2009) used only a minimum of one day between CM episodes in their case definition. Minimal number of days between CM events used in the other studies ranged from 5 d (Wolf et al., 2010) to 21 d (Rajala and Gröhn, 1997). Aside from minimal number of days between CM cases, in most studies the description of the CM definition used was relatively limited. Most often, CM was simply defined as abnormal milk, with or without local signs of inflammation or systemic signs. Whether abnormal milk had to be observed beyond the first stripes of milk was never mentioned. Moreover, observation of CM was conducted by farm personal in some studies and by research personal in others. Finally, in some studies, CM recurrence would be defined as re-occurrence of CM in the same quarter, while in others it would be defined as re-occurrence of CM in the same cow (but possibly a different quarter). The number of CM events reported in each study is, therefore, likely to be influenced by all these study features. Definition of CM recurrence used in each study is presented in Table 2.

Number of lactations followed, number of lactations with ≥ 1 and ≥ 2 CM cases, CM risks, and RR point estimates are presented for each study in Table 3. Risk ratio ranging between 1.2 and 2.1 were reported in the three studies using CM definition requiring only 24 h between cases (Table 3 and Figure 3). Risk ratio ranging between 0.83 and 1.2 were reported in the six studies with CM definition requiring ≥ 5 d between CM cases. In this later subgroup, two studies observed a decreased CM risk following a first CM event, three observed a maintained risk and one observed an increased risk (Figure 4).

Important heterogeneity between studies was observed. Results from the univariate meta-regression indicated that differences in source of CM data used (i.e., data collected specifically for the study versus use of an existing database) explained only 2.5% of the between study RR variance. When using an existing database the RR was multiplied by 0.95, indicating a numerically, but not statistically significant, lower RR in studies using such a data collection process. Vaarst et al. (2002) indeed reported before that existing national databases are often

incomplete with regards to number of CM cases. For instance, cows experiencing multiple CM cases in a given lactation will sometimes have only the first case recorded in such databases, since dairy producers do not readily see the benefit of further reporting subsequent cases. We could hypothesize the same to be true with the dairy herd management databases commonly used by dairy producers. Conversely, we could hypothesize that prospective studies explicitly investigating CM are more likely to yield a more complete recording of CM cases. The lower RR observed in the current review in studies using existing databases as source of data could, therefore, result from a bias associated with this study design. The fact that this study characteristic explained only 2.5% of the between studies variance, however, indicates that the impact of this later bias is possibly negligible.

When regressing the summary effect on the number of days between two CM episodes (categorized as: studies requiring only 24 hours between CM cases versus studies requiring at least 5 d between CM episodes) a substantial proportion (62%) of the between study RR variance could be explained. When using a CM case definition requiring at least 5 d between CM cases, RR was multiplied by 0.84, indicating lower RR in studies using such case definition, as would be expected (i.e. a number of reported CM cases would then be considered as continuation of a preceding case). Although a substantial number of studies have investigated CM, there is currently no consensus on the minimal number of days between two CM episodes that should be used to define and incident CM case. In 1997, the international dairy federation proposed a lag time of 8 d, without any biological explanations, for differencing a continuing CM case from a new episode (International Dairy Federation, 1997). In the current review, various lag time categorizations were evaluated in the univariate meta-regression. When categorizing studies by minimum lag time using thresholds of 8, 9, 10, 14, or 21 d, between studies variance explained always remained < 10%, indicating that the main heterogeneity between studies resided from comparing studies considering only 24 h between two CM cases with studies requiring at least 5 d between episodes. Above a threshold of 5 d between two CM cases, the exact threshold used appears to have little impact on RR estimation.

To account for the important heterogeneity due to CM case definition, separate summary effects were computed for studies considering only 24 h between two CM cases and for studies considering at least 5 d between CM cases (Table 3; Figure 3 and Figure 4). For studies considering

only a 24 h lag time between two CM events, cows that already experienced a CM case in the current lactation had a 1.5 times higher CM risk than healthy cows (RR: 1.5; 95% CI: 1.2, 2.0). For studies requiring ≥ 5 d between CM events to consider a CM event as a new case, a similar maintained CM risk was observed after the first CM case (RR: 0.99; 95% CI: 0.86, 1.1). Although a consensual definition of CM is not currently available, we would suggest to interpret with great caution the summary effect for studies considering only 24 h between cases. A substantial proportion of the apparently new cases occurring in a same quarter within 24 h of a previous CM case should possibly be considered a continuation of the initial case. Including these three studies that used only a minimum of one day between CM events to compute an overall summary effect, however, had little impact on conclusions regarding change in CM risk following a first CM case; apparently this risk is neither reduced nor increased after a first case, it is simply maintained (i.e. RR close to 1.0 and 95% CI including the null value).

At first glance, meta-analysis' results seem to suggest that cows do not develop short-term immunity against CM. We could hypothesize, however, that some cows are intrinsically more susceptible to CM than others (because of genetics, milk production, conformation, etc.). Then, we would expect these susceptible cows to be over-represented compared to the general population of cows in the denominator in Equation 1. The greater proportion of susceptible cows in the population used to estimate R_{CM} in Equation 1 should then, theoretically, yield a $RR > 1.0$. Observing a RR close to 1.0 could, therefore, be the result of a competition between following a population of cows that is intrinsically more susceptible to CM and establishment of a certain level of immunity toward CM that would better protect these susceptible cows against subsequent CM cases. The maintained risk of CM following a first CM case is likely the result of the interplay between development of immunity and shift in population's susceptibility.

Finally, little differences were observed when excluding studies one at the time to evaluate their influence on the overall or subgroups summary measures of effect. Regarding the overall summary effect, removing a given study yielded RR between 1.0 and 1.1. Removing either the Rajala and Gröhn (1997) or the Wolf et al. (2010) studies, however, yielded 95% CI not including the null value. Regarding subgroups summary effect, removing studies one at the time yielded RR ranging between 1.4 and 1.7 and between 0.92 and 1.0 for the 24 h only and ≥ 5 d between CM subgroups, respectively. When removing the Cha et al. (2013) study from the ≥ 5 d between CM

subgroup summary effect, a significant reduced CM risk following a first CM case was then observed for that subgroup. When removing the Pérez-Cabal et al. (2009) study from the 24 hours only between CM subgroup summary effect, a maintained similar CM risk following a first CM case value was then observed for that subgroup.

Other Reports. Beyond the data that could be compiled in the meta-analysis, many of the selected manuscripts also described risk of CM recurrence in various manners. Schukken et al. (2010) and Hertl et al. (2014) reported that the hazard of a cow to have CM increased with CM event number. Others reported that cows that experienced CM recently were 2.8 times more likely to have a CM event compared with CM-free cows (Berry and Meaney, 2005; Steeneveld et al., 2008). Hammer et al. (2012), however, did not observed an increased risk of CM for cows that already experienced a CM during the first 30 DIM or between 30 and 90 DIM. Finally, Vaarst and Enevoldsen (1997) did not reported if risk increases or not following an initial CM event, but they were able to report a cumulative CM recurrence risk of 0.32 (95% CI: 0.27-0.37) in their study. This CM recurrence risk would be considered relatively high compared to those of studies included in the meta-analysis of the current review (see the CM risk column for cows with history of CM in Table 3).

Impact of Clinical Mastitis Recurrence

Discarded Milk. The impact of repeated CM cases on discarded milk was investigated in a few of the selected studies (Bar et al., 2008b; Bartlett et al., 1991; Pérez-Cabal et al., 2009; Van Eenennaam et al., 1995; Vazquez et al., 2009). Estimates of discarded milk in the 60 days following the first CM and subsequent case of 266 and 220 kg, respectively, were reported by Bartlett et al. (1991). In another study, discarded economic milk losses in a given lactation were US \$116, 109, and 112 following the first, second, and third CM episodes, respectively (Pérez-Cabal et al., 2009). In both studies, amount of discarded milk were relatively similar following first and recurrent CM events. These results suggest that recurrent CM events are possibly of similar duration as initial CM event, and/or are treated in a similar way by dairy producers, thus leading to same amount of milk discarded.

Mortality. The impact of recurrent cases of CM on mortality risk was investigated in numerous studies (Bar et al., 2008a; Bar et al., 2008b; Cha et al., 2013; Hertl et al., 2011). In general, both occurrence of a first or of a recurrent CM case led to higher mortality risk (Cha et

al., 2013). Moreover, some reported that the mortality risk in the month when CM was diagnosed was 6, 23, and 28 times greater than that of healthy cows following the first, second and third CM events, respectively (Bar et al., 2008a). Thus, recurrent CM cases apparently are a toll on the cow's ability to survive. Similarly, Hertl et al. (2011) and Cha et al. (2013) reported an increased mortality risk in cows suffering from a second CM case caused by Gram-negative pathogens. However, CM caused by some pathogens such as *Streptococcus* spp. (a Gram-positive bacteria) had a protective effect on the subsequent mortality risk (Cha et al., 2013).

Milk Yield. Milk yield reduction following CM is one of the main economic loss components. Milk yield reduction following CM is influenced by the cow's age, breed, udder morphology, milk production before a CM event, whether preceding CM were observed during the same or previous lactation, degree of inflammation, pathogen involved, CM duration, treatment, feeding, and season (Petrovski et al., 2006). It is generally accepted that recurrent CM in the same or in previous lactation has an impact on milk yield and milk production persistency (Appuhamy et al., 2007; Bar et al., 2007; Fadlelmula et al., 2009; Hertl et al., 2014; Houben et al., 1993; Moussavi et al., 2012; Pérez-Cabal et al., 2009; Schukken et al., 2009; Vazquez et al., 2009; Wilson et al., 2004; Wolf et al., 2010). More specifically, Bar et al. (2007) reported, in multiparous cows, milk yield reduction of 141 and 119 kg in the first 2 months after the second and third CM episodes, respectively. Furthermore, another study reported that primiparous cows with recurrent CM produced 12.5% less milk than those with only one CM case (Moussavi et al., 2012). Others reported milk yield reduction following the first, second, and third cases varying from 47 to 166 kg, 54 to 96 kg, and 11 to 324 kg, respectively (Houben et al., 1994; Pérez-Cabal et al., 2009).

In the study by Schukken et al. (2009), milk yield reduction varied as a function of the causal organism, irrespectively of number of CM episodes. For instance, Gram-negative infections caused greater milk yield reduction than infections caused by other organisms. Although the highest milk yield reduction was observed in the first case of Gram-negative CM infections, in Gram-positive CM cases, the larger milk yield reduction were those of the third case (Schukken et al., 2009). Clinical mastitis-affected cows had milk yield reduction of 93 to 193 kg for recurrent Gram-positive CM (compared to 128 kg for first case), and of 276 to 295 kg for recurrent Gram-negative CM (compared to 304 kg following a first Gram-negative CM case) (Schukken et al., 2009).

In most instances, milk yield reduction was estimated by comparing milk production of cows affected with recurrent CM events with cows not affected by recurrent event. It should be noted, though, that high producing cows are more at risk of CM and of recurrent CM events. Therefore, comparing the production level of a cow with CM or recurrent CM with that of healthy herd mates may not fully capture the milk yield reduction following these CM events. For a more accurate assessment, the milk production of a CM-diseased cow should be compared with her estimated potential, based on her milk production before the CM event. Nevertheless, it is clear that milk yield reduction following recurrent CM events lead to substantial milk yield reduction and that this reduction is possibly comparable to that of first CM cases.

Culling. Culling losses due to first and subsequent CM cases has a substantial impact on dairy farms profitability. Having one or multiple CM tends to increase the risk of culling (Moussavi et al., 2012). Many cow-related factors such as age, milk yield, stage of lactation, reproductive performance, and health status are, however, considered by producers to determine whether a cow should be culled (Petrovski et al., 2006).

Results from the selected studies showed that the risk of culling increased with the number of CM cases (Pinzón-Sánchez and Ruegg, 2011; Sæbø, 2004). A higher proportion of cows that experienced only one CM case (92%) remained in the herd compared to those with recurrent CM cases (76%) during a same lactation (Pinzón-Sánchez and Ruegg, 2011). The odds of culling a cow after a third CM event were four times higher than those of a CM-free cow (Bar et al., 2008a). In the North East USA study, they initially observed that all CM cases during lactation increased the culling risk, regardless of number of cases and pathogen type (Hertl et al., 2011). Later on, this group of researchers were able to underline that the type of pathogen that caused the CM also influences the culling risk. For example, Cha et al. (2013) reported that the culling risk in primiparous and multiparous cows increased after multiple cases of *Klebsiella* CM. Results from the current review strongly support, as expected, that CM recurrence does increase culling risk.

Milk Quality. Although milk quality reduction is an important factor when calculating the economic impact of CM, only one manuscript investigated the changes in milk quality following recurrent CM events. The synthesis of the main milk components (protein, fat and lactose) diminishes following a CM event. Furthermore, due to inflammatory reaction, the concentration of blood serum components increases (Beck et al., 1992; DeGraves and Fetrow, 1993; Hortet and

Seegers, 1998). These changes can lead to inferior milk quality (Trajkovski et al., 1997) and milk yield (Allore and Erb, 1998).

Although the effect of a first or subsequent CM event on fat yield was most often not significant during the month of the event, experiencing multiple CM cases in a given lactation has a long-term cumulative effect on fat yield in that lactation. Houben et al. (1994) reported that, in multiparous cows with CM, lactational fat and protein yields were respectively decreased by 6.9 and 4.5 kg after the first CM case, by 12 and 1.5 kg after the second, and by 7.9 and 11 kg after the third or subsequent CM cases. In many countries, milk payment system is based on protein and fat yield, therefore, reduced quantities of protein or fat can be directly translated in economic losses for dairy producers. With results from a single study being available, however, we can hardly conclude on the impact of recurrent CM cases on milk composition.

Other Impacts of Clinical Mastitis Recurrence. Other CM recurrence impacts observed in a few of the manuscripts selected for this study included: increased veterinary fees (Pérez-Cabal et al., 2009; Vazquez et al., 2009), increased use of drugs (Bar et al., 2008b; Pérez-Cabal et al., 2009; Vazquez et al., 2009), extra labor (Pérez-Cabal et al., 2009; Vazquez et al., 2009), increased number of services per conception, lower length of productive life (Moussavi et al., 2012), and decreased number of days to peak milk production (Appuhamy et al., 2007).

Clinical Mastitis Recurrence Risk Factors

Parity. Parity has a clear effect on the number of CM events and on CM recurrence risk with higher parity cows having an increased risk of experiencing repeated CM cases (Monti and de Jong, 2005; Swinkels et al., 2013; Wolf et al., 2010). More specifically, Pinzón-Sánchez and Ruegg (2011) reported that a cow with ≥ 3 lactations was 15 times more likely to experience recurrent CM events compared with a primiparous cow. Similarly, Hertl et al. (2011) observed that a larger proportion of multipara cows, compared to primipara cows, experienced a second (11% vs. 3.7%) or third CM events (4.4% vs. 1.1%). In the study by Wolf et al. (2010), 19, 27, 36, and 39% of first, second, third, and \geq fourth parity cows, respectively, experienced ≥ 2 CM cases in a given lactation.

Parity was found to be a risk factor for new IMI in general, suggesting that the cow's intramammary and anatomical (e.g. teat sphincter patency) defense mechanisms may deteriorate

with age (Dingwell et al., 2004; Green et al., 2002; Zadoks et al., 2001). These substandard defense mechanisms may explain the higher incidence of CM and of recurrent CM in older cows. Results from the current review support the positive relationship between parity and risk of CM recurrence.

Lactation Stage. Although lactation stage was not significantly associated with days until the next CM event in one study (Gasqui et al., 2003), Pinzón-Sánchez and Ruegg (2011) reported that cows that experienced recurrent CM within 60 d of preceding event had a first CM event earlier in their lactation compared to those who did not experienced recurrent CM. Changes in immune functions as well as non-specific host defense mechanisms may be cause of the high incidence rate of CM in early lactation. Results from our review, however, could not confirmed whether CM recurrence risk increases when first CM occurred early during the lactation. More research would be needed to confirm the observation made by Pinzón-Sánchez and Ruegg (2011).

Genetics. Using the best over the worst sire regarding CM and SCS could decrease the number of CM events per lactation in daughters (Pérez-Cabal et al., 2009; Rodrigues-Motta et al., 2007; Wolf et al., 2010). Nash et al. (2000) reported estimates of heritability for the total number of CM cases during first and second lactation of 42 and 15%, respectively. Selection for longer productive life, stronger udder attachment, shallower udders, or deeper udder cleft may also reduce the number of CM events per lactation (Nash et al., 2000).

Production Level. High milk production was observed as a risk factor in the development of CM and recurrent CM cases by many (Bar et al., 2007; Lescourret et al., 1995; Moussavi et al., 2012). A positive relationship between milk production potential and number of CM episodes was also reported by Lescourret et al. (1995). However, milk production previous to initial case was not associated with CM recurrence risk in one study (Pinzón-Sánchez and Ruegg, 2011). Results from the scientific literature rather suggest that high producing dairy cattle are more inclined to have CM recurrence.

Severity of Preceding Clinical Mastitis Case. In numerous studies, CM recurrence was not associated with the severity of the initial CM case (Oliveira et al., 2013; Pinzón-Sánchez and Ruegg, 2011; Swinkels et al., 2013). Bradley and Green (2001a), however, reported that first *E. coli* CM cases were less likely to be mild compared to recurrent CM cases. Despite this later finding, we can possibly safely conclude that severity of preceding case is not associated with subsequent CM recurrence risk.

Species Involved in a Preceding Clinical Mastitis Case. Pathogen species involved in preceding CM was identified as a risk factor for CM recurrence in several studies (Abureema et al., 2014; Bradley and Green, 2001b; Hertl et al., 2014; Lago et al., 2011b; Oliveira et al., 2013; Schukken et al., 2009; Swinkels et al., 2013; Wenz et al., 2005). Bar et al. (2008a) and Bradley and Green (2001b) found that about half of repeated CM cases were caused by the same pathogen species identified in the preceding case. In one study, the CM recurrence cumulative incidence within the 90-d follow-up period was higher in cows that experienced Gram-negative CM (31%) compared to Gram-positive CM (21%) (Oliveira et al., 2013). However, Hoe and Ruegg (2005) reported that recurrent CM rate 30 d after initial CM case was not different between CM cases caused by Gram-positive and Gram-negative pathogens. Wenz et al. (2005) found that CM-diseased cows with mixed (both Gram-negative and Gram-positive) infection were 8.9 times more likely to have CM recurrence from 15 to 90 d after the initial CM case than cows suffering from a Gram-positive infection. Lam et al. (1996) and Swinkels et al. (2013) reported that *S. aureus* and *S. uberis* recurrent CM events were observed more frequently than *E. coli* recurrent CM events. However, Döpfer et al. (1999) documented that the same *E. coli* genotype was identified in 86% of *E. coli* CM recurrence cases.

With the current review, we can conclude that the pathogen initially involved in the first CM case is an important determinant of the subsequent CM recurrence risk. It is not clear, however, which pathogen species or group is more likely to lead to recurrent event. The persistence of the IMI following initial CM case is possibly an important causal component for subsequent CM recurrence.

Bacteriological Cure Following a Preceding Case. The estimated probability of CM recurrence in primiparous cows were, respectively, 2 and 25% for CM cases that resulted in bacteriological cure or not (Pinzón-Sánchez et al., 2011). Similarly, for multiparous cows, the estimated CM recurrence probability were, respectively, 12 and 35% for CM cases that resulted in bacteriological cure or not (Pinzón-Sánchez et al., 2011). Cows with bacteriological cure were, therefore, eight times less likely to have a CM recurrence than those that did not experience a bacteriological cure (Pinzón-Sánchez and Ruegg, 2011). These results, however, could not be confirmed by any of the other selected manuscripts.

Treatment. In one study, the proportion of antimicrobial-treated cows that had a subsequent CM case involving the originally affected quarter during the CM period (60 days after the initial CM case) was significantly lower than that of cows receiving only supportive treatment (29 versus 46%) (Morin et al., 1998). On the other hand, Lago et al. (2011b) reported that there were no differences in the risk of CM recurrence or in time to CM recurrence between cows immediately treated with a cephapirin sodium intramammary treatment at CM diagnosis and cows submitted to an on-farm culture-based treatment strategy where treatment is usually delayed by 24 h. Moreover, in another study the treatment strategy (treatment with different antimicrobials) used were not significantly associated with CM recurrence risk between 15 to 90 d after the initial CM case (Wenz et al., 2005). However, a more aggressive and extended treatment was found to be helpful in preventing CM recurrence (Swinkels et al., 2013). Furthermore, a tendency for a lower risk of CM recurrence (1.3 times lower risk) was reported for every additional day of treatment by Pinzón-Sánchez and Ruegg (2011). Although there are many contradictory results on treatment procedure as a risk factor for CM recurrence, it seems that treatment strategy is an important determinant of CM recurrence and that extended treatment is possibly useful for avoiding recurrent episodes of CM. Currently, however, there are no homologated extended treatment for treating CM in the US or Canada.

Clinical Mastitis Events in the Previous Lactation. In many studies, the presence of a CM event in the previous lactation was found to be a risk factor for CM recurrence in the subsequent lactation (Berry and Meaney, 2005; Calavas et al., 1996; Firat, 1993; Houben et al., 1993; Kuzma and Malinowski, 2001; Pantoja et al., 2009; Peeler et al., 2002; Pinedo et al., 2012; Whist and Østerås, 2007). Clinical mastitis events in previous lactation increased the risk of CM in subsequent lactation by a factor of 1.5 to 3.8 (Berry and Meaney, 2005; Calavas et al., 1996; Firat, 1993; Gasqui et al., 2003; Houben et al., 1993; Pinedo et al., 2012; Whist and Østerås, 2007). Pantoja et al. (2009) reported that CM events in the last 60 d of the previous lactation were significantly associated with higher odds of CM events during the first 60 d post-calving (OR= 4.1). In another study, the cumulative CM incidence risk during current lactation for cows that had CM in the previous lactation was reported to be higher (59%) compared to cows not experiencing CM in the previous lactation (37%) and to heifers (36%) (Kuzma and Malinowski, 2001).

CONCLUSIONS

Results from our meta-analysis suggest that cows are at the very least equally at risk of CM after a first case. Clinical mastitis case definition, however, substantially affected the computed RR describing CM recurrence risk. The recurrent CM definition was different among studies and ranged from one to 30 days. It seems that a specific recurrent CM definition is needed for new studies on CM recurrence. Therefore, the results of studies would be more comparable. The current study identified parity, pathogen species involved in preceding CM, and lactation stage as important risk factors associated with CM recurrence. Furthermore, the most important identified impacts of recurrent CM were milk yield reduction, and increased risk of culling and mortality.

ACKNOWLEDGEMENTS

This project was supported by a contribution from the Dairy Research Cluster initiative (Dairy Farmers of Canada [Ottawa, ON, Canada], Agriculture and Agri-Food Canada [Ottawa, ON, Canada], and the Canadian Dairy Commission [Ottawa, ON, Canada]) through the Canadian Bovine Mastitis and Milk Quality Research Network (St-Hyacinthe, QC, Canada). Project was also supported by the senior author (SD) Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada Discovery Grant. First author (H.J.) was supported by a Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada – Collaborative Research and Training Experience in milk quality scholarship.

REFERENCES

- Abureema, S., P. Smooker, J. Malmo, and M. Deighton. 2014. Molecular epidemiology of recurrent clinical mastitis due to *Streptococcus uberis*: evidence of both an environmental source and recurring infection with the same strain. *J. Dairy Sci.*:285-290.
- Allore, H. G. and H. N. Erb. 1998. Partial budget of the discounted annual benefit of mastitis control strategies. *J. Dairy Sci.*:2280-2292.
- Appuhamy, J. A. D. R. N., B. G. Cassell, C. D. Dechow, and J. B. Cole. 2007. Phenotypic relationships of common health disorders in dairy cows to lactation persistency estimated from daily milk weights. *J. Dairy Sci.*:4424-4434.
- Bar, D., Y. T. Gröhn, G. Bennett, R. N. Gonzalez, J. A. Hertl, H. F. Schulte, L. W. Tauer, F. L. Welcome, and Y. H. Schukken. 2007. Effect of repeated episodes of generic clinical mastitis on milk yield in dairy cows. *J. Dairy Sci.*:4643-4653.
- Bar, D., Y. T. Gröhn, G. Bennett, R. N. González, J. A. Hertl, H. F. Schulte, L. W. Tauer, F. L. Welcome, and Y. H. Schukken. 2008a. Effects of repeated episodes of generic clinical mastitis on mortality and culling in dairy cows. *J. Dairy Sci.*:2196-2204.
- Bar, D., L. W. Tauer, G. Bennett, R. N. Gonzalez, J. A. Hertl, Y. H. Schukken, H. F. Schulte, F. L. Welcome, and Y. T. Gröhn. 2008b. The cost of generic clinical mastitis in dairy cows as estimated by using dynamic programming. *J. Dairy Sci.*:2205-2214.
- Barbano, D. M., Y. Ma, and M. V. Santos. 2006. Influence of raw milk quality on fluid milk shelf life. *J. Dairy Sci.*:E15-E19.
- Bartlett, P. C., J. Van Wijk, D. J. Wilson, C. D. Green, G. Y. Miller, G. A. Majewski, and L. E. Heider. 1991. Temporal patterns of lost milk production following clinical mastitis in a large Michigan Holstein herd. *J. Dairy Sci.*:1561-1572.

- Beck, H. S., W. S. Wise, and F. H. Dodd. 1992. Cost benefit analysis of bovine mastitis in the UK. *J. Dairy Res.*:449-460.
- Berry, D. P. and W. J. Meaney. 2005. Cow factors affecting the risk of clinical mastitis. *Irish J. Agr. Food Res.*:147-156.
- Bigras-Poulin, M., A. H. Meek, S. W. Martin, and I. McMillan. 1990. Health problems in selected Ontario Holstein cows: frequency of occurrences, time to first diagnosis and associations. *Prev. Vet. Med.*:79-89.
- Bradley, A. J. and M. J. Green. 2001a. Adaptation of *Escherichia coli* to the bovine mammary gland. *J. Clin. Microbiol.*:1845-1849.
- Bradley, A. J. and M. J. Green. 2001b. Aetiology of clinical mastitis in six Somerset dairy herds. *Vet. Rec.*:683-686.
- Calavas, D., B. Faye, F. Bugnard, C. Ducrot, and F. Raymond. 1996. Analysis of associations among diseases in French dairy cows in two consecutive lactations. *Prev. Vet. Med.*:43-55.
- Cha, E., D. Bar, J. A. Hertl, L. W. Tauer, G. Bennett, R. N. González, Y. H. Schukken, F. L. Welcome, and Y. T. Gröhn. 2011. The cost and management of different types of clinical mastitis in dairy cows estimated by dynamic programming. *J. Dairy Sci.*:4476-4487.
- Cha, E., J. A. Hertl, Y. H. Schukken, L. W. Tauer, F. L. Welcome, and Y. T. Gröhn. 2013. The effect of repeated episodes of bacteria-specific clinical mastitis on mortality and culling in Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.*:4993-5007.
- Colombo, M., F. Sicilia, and V. Bronzo. 2010. Cost of clinical mastitis in Italian herds. *Large Anim. Rev.*:93-95.

- DeGraves, F. J. and J. Fetrow. 1993. Economics of mastitis and mastitis control. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*:421-434.
- Dingwell, R. T., K. E. Leslie, Y. H. Schukken, J. M. Sargeant, L. L. Timms, T. F. Duffield, G. P. Keefe, D. F. Kelton, K. D. Lissemore, and J. Conklin. 2004. Association of cow and quarter-level factors at drying-off with new intramammary infections during the dry period. *Prev. Vet. Med.*:75-89.
- Döpfer, D., H. W. Barkema, T. J. G. M. Lam, Y. H. Schukken, and W. Gaastra. 1999. Recurrent clinical mastitis caused by *Escherichia coli* in dairy cows. *J. Dairy Sci.*:80-85.
- Elbers, A. R. W., J. D. Miltenburg, D. De Lange, A. P. P. Crauwels, H. W. Barkema, and Y. H. Schukken. 1998. Risk factors for clinical mastitis in a random sample of dairy herds from the southern part of The Netherlands. *J. Dairy Sci.*:420-426.
- Elghafghuf, A., S. Dufour, K. Reyher, I. Dohoo, and H. Stryhn. 2014. Survival analysis of clinical mastitis data using a nested frailty Cox model fit as a mixed-effects Poisson model. *Prev. Vet. Med.*:456-468.
- Esslemont, R. J. and M. A. Kossaibati. 1996. Incidence of production diseases and other health problems in a group of dairy herds in England. *Vet. Rec.*:486-490.
- Fadlelmula, A., A. M. Al Dughaym, G. E. Mohamed, M. K. Al Deib, and A. J. Al Zubaidy. 2009. Bovine mastitis: epidemiological, clinical and etiological study in a Saudi Arabian large dairy farm. *Bulg. J. Vet. Med.*:199-206.
- Firat, M. Z. 1993. Susceptibility of clinical mastitis in successive lactations. *Livest. Prod. Sci.*:175-180.
- Friedman, S., E. Shoshani, and E. Ezra. 2004. Economical losses from clinical mastitis in 4 dairy herds in Israel. *Isr. J. Vet. Med.*:16-19.

- Gasqui, P., J. B. Coulon, and O. Pons. 2003. An individual modelling tool for within and between lactation consecutive cases of clinical mastitis in the dairy cow: an approach based on a survival model. *Vet. Res.*:85-104.
- Green, M. J., L. E. Green, G. F. Medley, Y. H. Schukken, and A. J. Bradley. 2002. Influence of dry period bacterial intramammary infection on clinical mastitis in dairy cows. *J. Dairy Sci.*:2589-2599.
- Gröhn, Y. T., D. J. Wilson, R. N. González, J. A. Hertl, H. Schulte, G. Bennett, and Y. H. Schukken. 2004. Effect of pathogen-specific clinical mastitis on milk yield in dairy cows. *J. Dairy Sci.*:3358-3374.
- Halasa, T., K. Huijps, O. Østerås, and H. Hogeveen. 2007. Economic effects of bovine mastitis and mastitis management: A review. *Vet. Quart.*:18-31.
- Hammer, J. F., J. M. Morton, and K. L. Kerrisk. 2012. Quarter-milking-, quarter-, udder-and lactation-level risk factors and indicators for clinical mastitis during lactation in pasture-fed dairy cows managed in an automatic milking system. *Aust. Vet. J.*:167-174.
- Heikkilä, A.-M., J. I. Nousiainen, and S. Pyörälä. 2012. Costs of clinical mastitis with special reference to premature culling. *J. Dairy Sci.*:139-150.
- Heringstad, B., Y. M. Chang, I. M. Andersen-Ranberg, and D. Gianola. 2006. Genetic analysis of number of mastitis cases and number of services to conception using a censored threshold model. *J. Dairy Sci.*:4042-4048.
- Hertl, J. A., Y. H. Schukken, D. Bar, G. J. Bennett, R. N. González, B. J. Rauch, F. L. Welcome, L. W. Tauer, and Y. T. Gröhn. 2011. The effect of recurrent episodes of clinical mastitis caused by Gram-positive and Gram-negative bacteria and other organisms on mortality and culling in Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.*:4863-4877.

- Hertl, J. A., Y. H. Schukken, F. L. Welcome, L. W. Tauer, and Y. T. Gröhn. 2014. Pathogen-specific effects on milk yield in repeated clinical mastitis episodes in Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.*:1465-1480.
- Higgins, J. P. and S. Green. 2011. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*. Wiley Online Library.
- Hill, A. E., A. L. Green, B. A. Wagner, and D. A. Dargatz. 2009. Relationship between herd size and annual prevalence of and primary antimicrobial treatments for common diseases on dairy operations in the United States. *Prev. Vet. Med.*:264-277.
- Hoe, F. G. H. and P. L. Ruegg. 2005. Relationship between antimicrobial susceptibility of clinical mastitis pathogens and treatment outcome in cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*:1461-1468.
- Hortet, P. and H. Seegers. 1998. Loss in milk yield and related composition changes resulting from clinical mastitis in dairy cows. *Prev. Vet. Med.*:1-20.
- Houben, E. H. P., A. A. Dijkhuizen, J. A. M. Van Arendonk, and R. B. M. Huirne. 1993. Short- and long-term production losses and repeatability of clinical mastitis in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*:2561-2578.
- Houben, E. H. P., R. B. M. Huirne, A. A. Dijkhuizen, and A. R. Kristensen. 1994. Optimal replacement of mastitic cows determined by a hierarchic Markov process. *J. Dairy Sci.*:2975-2993.
- International Dairy Federation. 1997. Recommendations for presentation of mastitis-related data: guidelines for evaluation of the milking process. *IDF Bulletin* 321.
- Kuzma, K. and E. Malinowski. 2001. Some factors affecting mastitis occurrence rate in cows. *Bull. Vet. Inst. Pulawy*:297-305.

- Lago, A., S. M. Godden, R. Bey, P. L. Ruegg, and K. Leslie. 2011a. The selective treatment of clinical mastitis based on on-farm culture results: I. Effects on antibiotic use, milk withholding time, and short-term clinical and bacteriological outcomes. *J. Dairy Sci.*:4441-4456.
- Lago, A., S. M. Godden, R. Bey, P. L. Ruegg, and K. Leslie. 2011b. The selective treatment of clinical mastitis based on on-farm culture results: II. Effects on lactation performance, including clinical mastitis recurrence, somatic cell count, milk production, and cow survival. *J. Dairy Sci.*:4457-4467.
- Lam, T. J. G. M., L. J. Lipman, Y. H. Schukken, W. Gaastra, and A. Brand. 1996. Epidemiological characteristics of bovine clinical mastitis caused by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* studied by DNA fingerprinting. *Am. J. Vet. Res.*:39-42.
- Lescourret, F., J. B. Coulon, and B. Faye. 1995. Predictive model of mastitis occurrence in the dairy cow. *J. Dairy Sci.*:2167-2177.
- Mahzoniae, M. R., T. Zahraei-Salehi, E. Karimi, N. Shams, and H. Estaki. 2006. Comparative efficacy of addermint (*Mentha spicata*), phenylbutazone and Dam Cream in cattle acute mastitis. [Persian]. *J. Med. Plants*:15-22.
- McDougall, S., D. G. Arthur, M. A. Bryan, J. J. Vermunt, and A. M. Weir. 2007. Clinical and bacteriological response to treatment of clinical mastitis with one of three intramammary antibiotics. *New Zeal. Vet. J.*:161-170.
- Moher, D., A. Liberati, J. Tetzlaff, and D. G. Altman. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann. Intern. Med.* :264-269.

- Monti, G. and G. de Jong. 2005. Risk of clinical mastitis within lactation in Dutch dairy cattle. Mastitis in dairy production: current knowledge and future solutions. Wageningen Academic Publishers, Wageningen
- Morin, D. E., R. D. Shanks, and G. C. McCoy. 1998. Comparison of antibiotic administration in conjunction with supportive measures versus supportive measures alone for treatment of dairy cows with clinical mastitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*:676-684.
- Moussavi, A. H., M. D. Mesgaran, and R. O. Gilbert. 2012. Effect of mastitis during the first lactation on production and reproduction performance of Holstein cows. *Trop. Anim. Health Prod.*:1567-1573.
- Nash, D. L., G. W. Rogers, J. B. Cooper, G. L. Hargrove, J. F. Keown, and L. B. Hansen. 2000. Heritability of clinical mastitis incidence and relationships with sire transmitting abilities for somatic cell score, udder type traits, productive life, and protein yield. *J. Dairy Sci.*:2350-2360.
- Neijenhuis, F., H. W. Barkema, H. Hogeveen, and J. P. T. M. Noordhuizen. 2001. Relationship between teat-end callosity and occurrence of clinical mastitis. *J. Dairy Sci.*:2664-2672.
- O'Connor, A. M., J. M. Sargeant, and C. Wang. 2014. Conducting systematic reviews of intervention questions III: synthesizing data from intervention studies using meta-analysis. *Zoonoses Public Health.*:52-63.
- Olde Riekerink, R. G. M., H. W. Barkema, D. F. Kelton, and D. T. Scholl. 2008. Incidence rate of clinical mastitis on Canadian dairy farms. *J. Dairy Sci.*:1366-1377.
- Oliveira, L., C. Hulland, and P. L. Ruegg. 2013. Characterization of clinical mastitis occurring in cows on 50 large dairy herds in Wisconsin. *J. Dairy Sci.*:7538-7549.

- Pantoja, J. C. F., C. Hulland, and P. L. Ruegg. 2009. Somatic cell count status across the dry period as a risk factor for the development of clinical mastitis in the subsequent lactation. *J. Dairy Sci.*:139-148.
- Peeler, E. J., M. J. Green, J. L. Fitzpatrick, and L. E. Green. 2002. Study of clinical mastitis in British dairy herds with bulk milk somatic cell counts less than 150,000 cells/ml. *Vet. Rec.*:170-176.
- Pérez-Cabal, M. A., G. De los Campos, A. I. Vazquez, D. Gianola, G. J. M. Rosa, K. A. Weigel, and R. Alenda. 2009. Genetic evaluation of susceptibility to clinical mastitis in Spanish Holstein cows. *J. Dairy Sci.*:3472-3480.
- Petrovski, K. R., M. Trajcev, and G. Buneski. 2006. A review of the factors affecting the costs of bovine mastitis: review article. *J. S. Afr. Vet. Ass.*:52-60.
- Pinedo, P. J., C. Fleming, and C. A. Risco. 2012. Events occurring during the previous lactation, the dry period, and peripartum as risk factors for early lactation mastitis in cows receiving 2 different intramammary dry cow therapies. *J. Dairy Sci.*:7015-7026.
- Pinzón-Sánchez, C., V. E. Cabrera, and P. L. Ruegg. 2011. Decision tree analysis of treatment strategies for mild and moderate cases of clinical mastitis occurring in early lactation. *J. Dairy Sci.*:1873-1892.
- Pinzón-Sánchez, C. and P. L. Ruegg. 2011. Risk factors associated with short-term post-treatment outcomes of clinical mastitis. *J. Dairy Sci.*:3397-3410.
- Pol, M. and P. L. Ruegg. 2007. Treatment practices and quantification of antimicrobial drug usage in conventional and organic dairy farms in Wisconsin. *J. Dairy Sci.*:249-261.
- Rajala, P. J. and Y. T. Gröhn. 1997. Disease occurrence and risk factor analysis in Finnish Ayrshire cows. *Acta Vet. Scand.* :1-13.

- Rodrigues-Motta, M., D. Gianola, B. Heringstad, G. J. M. Rosa, and Y. M. Chang. 2007. A zero-inflated Poisson model for genetic analysis of the number of mastitis cases in Norwegian Red cows. *J. Dairy Sci.*:5306-5315.
- Ruegg, P. L. 2003. Investigation of mastitis problems on farms. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*:47-73.
- Sæbø, S. 2004. Analyzing survival data on dairy cattle: some new methods and applications. PhD thesis. Agricultural University of Norway.
- Saini, V., J. T. McClure, D. Léger, S. Dufour, A. G. Sheldon, D. T. Scholl, and H. W. Barkema. 2012. Antimicrobial use on Canadian dairy farms. *J. Dairy Sci.*:1209-1221.
- Schukken, Y. H., D. Bar, J. Hertl, and Y. T. Gröhn. 2010. Correlated time to event data: Modeling repeated clinical mastitis data from dairy cattle in New York State. *Prev. Vet. Med.*:150-156.
- Schukken, Y. H., J. Hertl, D. Bar, G. J. Bennett, R. N. González, B. J. Rauch, C. Santisteban, H. F. Schulte, L. Tauer, and F. L. Welcome. 2009. Effects of repeated Gram-positive and Gram-negative clinical mastitis episodes on milk yield loss in Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.*:3091-3105.
- Steenefeld, W., H. Hogeveen, H. W. Barkema, J. van den Broek, and R. B. M. Huirne. 2008. The influence of cow factors on the incidence of clinical mastitis in dairy cows. *J. Dairy Sci.*:1391-1402.
- Sviland, S. and S. Waage. 2002. Clinical bovine mastitis in Norway. *Prev. Vet. Med.*:65-78.
- Swinkels, J. M., T. J. G. M. Lam, M. J. Green, and A. J. Bradley. 2013. Effect of extended cefquinome treatment on clinical persistence or recurrence of environmental clinical mastitis. *Vet. J.*:682-687.

- Tenhagen, B. A., P. Kalbe, G. Klunder, W. Heuwieser, and B. Baumgartner. 1999. Cow specific risk factors for mastitis caused by *Prototheca* spp. Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.:376-380.
- Trajčev, M., D. Nakov, S. Hristov, S. Andonov, and M. Jaksimovic-Todorovic. 2013. Clinical mastitis in Macedonian dairy herds. Acta Vet. Beograd:63-76.
- Trajkovski, T., M. Trajcevic, G. Bunevski, and Z. Mazirov. 1997. The udder hygiene of cows in lactation. Mac. Agric. Rev. :47-54.
- Vaarst, M. and C. Enevoldsen. 1997. Patterns of clinical mastitis manifestations in Danish organic dairy herds. J. Dairy Res.:23-37.
- Vaarst, M., B. Paarup-Laursen, H. Houe, C. Fossing, and H. J. Andersen. 2002. Farmers' choice of medical treatment of mastitis in Danish dairy herds based on qualitative research interviews. J. Dairy Sci.:992-1001.
- Van den Borne, B. H. P., G. van Schaik, T. J. G. M. Lam, and M. Nielen. 2010. Variation in herd level mastitis indicators between primi-and multiparae in Dutch dairy herds. Prev. Vet. Med.:49-55.
- Van Eenennaam, A. L., I. A. Gardner, J. Holmes, L. Perani, R. J. Anderson, J. S. Cullor, and W. M. Guterbock. 1995. Financial analysis of alternative treatments for clinical mastitis associated with environmental pathogens. J. Dairy Sci.:2086-2095.
- Van Houwelingen, H. C., L. R. Arends, and T. Stijnen. 2002. Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. Stat. Med.:589-624.
- Vazquez, A. I., K. A. Weigel, D. Gianola, D. M. Bates, M. A. Pérez-Cabal, G. J. M. Rosa, and Y. M. Chang. 2009. Poisson versus threshold models for genetic analysis of clinical mastitis in US Holsteins. J. Dairy Sci.:5239-5247.

- Wenz, J. R., F. B. Garry, J. E. Lombard, R. Elia, D. Prentice, and R. P. Dinsmore. 2005. Efficacy of parenteral ceftiofur for treatment of systemically mild clinical mastitis in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*:3496-3499.
- Whist, A. C. and O. Østerås. 2007. Associations between somatic cell counts at calving or prior to drying-off and clinical mastitis in the remaining or subsequent lactation. *J. Dairy Res.*:66-73.
- Wilson, D. J., R. N. Gonzalez, J. Hertl, H. F. Schulte, G. J. Bennett, Y. H. Schukken, and Y. T. Gröhn. 2004. Effect of clinical mastitis on the lactation curve: a mixed model estimation using daily milk weights. *J. Dairy Sci.*:2073-2084.
- Wolf, J., M. Wolfová, and M. Štípková. 2010. A model for the genetic evaluation of number of clinical mastitis cases per lactation in Czech Holstein cows. *J. Dairy Sci.*:1193-1204.
- Wolfová, M., M. Štípková, and J. Wolf. 2006. Incidence and economics of clinical mastitis in five Holstein herds in the Czech Republic. *Prev. Vet. Med.*:48-64.
- Yancey, R. J., M. S. Sanchez, and C. W. Ford. 1991. Activity of antibiotics against *Staphylococcus aureus* within polymorphonuclear neutrophils. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*:107-113.
- Zadoks, R. N., H. G. Allore, H. W. Barkema, O. C. Sampimon, G. J. Wellenberg, Y. T. Gröhn, and Y. H. Schukken. 2001. Cow-and quarter-level risk factors for *Streptococcus uberis* and *Staphylococcus aureus* mastitis. *J. Dairy Sci.*:2649-2663.
- Zadoks, R. N., B. E. Gillespie, H. W. Barkema, O. C. Sampimon, S. P. Oliver, and Y. H. Schukken. 2003. Clinical, epidemiological and molecular characteristics of *Streptococcus uberis* infections in dairy herds. *Epidemiol. Infect.*:335-349.

Zoche-Golob, V. and J. Spilke. 2012. Herd-specific estimation of milk yield reduction due to recurrent clinical mastitis. *Berliner Munchener Tierarztl. Wochenschr.*:269-276.

Table 1. Characteristics of 57 manuscripts describing CM recurrence, its risk factors, or impacts and identified in a scoping review of the literature

Manuscript	Country (state)	Period	# Herds	# Lactations	Full lactation (Y/N)	Investigated		
						Risk ¹	Risk factors	Impacts
1. Abureema et al. (2014)	AU	2008	7	NA	N	N	Species involved in preceding CM case	NA
2. Apparao et al. (2009)	US-CA	2005-2007	NA	NA	N	N	Treatment procedures	NA
3. Appuhamy et al. (2007)	US (VA-PA)	2001-2005	2	991	Y	N	NA	Milk yield; number of days to peak of milk production
4. Bar et al. (2007)	US (NY)	2004-2005	5	10,380	Y	Y	Production level	Milk yield
5. Bar et al. (2008a)	US (NY)	2004-2006	5	16,145	Y	Y	Species involved in preceding CM case	Mortality; culling
6. Bar et al. (2008b)	US (NY)	2004-2006	5	16,145	Y	N	NA	Discarded milk; mortality; drug costs
7. Bartlett et al. (1991)	US (MI)	1988	1	1,700	N	Y	NA	Discarded milk
8. Berry and Meaney (2005)	IE	1988-2000	3	3,309	Y	N	CM events in the previous lactation	NA

Manuscript	Country (state)	Period	# Herds	# Lactations	Full lactation (Y/N)	Investigated		
						Risk ¹	Risk factors	Impacts
9. Bigras-Poulin et al. (1990)	CA	1980-1983	34	2,204	Y	Y	NA	NA
10. Bradley and Green (2001a)	UK	1997-1998	6	810	N	N	Parity; severity	NA
11. Bradley and Green (2001b)	UK	1997-1998	6	810	N	Y	Species involved in preceding CM case	NA
12. Calavas et al. (1996)	FR	1987-1990	26	1,800	N	N	CM events in the previous lactation	NA
13. Cha et al. (2013)	US (NY)	2003-2011	5	50,166	Y	Y	NA	Mortality; culling
14. Döpfer et al. (1999)	ND	1992-1994	300	NA	Y	N	Species involved in preceding CM case	NA
15. Elbers et al. (1998)	ND	1992-1993	117	8,995	N	Y	NA	NA
16. Esslemont and Kossaibati (1996)	UK	1992-1993	90	13,680	Y	N	Proportion of cows affected with CM	NA

Manuscript	Country (state)	Period	# Herds	# Lactations	Full lactation (Y/N)	Investigated		
						Risk ¹	Risk factors	Impacts
17. Fadlemula et al. (2009)	KSA	NA	1	11,200	N	Y	NA	Milk yield
18. Firat (1993)	UK	1984-1989	1	1,275	Y	N	CM events in the previous lactation	NA
19. Gasqui et al. (2003)	FR	1979-1999	3	383	Y	Y	CM events in the previous lactation; lactation stage	NA
20. Hammer et al. (2012)	AU	2006-2008	1	455	Y	Y	NA	NA
21. Heringstad et al. (2006)	NO	1980-2004	NA	620,492	Y	Y	NA	NA
22. Hertl et al. (2011)	US (NY)	2003-2008	7	30,233	Y	Y	Parity	Mortality; culling
23. Hertl et al. (2014)	US (NY)	2003-2011	5	38,276	Y	Y	Species involved in preceding CM case	Milk yield
24. Hoe and Ruegg (2005)	US (WI)	NA	4	2,069	NA	N	Species involved in preceding CM case	NA
25. Houben et al. (1993)	ND	1985-1990	85	5,313	Y	N	CM events in previous lactation	Milk yield
26. Houben et al. (1994)	ND	NA	NA	NA	NA	N	NA	Milk quality

Manuscript	Country (state)	Period	# Herds	# Lactations	Full lactation (Y/N)	Investigated		
						Risk ¹	Risk factors	Impacts
27. Kossaihati et al. (1998)	UK	1994-1996	144	57,135	Y	Y	NA	NA
28. Kuzma and Malinowski (2001)	PL	NA	1	303	N	N	CM events in the previous lactation	NA
29. Lago et al. (2011b)	US-CA	2005-2007	8	7,360	N	Y	Specie involved in preceding CM case; treatment procedures	NA
30. Lam et al. (1996)	ND	NA	7	399	N	Y	Species involved in preceding CM case	NA
31. Monti and de Jong (2005)	ND	1999-2004	244	33,105	Y	Y	Parity	NA
32. Morin et al. (1998)	US	1994-1996	1	260	N	Y	Treatment procedures	NA
33. Moussavi et al. (2012)	IR	1994-2008	4	9,183	Y	Y	Production level	Milk yield; services per conception, length of productive life
34. Nash et al. (2000)	US (PA-MN-NE)	NA	8	2,850	N	N	Genetics	NA

Manuscript	Country (state)	Period	# Herds	# Lactations	Full lactation (Y/N)	Investigated		
						Risk ¹	Risk factors	Impacts
35. Oliveira et al. (2013)	US (WI)	NA	50	NA	N	N	Species involved in preceding case; severity	NA
36. Pantoja et al. (2009)	US (WI)	2005-2007	1	205	N	Y	CM events in the previous lactation	NA
37. Peeler et al. (2002)	UK	1998-1999	482	NA	N	N	CM events in the previous lactation	NA
38. Pérez-Cabal et al. (2009)	SP	2005-2007	32	4,448	Y	Y	Genetics	Milk yield; discarded milk; veterinary fees; extra labor; drug costs
39. Pinedo et al. (2012)	US (FL)	2010	2	402	N	N	CM events in the previous lactation	NA
40. Pinzon-Sanchez and Ruegg (2011)	US (WI)	2008-2009	4	3,940	N	Y	Parity; lactation stage; severity; production level; bacteriological cure following preceding case; treatment procedures	Culling
41. Pinzon-Sanchez et al. (2011)	US (WI)	2008-2010	4	3,940	N	N	Bacteriological cure following preceding case	NA
42. Rajala and Gröhn (1998)	FI	1993	2,338	39,727	Y	Y	NA	NA

Manuscript	Country (state)	Period	# Herds	# Lactations	Full lactation (Y/N)	Investigated		
						Risk ¹	Risk factors	Impacts
43. Rodrigues-Motta et al. (2007)	NO	1990-1992	NA	38,178	Y	Y	Genetics	NA
44. Sæbø (2004)	NO	1978-2000	310	21,600	Y	Y	NA	Culling
45. Schukken et al. (2009)	US (NY)	NA	7	21,287	Y	N	Parity; species involved in preceding CM case	Milk yield
46. Schukken et al. (2010)	US (NY)	NA	5	8,206	Y	Y	Parity	NA
47. Steeneveld et al. (2008)	ND	1992-1994	300	28,137	Y	Y	NA	NA
48. Sviland and Waage (2002)	NO	1992-1995	23,492 (in 1995)	424,986 (in 1995)	Y	Y	NA	NA
49. Swinkels et al. (2013)	UK	2009-2010	3	1,107	N	N	Parity; severity; species involved in preceding CM case; treatment procedures	NA
50. Trajčev et al. (2013)	MK	2009-2010	3	1,267	Y	Y	NA	NA

Manuscript	Country (state)	Period	# Herds	# Lactations	Full lactation (Y/N)	Investigated		
						Risk ¹	Risk factors	Impacts
51. Vaarst and Enevoldsen (1997)	DK	1991-1993	14	NA	Y	Y	NA	NA
52. Van Eenennaam et al. (1995)	US (CA)	1991-1993	2	1,900	Y	N	NA	Discarded milk
53. Vazquez et al. (2009)	US	2000-2005	94	44,908	Y	Y	NA	Milk yield; discarded milk; veterinary fees; extra labor; drug costs
54. Wenz et al. (2005)	US	2002-2003	1	1,300	Y	N	Species involved in preceding CM case; treatment procedures	NA
55. Whist and Østerås (2007)	NO	1999-2003	350	15,565	Y	N	CM events in the previous lactation	NA
56. Wolf et al. (2010)	CZ	1996-2008	5	9,550	Y	Y	Parity; genetics	Milk yield
57. Wolfova et al. (2006)	CZ	1996-2003	5	3,304	Y	Y	NA	NA

¹ Describe risk of 1st and subsequent CM

Table 2. Clinical mastitis recurrence definition used in 57 manuscripts describing CM recurrence, its risk factors, or impacts and identified in a scoping review of the literature

Manuscript	CM recurrence definition	
	Minimum number of days between cases	Same quarter (Q) vs. same cow (C)
1. Abureema et al. (2014)	10	C
2. Apparao et al. (2009)	8	Q
3. Appuhamy et al. (2007)	NA	Q
4. Bar et al. (2007)	14	Q
5. Bar et al. (2008a)	14	Q
6. Bar et al. (2008b)	14	Q
7. Bartlett et al. (1991)	17	C
8. Berry and Meaney (2005)	NA	NA
9. Bigras-Poulin et al. (1990)	10	C
10. Bradley and Green (2001a)	5	Q
11. Bradley and Green (2001b)	5	Q
12. Calavas et al. (1996)	NA	NA
13. Cha et al. (2013)	14	Q
14. Döpfer et al. (1999)	4	C
15. Elbers et al. (1998)	14	Q
16. Esslemont and Kossaibati (1996)	NA	NA
17. Fadlelmula et al. (2009)	NA	NA
18. Firat (1993)	NA	NA
19. Gasqui et al. (2003)	1	Q
20. Hammer et al. (2012)	30	Q
21. Heringstad et al. (2006)	5	C
22. Hertl et al. (2011)	14	C
23. Hertl et al. (2014)	14	C
24. Hoe and Ruegg (2005)	30	Q

Manuscript	CM recurrence definition	
	Minimum number of days between cases	Same quarter (Q) vs. same cow (C)
25. Houben et al. (1993)	NA	NA
26. Houben et al. (1994)	NA	NA
27. Kossaibati et al. (1998)	7	Q
28. Kuzma and Malinowski (2001)	NA	NA
29. Lago et al. (2011b)	14	Q
30. Lam et al. (1996)	NA	Q
31. Monti and de Jong (2005)	8	Q
32. Morin et al. (1998)	14	C
33. Moussavi et al. (2012)	1	NA
34. Nash et al. (2000)	30	Q
35. Oliveira et al. (2013)	14	C
36. Pantoja et al. (2009)	NA	NA
37. Peeler et al. (2002)	8	Q/C
38. Pérez-Cabal et al. (2009)	1	NA
39. Pinedo et al. (2012)	NA	NA
40. Pinzón-Sánchez and Ruegg (2011)	NA	C
41. Pinzón-Sánchez et al. (2011)	NA	C
42. Rajala and Gröhn (1998)	21	NA
43. Rodrigues-Motta et al. (2007)	5	NA
44. Sæbø (2004)	NA	NA
45. Schukken et al. (2009)	14	Q
46. Schukken et al. (2010)	14	Q
47. Steeneveld et al. (2008)	14	Q
48. Sviland and Waage (2002)	NA	NA
49. Swinkels et al. (2013)	NA	NA
50. Trajčev et al. (2013)	9	NA

Manuscript	CM recurrence definition	
	Minimum number of days between cases	Same quarter (Q) vs. same cow (C)
51. Vaarst and Enevoldsen (1997)	30	Q
52. Van Eenennaam et al. (1995)	21	Q
53. Vazquez et al. (2009)	NA	NA
54. Wenz et al. (2005)	15	Q
55. Whist and Østerås (2007)	NA	NA
56. Wolf et al. (2010)	5	C
57. Wolfova et al. (2006)	5	NA

NA: Exact clinical mastitis definition not available

Table 3. Results from a meta-analysis conducted using nine manuscripts identified using a scoping review of the literature and comparing risk of clinical mastitis (CM) in healthy cows to that of cows having already experienced a CM in the current lactation. Summary risk ratio (RR) estimates were obtained using a random meta-regression with an inverse variance weighting scheme. Summary measures are presented independently for studies using CM definition requiring only 24 h between CM cases (n=3) and for studies requiring at least five days between CM cases (n=6)

Study	Cows with history of CM			Healthy cows			Weight (%)	RR	RR 95% CI
	#CM cases	# Cows	CM Risk	#CM cases	# Cows	CM Risk			
Studies requiring only 24h between CM cases									
Gasqui et al., 2003	160	414	0.39	414	1,302	0.32	10.5	1.2	1.1, 1.4
Moussavi et al., 2012	136	777	0.18	777	9,183	0.08	10.1	2.1	1.8, 2.4
Pérez-Cabal et al., 2009	511	1,245	0.41	1,245	4,448	0.28	11.5	1.5	1.4, 1.6
Subtotal		2,436			14,933		32.2	1.5	1.2, 2.0
Studies requiring ≥ 5 days between CM cases									
Bigras-Poulin et al., 1990	146	533	0.27	533	2204	0.24	10.3	1.1	0.97, 1.3
Cha et al., 2013	5,311	15,100	0.35	15,100	50,166	0.30	11.9	1.2	1.1, 1.2
Monti & De Jong, 2005	3,176	10,373	0.31	10,373	33,105	0.31	11.9	0.98	0.95, 1.0
Rajala & Gröhn, 1998	958	6,738	0.14	6,738	39,727	0.17	11.7	0.84	0.79, 0.89
Trajčev et al., 2013	121	381	0.32	381	1,267	0.30	10.1	1.1	0.89, 1.3
Wolf et al., 2010	2,636	5,501	0.48	5,501	9,550	0.58	11.9	0.83	0.81, 0.86
Subtotal		38,626			136,019		67.8	0.99	0.86, 1.1

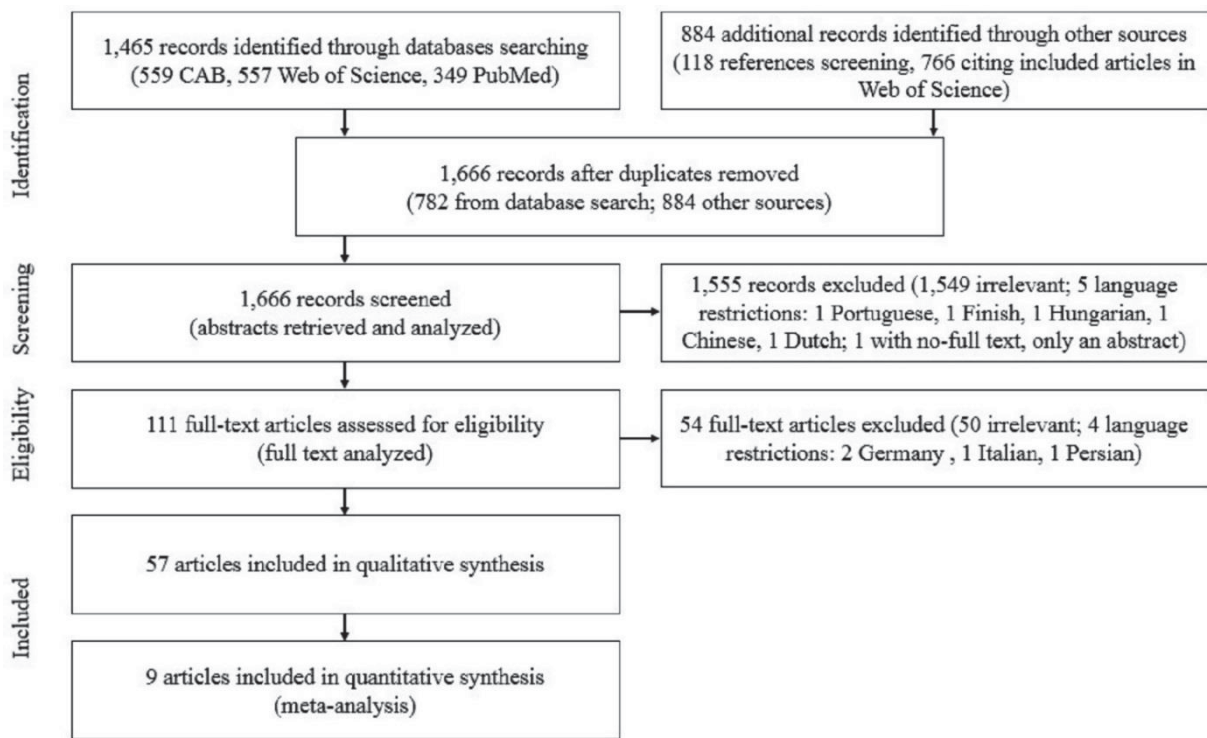


Figure 1. Flow of information through the different phases of the scoping review.

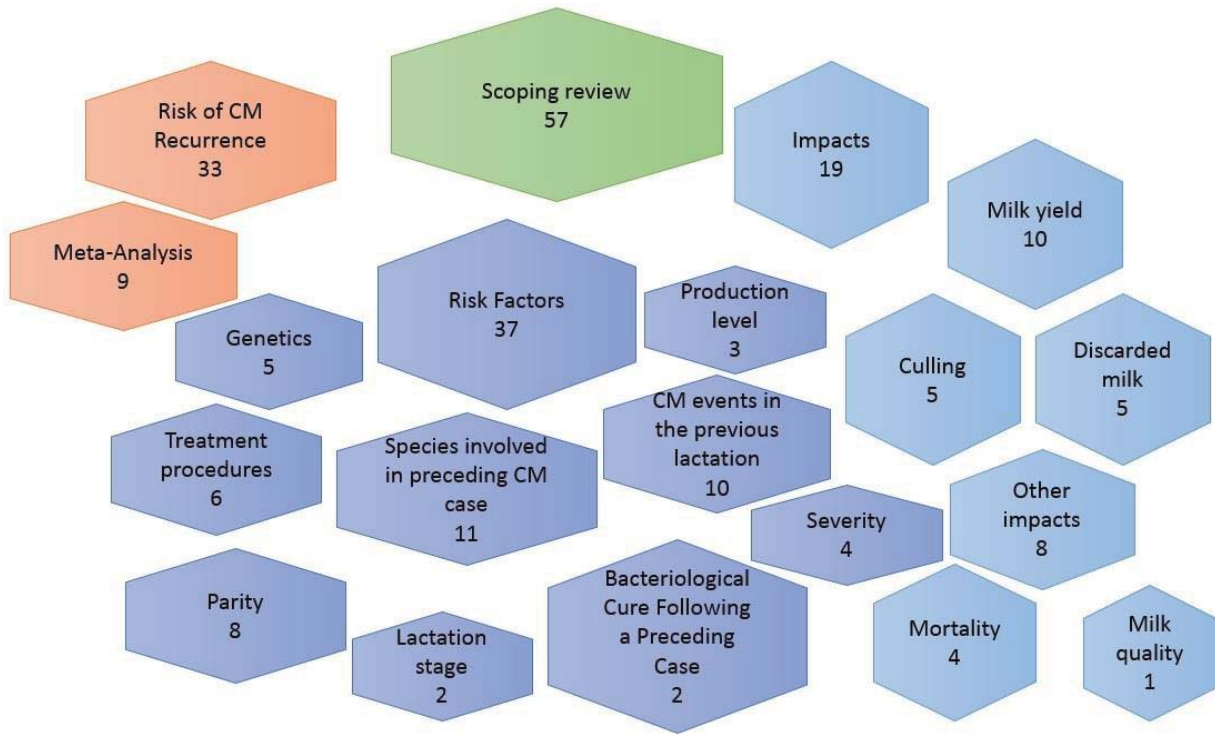


Figure 2. Map of outcomes measured by number of studies in the scoping review; Green: number of articles in the scoping review; Orange: number of articles that reported risk of CM recurrence; Purple: number of articles that investigated recurrent CM risk factors; Blue: number of articles that investigated CM recurrence impacts.

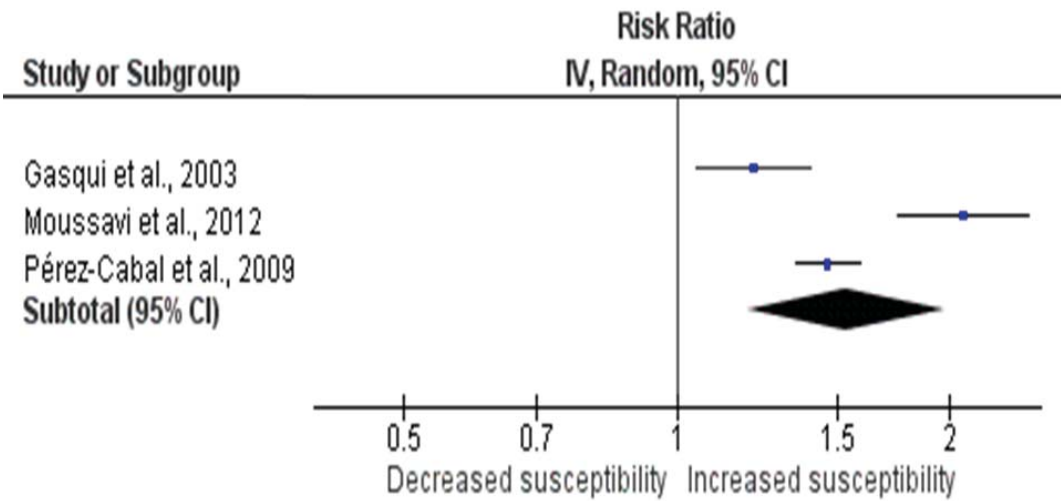


Figure 3. Forest plot of risk of CM event among cows having already experienced a CM event in the current lactation compared to risk in healthy cows in three studies with CM definition requiring only 24 h between CM cases.

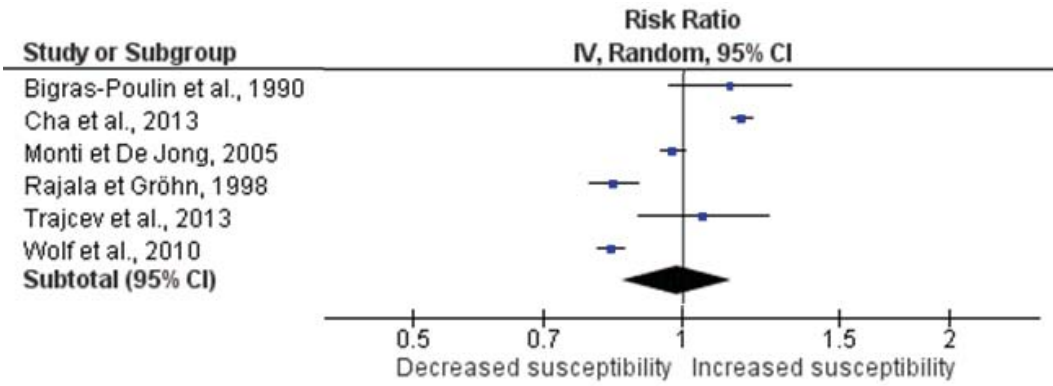


Figure 4. Forest plot of risk of CM event among cows having already experienced a CM event in the current lactation compared to risk in healthy cows in six studies with CM definition requiring \geq five days between cases.

CHAPITRE 5 : DISCUSSION GÉNÉRALE

La MC diminue la production laitière, modifie la composition du lait, diminue la durée de vie productive des vaches affectées et est très coûteuse pour les producteurs laitiers (Janzen, 1970). Il est estimé que les pertes dues à la MC bovine au Canada sont d'environ 4 millions de dollars par année (RCRMBQL). La MC est souvent un événement récurrent et environ 30% des vaches ayant subi un premier cas de MC ont des cas récurrents de MC dans une lactation donnée (Bar et al., 2007; Schukken et al., 2010). Néanmoins, le risque de cas récurrents de MC n'est pas bien décrit. Quelques études indépendantes ont été effectuées sur les facteurs de risque de cas répétés de MC et sur les impacts associés aux cas récurrents de MC.

L'utilisation de l'examen de la portée présente quelques avantages et limitations :

Avantages :

- Trouver des lacunes de recherche dans la sphère étudiée
- L'étude de nombreux objectifs
- Des échantillons plus nombreux de différentes places et pays, comparativement à une étude observationnelle
- Requiert un budget moindre qu'une étude observationnelle
- Requiert moins de temps qu'une étude observationnelle

Limitations :

- L'exclusion d'articles publiés dans une autre langue que l'anglais ou le français
- L'examen n'incluait pas de chapitres de livres sur la MC récurrente
- L'examen incluait seulement des articles accessibles via les bases de données numériques énumérées dans le protocole de révision
- L'examen prenait seulement en compte les articles disponibles en texte intégral

Pour ce mémoire, un examen de portée a été effectué afin de synthétiser les connaissances sur le risque de récurrences de cas de MC, les facteurs de risque pour les cas répétés de MC ainsi que les impacts associés aux cas récurrents de MC. Cinquante sept manuscrits ont été sélectionnés dans cet examen de portée selon les critères d'inclusion et d'exclusion. Parmi ces manuscrits, 33, 36 et 19 manuscrits incluent respectivement des

descriptions et des données sur les cas récurrents de MC, les facteurs de risque de la MC et les impacts négatifs associés à la MC.

À la lecture de la littérature existante, il n'était pas certain que le risque de cas récurrents de MC était augmenté, maintenu ou réduit par rapport au risque de base de MC chez les vaches laitières. Par conséquent, dans la présente étude, le risque de cas subséquents de MC après un premier cas de MC dans une lactation donnée a été calculé en effectuant une méta-analyse. Pour plusieurs études choisies, rapporter les cas récurrents de MC n'était pas l'objectif principal. Néanmoins, les données de ces études pouvaient être utilisées pour une méta-analyse. Cela démontre comment un examen de portée peut utiliser les informations disponibles pour répondre à d'autres questions de recherche.

Neuf manuscrits rapportant des données suffisantes et répondant aux critères ont été sélectionnés pour la méta-analyse. Des bases de données existantes et des études prospectives ont été utilisées pour rapporter des cas de MC respectivement dans quatre (Rajala and Gröhn, 1997; Sviland and Waage, 2002; Monti and de Jong, 2005; Pérez-Cabal et al., 2009) et cinq (Bigras-Poulin et al., 1990; Gasqui et al., 2003; Wolf et al., 2010; Moussavi et al., 2012; Cha et al., 2013) manuscrits. En ce qui concerne la définition de récurrence de MC, d'un délai minimum de seulement 24 heures et ≥ 5 jours ont été utilisés en tant que périodes minimales entre deux événements de MC respectivement dans trois (Gasqui et al., 2003; Pérez-Cabal et al., 2009; Moussavi et al., 2012) et six manuscrits (Rajala and Gröhn, 1997; Sviland and Waage, 2002; Monti and de Jong, 2005; Wolf et al., 2010; Cha et al., 2013; Trajčev et al., 2013b).

Comparativement aux vaches en bonne santé, un risque beaucoup plus élevé de MC a été observé chez les vaches ayant déjà subi un premier cas de MC dans les études utilisant une période de seulement 24 heures entre deux cas de MC (RR : 1,5 ; IC à 95%: 1,2 et 2,0). Cependant, pour les études utilisant des périodes ≥ 5 jours entre deux cas de MC, aucune différence de risque de MC n'a observée entre les vaches en santé et les vaches ayant déjà subi un premier cas de MC (RR : 0,99 ; IC à 95% : 0,86 et 1,1). Étant donné qu'un certain nombre de nouveaux cas de MC se produisant dans le même quartier dans entre 24 heures et 5 jours suivant un premier cas de MC sont probablement une continuation du même cas, les études utilisant seulement un minimum de 24 heures entre les cas devraient être considérées avec prudence. Enfin, le risque de MC récurrente à la suite d'un premier cas de MC semble être

constant (RR près de 1,0) si on se fie aux neuf manuscrits pour le calcul des données résumées. Toutefois, en ce qui concerne la diversité des cas de MC, des données distinctes résumées devraient être calculées à partir d'études utilisant d'un délai minimum de seulement 24 heures entre deux cas de MC et pour les études utilisant des délais ≥ 5 jours entre les cas de MC.

Sur la base des résultats de la méta-analyse, nous pouvons conclure que les vaches ne développent pas d'immunité contre la MC à la suite d'un premier cas de MC. Néanmoins, certaines vaches pourraient être naturellement plus susceptibles à la MC par rapport aux autres. Par conséquent, on peut s'attendre à ce que les vaches susceptibles soient surreprésentées par rapport à la population générale des vaches au dénominateur de l'équation 2 (RMC = nombre de lactations avec des cas de MC ≥ 2 divisés par le nombre de lactations avec des cas de MC ≥ 1). Par conséquent, le RMC estimé serait $> 1,0$ si la proportion de vaches susceptibles est importante. Le risque maintenu de cas répétés de MC à la suite d'un premier cas de MC (RR près de 1,0) pourrait donc être le résultat d'échanges entre les facteurs de développement de l'immunité et les changements de la susceptibilité de la population.

Le risque de cas récurrents de MC a également été décrit dans plusieurs manuscrits sélectionnés, mais les données n'étaient pas disponibles pour être incluses dans la méta-analyse. Le risque a été étudié dans les manuscrits en début, mi et fin de période de lactation, ainsi que pendant toute la période de lactation. Le risque de cas récurrents dans les quartiers et les vaches ayant subi un premier cas de MC dans une lactation donnée fut respectivement de 4,0 et 2,8 fois plus élevé comparativement au risque pour les quartiers et les vaches en santé (Berry and Meaney, 2005; Steeneveld et al., 2008). Houben et al. (1993) ont rapporté qu'un cas de MC en début de lactation (7 jours avant et jusqu'à 7 jours après le vêlage) augmente le risque de cas récurrents de MC de 4,7 pour le reste du premier mois de lactation. Toutefois, un risque accru de cas récurrents de MC n'a pas été observé chez les vaches ayant déjà subi une première MC durant le premier mois de lactation (Hammer et al., 2012). Le risque de récurrence de MC rapporté dans ces études est relativement plus élevé que celui des études choisies pour la méta-analyse.

Les impacts négatifs et facteurs de risque associés aux cas récurrents de MC ont été abordés dans de nombreuses études indépendantes. Par conséquent, les autres objectifs ont été d'identifier les facteurs de risque et les impacts associés aux cas récurrents de MC chez les

vaches laitières. Différents impacts associés aux cas récurrents de MC ont été rapportés dans 19 manuscrits sélectionnés pour la présente étude. Les impacts de MC sont divisés en pertes directes (lait jeté, traitements et décès) et pertes indirectes (production laitière, qualité du lait et réforme).

L'impact négatif de MC récurrentes correspondant au lait jeté a été rapporté dans cinq études (Bartlett et al., 1991; Van Eenennaam et al., 1995; Bar et al., 2008b; Pérez-Cabal et al., 2009; Vazquez et al., 2009). La quantité de lait jeté suite aux premiers cas et aux cas répétés de MC était relativement similaire dans les différentes études. Ces mêmes quantités de lait jeté pourraient être associées aux durées et aux traitements similaires pour les premiers cas et les cas récurrents de MC.

Les données se rapportant aux décès ont été étudiées dans quatre des manuscrits sélectionnés pour cet examen de portée. Il a été rapporté que le risque de décès augmente suite à un premier cas ou à un cas répété de MC (Bar et al., 2008a; Bar et al., 2008b; Hertl et al., 2011; Cha et al., 2013). Cependant, il a été déterminé que le risque est plus élevé suite aux cas récurrents de MC comparativement au premier cas de MC (Bar et al., 2008a). Par conséquent, d'après les résultats de l'examen, les cas répétés de MC augmentent le risque de décès chez les vaches atteintes de MC.

La diminution de la production laitière suite à un cas de MC est l'une des principales pertes économiques. La production laitière a été révisée à partir de dix études choisies pour le présent examen. Il a été constaté que les cas récurrents de MC pendant une lactation donnée ou même pendant une lactation précédente ont un impact négatif sur la production laitière comparable à celui du premier cas de MC (Houben et al., 1993; Wilson et al., 2004; Appuhamy et al., 2007; Bar et al., 2007; Fadlelmula et al., 2009; Pérez-Cabal et al., 2009; Schukken et al., 2009; Vazquez et al., 2009; Wolf et al., 2010; Moussavi et al., 2012; Hertl et al., 2014). La diminution de la production laitière est influencée par plusieurs facteurs tels que les données de l'âge, la production laitière avant la MC, l'agent pathogène impliqué, la durée de la MC, le traitement, etc. (Petrovski et al., 2006). Par exemple, Schukken et al. (2009) ont rapporté que la diminution de la production laitière est associée à l'organisme en cause, peu importe le nombre de cas de MC. Il a été constaté que la MC récurrente diminue la production de lait lorsque l'on compare la production de lait d'une vache atteinte d'une MC avec son potentiel estimé.

De plus, le risque de réforme augmente également avec le nombre de cas de MC (Sæbø, 2004; Pinzón-Sánchez and Ruegg, 2011). Bar et al. (2008a) ont constaté que la probabilité de réforme d'une vache après un troisième cas de MC est quatre fois plus élevée par rapport à une vache en santé. Cependant, Hertl et al. (2011) ont rapporté que, indépendamment du nombre de cas de MC, tout cas de MC pendant une lactation donnée augmente le risque de réforme. Les résultats de cet examen indiquent que la MC récurrente augmente le risque de réforme des vaches atteintes de MC.

Le pourcentage de protéines et de gras et le CSS sont des facteurs importants pour établir le prix du lait. Par conséquent, la réduction en protéines et en gras est l'un des facteurs de baisse de prix du lait dans les fermes laitières. La qualité du lait à la suite de cas récurrents de MC a été examinée dans une seule étude. Par conséquent, il est difficile de conclure sur l'impact MC récurrente sur la composition du lait. Les changements dans la qualité du lait à la suite de cas de MC récurrente devraient être étudiés plus en détail pour mieux décrire les impacts des de MC récurrente sur la composition du lait.

Plusieurs facteurs de risque de MC récurrente tels que l'âge, la stade de lactation, la susceptibilité génétique, le niveau de production, la sévérité du premier cas de MC, les espèces impliquées dans les cas précédents de MC, les procédures de traitements et les traitements antimicrobiens suivant les cas précédents de MC ont été étudiés dans 36 manuscrits sélectionnés dans le présent examen de portée.

L'âge est considérées comme un facteur de risque important pour la MC et pour les cas récurrents de MC. Il a été constaté que le risque de cas récurrents de MC est plus élevé chez les vaches plus âgées (Swinkels et al., 2005; Wolf et al., 2010). Par exemple, Pinzón-Sánchez and Ruegg (2011) ont rapporté que le risque de récurrence de MC chez les vaches ayant ≥ 3 lactations était 15,4 fois plus élevé que celui des 1ère lactation. Le nombre plus élevé de cas récurrents de MC chez les vaches plus âgées pourrait être attribuable à l'affaiblissement des mécanismes de défense. Les résultats de cet examen de portée indiquent qu'il existe une relation positive entre le risque de MC récurrente et l'âge.

Il existe un taux d'incidence élevé de MC en début de lactation. Le stade de lactation en tant que facteur de risque de MC récurrente a été abordée dans plusieurs études (Gasqui et al.,

2003; Pinzón-Sánchez and Ruegg, 2011). Le taux d'incidence élevé de MC en début de lactation pourrait être attribué à des changements par rapport au fonctionnement immunitaire et aux mécanismes de défense de l'hôte pendant le vêlage. Néanmoins, les résultats du présent examen n'ont pas pu confirmer que le risque de MC récurrente augmente avec un premier cas de MC en début de lactation. De ce fait, des recherches supplémentaires seraient requises sur ce sujet.

Il est prouvé que si l'on utilise le meilleur géniteur, contrairement au pire, en se fiant au nombre de MC et au score de cellules somatiques (SCS), nous obtiendrons des descendantes femelles avec un nombre diminué de MC par lactation (Rodrigues-Motta et al., 2007; Pérez-Cabal et al., 2009; Wolf et al., 2010). En ce qui concerne les résultats du présent examen, il a été conclu que les filles de géniteurs ayant un plus bas SCS et une plus basse fermeté du pis ont moins de cas de MC. Toutefois, les producteurs laitiers préoccupés par la MC et souhaitant prévenir cette maladie pourraient avoir tendance à choisir des géniteurs ayant de meilleurs indices de SCS et de MC afin de réduire la MC dans leurs installations. Ainsi, il pourrait y avoir confusion de la part des producteurs laitiers par rapport à l'association de la MC et de la susceptibilité génétique.

De nos jours, il existe peu de doutes sur le fait qu'une production laitière élevée est l'un des facteurs de risque pour la MC (Lescourret et al., 1995; Bar et al., 2007; Moussavi et al., 2012). Lescourret et al. (1995) ont rapporté une relation positive entre le nombre de cas de MC et les niveaux élevés de production laitière chez les vaches laitières. Cependant, Pinzón-Sánchez and Ruegg (2011) n'ont trouvé aucune relation entre la MC récurrente et le niveau de production laitière. Bien que des résultats différents apparaissent dans les différentes études, les résultats du présent examen suggèrent qu'il y a un plus grand nombre de cas récurrents de MC chez les vaches laitières produisant les plus hauts niveaux de lait.

Bien qu'il semble y avoir une relation positive entre la sévérité du premier cas de MC et le risque de MC récurrente, cette relation n'a pas été observée dans plusieurs études (Swinkels et al., 2005; Pinzón-Sánchez and Ruegg, 2011; Oliveira et al., 2013). Toutefois, Bradley and Green (2001a) ont constaté que les premiers cas de MC avec *E. coli* n'étaient probablement pas moins sévères comparativement aux cas récurrents de MC. Puisqu'il y a de nombreux résultats incohérents dans les manuscrits sélectionnés pour le présent examen, il n'existe donc aucune conclusion par rapport à la sévérité de la MC en tant que facteur de risque pour la MC récurrente.

De ce fait, une recherche additionnelle serait requise pour confirmer l'observation de Bradley and Green (2001a).

Les agents pathogènes impliqués dans les premiers cas de MC sont également reconnues comme étant un facteur de risque pour la MC récurrente (Bradley and Green, 2001b; Schukken et al., 2009; Oliveira et al., 2013; Hertl et al., 2014). Il a été rapporté qu'environ 50% des cas de MC récurrente ont été causés par le même agent impliqué dans le premier cas de MC (Bradley and Green, 2001b; Bar et al., 2008a). Bien que l'on puisse conclure que l'agent pathogène impliqué dans le premier cas de MC est un facteur important de risque de récurrence de MC, il est encore incertain de savoir que l'agent pathogène cause le plus fréquemment des cas répétés de MC.

Les procédures de traitements en tant que facteur de risque de MC récurrente ont été révisées dans plusieurs études. Bien qu'il ait été rapporté que les stratégies de traitements n'étaient pas associées de façon importante au risque de MC récurrente dans certaines études (Wenz et al., 2005; Lago et al., 2011), une association importante a toutefois été observée dans une autre étude (Morin et al., 1998). Cependant, Swinkels et al. (2013) ont rapporté qu'un traitement prolongé pourrait être utile dans la prévention de MC récurrente et que le risque de cas répétés de MC serait 1,3 fois inférieur pour chaque journée supplémentaire de traitement (Pinzón-Sánchez and Ruegg, 2011). Par conséquent, bien qu'il existe de nombreux résultats incohérents concernant les procédures de traitements en tant que facteur de risque de la MC récurrente, les stratégies thérapeutiques pourraient être considérées comme un déterminant important de MC récurrente. De plus, un traitement prolongé pourrait prévenir les cas répétés de MC.

5.1 EXIGENCES POUR LES RECHERCHES FUTURES

Cette étude est un avancement important dans la description exhaustive du risque de MC récurrentes, de ses impacts négatifs et de ses facteurs de risque chez les vaches laitières. Toutefois, des recherches supplémentaires seront requises pour conclure avec certitude certains impacts négatifs et facteurs de risque.

Le modèle d'étude dans ce projet a été un examen de portée de la littérature. Par conséquent, plusieurs lacunes de recherches ont été identifiées dans le cadre de cet examen. Bien qu'il existe des fermes laitières modernes dans plusieurs pays à travers le monde, les 57 études sélectionnées incluent seulement 16 pays. Le risque de MC récurrente, les facteurs de risque et impacts pourraient être différents en fonction des pays et des systèmes de gestion associés.

Des bases de données existantes telles que celles de logiciels de gestion d'installations laitières ou des bases de données nationales sur la santé animale sont accessibles et pourraient être utilisées comme sources de données pour les recherches subséquentes. Une base de données avec des informations complètes et détaillées sur la MC pourrait être utile pour déterminer le risque précis de MC récurrente, ainsi que ses facteurs de risque et ses impacts chez les vaches laitières. Par exemple, les producteurs laitiers rapportent souvent seulement les premiers cas de MC dans leurs bases de données en ne considérant pas les avantages de rapporter les cas répétés de MC. De plus, la sévérité des cas de MC n'est pas toujours décrite dans les bases de données. Par conséquent, les producteurs laitiers devraient être encouragés à inscrire et à rapporter toutes les informations connexes sur les cas de MC dans leurs bases de données.

Les résultats du présent examen suggèrent une recherche additionnelle pour confirmer quelques impacts et facteurs de risque de la MC récurrente. Par exemple, bien que l'impact de la MC sur la composition du lait soit bien connu, l'impact de cas répétés de MC sur la qualité du lait a été inclus dans une seule étude. Il est donc difficile de savoir si cet impact est différent pour les cas répétés de MC comparativement aux premiers cas de MC. Par conséquent, des études d'observationnelles pourraient être effectuées pour déterminer l'impact de MC récurrente sur le pourcentage de protéines et de gras.

Plusieurs études ont rapporté la distribution de différents agents pathogènes dans les cas de MC. Toutefois, les agents pathogènes reliés aux cas répétés de MC sont inconnus. Une recherche additionnelle serait requise afin de déterminer les espèces potentiellement influentes dans les cas répétés de MC chez les vaches laitières suite à un premier cas de MC. Un suivi des

agents pathogènes détectés pour déterminer l'association entre les pathogènes et les cas répétés de MC serait nécessaire.

Les MC récurrentes peuvent se produire en raison de l'échec du traitement d'une MC antérieure (persistance) ou à d'une réinfection. Néanmoins, peu d'études se sont attardées à déterminer si les MC récurrentes sont dues à l'un ou l'autre de ces phénomènes. De plus amples investigations pour faire cette distinction seraient bénéfiques dans le but de prévenir les nouvelles infections d'IIM chez les vaches laitières. Par exemple, des changements au niveau des procédures des traitements aux antibiotiques seraient bénéfiques pour traiter les MC dues à la persistance. Aussi, des normes d'hygiène plus sévères dans les fermes laitières pourraient réduire les cas de MC récurrentes à cause de la réinfection. C'est pourquoi la caractérisation et le génotypage de pathogènes isolés de MC pourraient aider à trouver le type de MC récurrentes lors d'études observationnelles.

Plusieurs bactéries génèrent des biofilms pour les protéger contre des environnements défavorables et contre les mécanismes de défense de l'hôte. La capacité à former un biofilm est un facteur de virulence important pour les bactéries, car les bactéries sous forme de biofilms sont résistantes à des concentrations élevées d'antimicrobiens et au système immunitaire (Amorena et al., 1999; Fux et al., 2005). Ainsi, les biofilms sont considérés comme un facteur d'infections persistantes et récurrentes (Costerton et al., 1999). Par conséquent, la détection des agents pathogènes produisant des biofilms serait une procédure pertinente pour l'évaluation des facteurs de virulence présents chez les pathogènes de la MC. Des tests de vérification de production de biofilms chez les agents pathogènes détectés dans les premiers cas de MC devraient être effectués dans des études ultérieures pour déterminer l'association entre le niveau de production de biofilms des agents pathogènes et les délais observés entre les cas de MC.

De plus, l'impact de la résistance antimicrobienne des agents pathogènes de MC sur le risque de MC récurrente a été étudié dans quelques études. Fairbrother et al. (2015) ont rapporté qu'une proportion plus élevée de résistance à au moins un antibiotique ainsi qu'à plusieurs antibiotiques a été observée dans les isolats persistants d'*E. coli* de MC. Des recherches supplémentaires seraient requises afin de déterminer si la résistance à un antibiotique spécifique ou à un certain nombre d'antibiotiques par des agents pathogènes de cas précédents de MC serait associée aux délais entre les cas récurrents de MC.

Il est encore inconnu si les facteurs de virulence contribuent à la persistance des agents pathogènes dans les glandes mammaires pour de longues périodes et à la cause de cas multiples de MC. Plusieurs gènes de virulence permettant l'établissement d'IIM ont été identifiés. Par exemple, Fairbrother et al. (2015) ont rapporté que les isolats d'*E. coli* persistants de MC présentaient une probabilité de 8,6 et 5,4 fois plus élevée de posséder les gènes *sitA* et *iroN*, respectivement. La présence des gènes d'entérotoxines *sen* et *seg* dans des isolats de *S. aureus* de mammite subclinique réduit la persistance de 69% (Veh et al., 2015). Des recherches supplémentaires seraient requises pour identifier l'effet des gènes de virulence de *S. aureus* et d'*E. coli* sur le risque de MC récurrente.

5.2 CONCLUSION

Ce mémoire présente l'examen de portée de la littérature sur la MC. Les buts de ce travail étaient de synthétiser les connaissances actuelles sur les risques de récurrence de MC suite à un épisode de MC chez les vaches laitières et d'identifier les facteurs de risque des MC et leurs impacts sur les vaches laitières.

La stratégie d'étude présente identifiait 1,666 articles, dont cinquante-sept articles ont été inclus dans un examen de portée. De ces cinquante-sept articles, neuf ont fourni assez d'information pour une méta-analyse. Les résultats de la méta-analyse dictent que les vaches laitières sont au minimum équivalement susceptible à la MC après un événement initial. La parité, la génétique, l'espèce impliquée dans la précédente MC, la haute production laitière et le stage de lactation ont été identifiés comme facteurs de risques associés aux MC récurrentes dans les différentes études. La réduction du rendement laitier et l'augmentation des chances de réforme et de mortalité sont des impacts constants et négatifs d'événements de récurrence de MC.

Les résultats de cette thèse proposent une étude plus approfondie de certains facteurs de risque et impacts avant de pouvoir être confirmés comme facteurs de risque de MC récurrente ou comme impacts négatifs. Par exemple, l'information sur l'impact des cas de MC récurrentes sur la composition du lait, ou bien la sévérité de MC antérieures comme un facteur de risque de

MC récurrente, n'est pas suffisante et les cas ont seulement été rapportés dans quelques études. Finalement, bien que trente-trois études ont approfondi le risque de MC récurrentes après un cas initial, la définition de récurrence de la MC (le nombre de jour minimal entre deux épisodes) variait entre un et trente jours dans les différentes études. Il serait nécessaire d'avoir une définition plus précise de la MC récurrente pour effectuer de nouvelles études sur la récurrence de la MC. De cette manière, les résultats des différentes études seraient plus efficacement comparables.

Sachant que le risque de la MC après un cas initial soit presque égal au risque de la MC chez les vaches en bonne santé, une meilleure compréhension concernant les caractéristiques des vaches et des agents pathogènes associés à la récurrence des événements de MC pourrait éventuellement aider pour prédire la probabilité d'un événement récurrent de MC et pourrait par conséquent être utile pour développer des outils servant à formuler les décisions de gestion des producteurs laitiers concernant la MC. De plus, l'acquisition de ces connaissances pourrait également être utile pour contrôler les cas répétés de MC, pour réduire les coûts associés et diminuer les quantités d'antibiotiques utilisées dans les fermes laitières.

BIBLIOGRAPHIE

- Amorena, B., E. Gracia, M. Monzón, J. Leiva, C. Oteiza, M. Pérez, J.-L. Alabart, and J. Hernández-Yago. 1999. Antibiotic susceptibility assay for *Staphylococcus aureus* in biofilms developed in vitro. *J. Antimicrob. Chemoth.* 44:43-55.
- Appuhamy, J. A. D. R. N., B. G. Cassell, C. D. Dechow, and J. B. Cole. 2007. Phenotypic relationships of common health disorders in dairy cows to lactation persistency estimated from daily milk weights. *J. Dairy Sci.* 90:4424-4434.
- Arksey, H. and L. O'Malley. 2005. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int. J. Soc. Res. Methodol.* 8:19-32.
- Armstrong, R., B. J. Hall, J. Doyle, and E. Waters. 2011. 'Scoping the scope' of a cochrane review. *J. Public Health* 33:147-150.
- Bar, D., Y. T. Gröhn, G. Bennett, R. N. Gonzalez, J. A. Hertl, H. F. Schulte, L. W. Tauer, F. L. Welcome, and Y. H. Schukken. 2007. Effect of repeated episodes of generic clinical mastitis on milk yield in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 90:4643-4653.
- Bar, D., Y. T. Gröhn, G. Bennett, R. N. González, J. A. Hertl, H. F. Schulte, L. W. Tauer, F. L. Welcome, and Y. H. Schukken. 2008a. Effects of repeated episodes of generic clinical mastitis on mortality and culling in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 91:2196-2204.
- Bar, D., L. W. Tauer, G. Bennett, R. N. Gonzalez, J. A. Hertl, Y. H. Schukken, H. F. Schulte, F. L. Welcome, and Y. T. Gröhn. 2008b. The cost of generic clinical mastitis in dairy cows as estimated by using dynamic programming. *J. Dairy Sci.* 91:2205-2214.
- Barbano, D. M., Y. Ma, and M. V. Santos. 2006. Influence of raw milk quality on fluid milk shelf life. *J. Dairy Sci.* 89:E15-E19.
- Barkema, H. W., Y. H. Schukken, T. J. G. M. Lam, M. L. Beiboer, G. Benedictus, and A. Brand. 1999. Management practices associated with the incidence rate of clinical mastitis. *J. Dairy Sci.* 82:1643-1654.
- Bartlett, P. C., J. Van Wijk, D. J. Wilson, C. D. Green, G. Y. Miller, G. A. Majewski, and L. E. Heider. 1991. Temporal patterns of lost milk production following clinical mastitis in a large Michigan Holstein herd. *J. Dairy Sci.* 74:1561-1572.

- Berry, D. P. and W. J. Meaney. 2005. Cow factors affecting the risk of clinical mastitis. *Irish J. Agr. Food Res.* 44:147-156.
- Botrel, M.-A., M. Haenni, P. Sulpice, J.-Y. Madec, and D. Calavas. 2010. Distribution and antimicrobial resistance of clinical and subclinical mastitis pathogens in dairy cows in Rhône-Alpes, France. *Foodborne Pathog. Dis.* 7:479-487.
- Bradley, A. J. and M. J. Green. 2001a. Adaptation of *Escherichia coli* to the bovine mammary gland. *J. Clin. Microbiol.* 39:1845-1849.
- Bradley, A. J. and M. J. Green. 2001b. Aetiology of clinical mastitis in six Somerset dairy herds. *Vet. Rec.* 148:683-686.
- Bradley, A. J. and M. J. Green. 2004. The importance of the nonlactating period in the epidemiology of intramammary infection and strategies for prevention. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 20:547-568.
- Bradley, A. J., K. A. Leach, and J. E. Breen. 2007. Survey of the incidence and aetiology of mastitis on dairy farms in England and Wales. *Vet. Rec.* 160:253-258.
- Bramely, A., J. Cullor, R. Erskine, L. Fox, R. Harmon, J. Hogan, S. Nickerson, S. Oliver, K. Smith, and L. Sordillo. 1996. Current concepts of bovine mastitis. National Mastitis Council Inc., Madison, WI.
- Bramley, A. J. and F. H. Dodd. 1984. Reviews of the progress of dairy science: mastitis control—progress and prospects. *J. Dairy Res.* 51:481-512.
- Cha, E., D. Bar, J. A. Hertl, L. W. Tauer, G. Bennett, R. N. González, Y. H. Schukken, F. L. Welcome, and Y. T. Gröhn. 2011. The cost and management of different types of clinical mastitis in dairy cows estimated by dynamic programming. *J. Dairy Sci.* 94:4476-4487.
- Cha, E., J. A. Hertl, Y. H. Schukken, L. W. Tauer, F. L. Welcome, and Y. T. Gröhn. 2013. The effect of repeated episodes of bacteria-specific clinical mastitis on mortality and culling in Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.* 96:4993-5007.
- Correa, M. T., H. Erb, and J. Scarlett. 1993. Path analysis for seven postpartum disorders of Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 76:1305-1312.
- Costerton, J. W., P. S. Stewart, and E. P. Greenberg. 1999. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 284:1318-1322.

- Deluyker, H. A., S. N. Van Oye, and J. F. Boucher. 2005. Factors affecting cure and somatic cell count after pirlimycin treatment of subclinical mastitis in lactating cows. *J. Dairy Sci.* 88:604-614.
- Dingwell, R. T., K. E. Leslie, Y. H. Schukken, J. M. Sargeant, L. L. Timms, T. F. Duffield, G. P. Keefe, D. F. Kelton, K. D. Lissemore, and J. Conklin. 2004. Association of cow and quarter-level factors at drying-off with new intramammary infections during the dry period. *Prev. Vet. Med.* 63:75-89.
- Divers, T. J. and S. Peek. 2007. *Rebhun's diseases of dairy cattle*. 2nd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, M. O.
- Dohoo, I. R. M. W., W. Martin, and H. Stryhn. 2009. *Veterinary epidemiologic research*. 2ed ed. VER Inc., Charottetown, Canada.
- Erb, H. N. and Y. T. Grohn. 1988. Epidemiology of metabolic disorders in the periparturient dairy cow. *J. Dairy Sci.* 71:2557-2571.
- Erskine, R. J. 2011. Mastitis in cattle. *Merck veterinary manual*. Merck Sharp and Dohme Corp, Whitehouse Station, NJ.
- Fadlelmula, A., A. M. Al Dughaym, G. E. Mohamed, M. K. Al Deib, and A. J. Al Zubaidy. 2009. Bovine mastitis: epidemiological, clinical and etiological study in a Saudi Arabian large dairy farm. *Bulg. J. Vet. Med.* 12:199-206.
- Fairbrother, J.-H., S. Dufour, J. M. Fairbrother, D. Francoz, É. Nadeau, and S. Messier. 2015. Characterization of persistent and transient *Escherichia coli* isolates recovered from clinical mastitis episodes in dairy cows. *Vet. Microbiol.* 176:126-133.
- Felson, D. T. 1992. Bias in meta-analytic research. *J. Clin. Epidemiol.* 45:885-892.
- Fox, L. K. and J. M. Gay. 1993. Contagious mastitis. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 9:475-487.
- Fukatsu, A., N. Sato, and H. Shimizu. 1996. Fifty-mile walking race suppresses neutrophil bactericidal function by inducing increases in cortisol and ketone bodies. *Life Science* 58:2337-2343.
- Fux, C. A., J. W. Costerton, P. S. Stewart, and P. Stoodley. 2005. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol.* 13:34-40.

- Gasqui, P., J. B. Coulon, and O. Pons. 2003. An individual modelling tool for within and between lactation consecutive cases of clinical mastitis in the dairy cow: an approach based on a survival model. *Vet. Res.* 34:85-104.
- Glass, G. V. 1976. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educ. Res.* 5:3-8.
- Grant, M. J. and A. Booth. 2009. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info. Lib. J.* 26:91-108.
- Gröhn, Y. T., R. N. González, D. J. Wilson, J. A. Hertl, G. Bennett, H. Schulte, and Y. H. Schukken. 2005. Effect of pathogen-specific clinical mastitis on herd life in two New York State dairy herds. *Prev. Vet. Med.* 71:105-125.
- Gröhn, Y. T., D. J. Wilson, R. N. González, J. A. Hertl, H. Schulte, G. Bennett, and Y. H. Schukken. 2004. Effect of pathogen-specific clinical mastitis on milk yield in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 87:3358-3374.
- Halasa, T., K. Huijps, O. Osteras, and H. Hogeveen. 2007. Economic effects of bovine mastitis and mastitis management: a review. *Vet. Quart.* 29:18-31.
- Hammer, J. F., J. M. Morton, and K. L. Kerrisk. 2012. Quarter-milking-, quarter-, udder-and lactation-level risk factors and indicators for clinical mastitis during lactation in pasture-fed dairy cows managed in an automatic milking system. *Aust. Vet. J.* 90:167-174.
- Harmon, R. J. 1994. Physiology of mastitis and factors affecting somatic cell counts. *J. Dairy Sci.* 77:2103-2112.
- Harmon, R. J. 1996. Controlling contagious mastitis. Page 10 in Proc. National mastitis council regional meeting National mastitis council Inc., Queretero, Mexico.
- Heikkilä, A.-M., J. I. Nousiainen, and S. Pyörälä. 2012. Costs of clinical mastitis with special reference to premature culling. *J. Dairy Sci.* 95:139-150.
- Heringstad, B., G. Klemetsdal, and T. Steine. 2003. Selection responses for clinical mastitis and protein yield in two Norwegian dairy cattle selection experiments. *J. Dairy Sci.* 86:2990-2999.
- Hertl, J. A., Y. H. Schukken, D. Bar, G. J. Bennett, R. N. González, B. J. Rauch, F. L. Welcome, L. W. Tauer, and Y. T. Gröhn. 2011. The effect of recurrent episodes of clinical mastitis caused by Gram-positive and Gram-negative bacteria and other organisms on mortality and culling in Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.* 94:4863-4877.

- Hertl, J. A., Y. H. Schukken, F. L. Welcome, L. W. Tauer, and Y. T. Gröhn. 2014. Pathogen-specific effects on milk yield in repeated clinical mastitis episodes in Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.* 97:1465-1480.
- Heuer, C., Y. H. Schukken, and P. Dobbelaar. 1999. Postpartum body condition score and results from the first test day milk as predictors of disease, fertility, yield, and culling in commercial dairy herds. *J. Dairy Sci.* 82:295-304.
- Hillerton, J. E. and K. E. Kliem. 2002. Effective treatment of *Streptococcus uberis* clinical mastitis to minimize the use of antibiotics. *J. Dairy Sci.* 85:1009-1014.
- Hoeben, D., R. Heyneman, and C. Burvenich. 1997. Elevated levels of beta-hydroxybutyric acid in periparturient cows and in vitro effect on respiratory burst activity of bovine neutrophils. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 58:165-170.
- Hogan, J., R. N. Gonzales, R. Harmon, S. C. Nickerson, J. Pankey, and K. Smith. 1999. *Laboratory Handbook on Bovine Mastitis*. National Mastitis Council Inc., Madison, W. I.
- Hogan, J. and K. L. Smith. 2003. Coliform mastitis. *Vet. Res.* 34:507-519.
- Hogan, J. and K. L. Smith. 2012. Managing environmental mastitis. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 28:217-224.
- Houben, E. H. P., A. A. Dijkhuizen, J. A. M. Van Arendonk, and R. B. M. Huirne. 1993. Short- and long-term production losses and repeatability of clinical mastitis in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 76:2561-2578.
- Ingvartsen, K. L. and K. M. Moyes. 2015. Factors contributing to immunosuppression in the dairy cow during the periparturient period. *Jpn. J. Vet. Res.* 63:S15-S24.
- Janzen, J. 1970. Economic losses resulting from mastitis: a review. *J. Dairy Sci.* 53:1151-1160.
- Jasper, D. E., J. D. Dellinger, and R. R. Bushnell. 1974. Agreement of duplicate samples of milk for the evaluation of quarter infection. *Am. J. Vet. Res.* 35:1371-1373.
- Kandfer-Szerszen, M., J. Filar, A. Szuster-Ciesielska, and W. Rzeski. 1992. Suppression of interferon response of bovine leukocytes during clinical and subclinical ketosis in lactating cows. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 99:440-443.
- Keefe, G. 2012. Update on control of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae* for management of mastitis. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 28:203-216.

- Kehrli, M. E., J. F. Ridpath, and J. D. Neill. 2009. Immune suppression in cattle: contributors and consequences. Pages 103-112 in Proc. National mastitis council annual meeting, Charlotte, NC.
- Koivula, M., A. Pitkälä, S. Pyörälä, and E. A. Mäntysaari. 2007. Distribution of bacteria and seasonal and regional effects in a new database for mastitis pathogens in Finland. *Acta Agric. Scand. A* 57:89-96.
- Lago, A., S. M. Godden, R. Bey, P. L. Ruegg, and K. Leslie. 2011. The selective treatment of clinical mastitis based on on-farm culture results: II. Effects on lactation performance, including clinical mastitis recurrence, somatic cell count, milk production, and cow survival. *J. Dairy Sci.* 94:4457-4467.
- Landa, A. H., I. Szabo, L. L. Brun, I. Owen, G. Fletcher, and M. Hill. 2011. An evidence-based approach to scoping reviews. *Electron. J. Inform. Sys. Evaluat.* 14:46-52.
- Lean, I. J., M. L. Bruss, H. F. Troutt, J. C. Galland, T. B. Farver, J. Rostami, C. A. Holmberg, and L. D. Weaver. 1994. Bovine ketosis and somatotropin: risk factors for ketosis and effects of ketosis on health and production. *Res. Vet. Sci.* 57:200-209.
- Lescourret, F., J. B. Coulon, and B. Faye. 1995. Predictive model of mastitis occurrence in the dairy cow. *J. Dairy Sci.* 78:2167-2177.
- Makovec, J. A. and P. L. Ruegg. 2003. Results of milk samples submitted for microbiological examination in Wisconsin from 1994 to 2001. *J. Dairy Sci.* 86:3466-3472.
- McDougall, S., D. G. Arthur, M. A. Bryan, J. J. Vermunt, and A. M. Weir. 2007. Clinical and bacteriological response to treatment of clinical mastitis with one of three intramammary antibiotics. *New Zeal. Vet. J.* 55:161-170.
- Moher, D., A. Liberati, J. Tetzlaff, and D. G. Altman. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann. Intern. Med.* 151:264-269.
- Monti, G. and G. de Jong. 2005. Risk of clinical mastitis within lactation in Dutch dairy cattle. *Mastitis in dairy production: current knowledge and future solutions.* Wageningen Academic Publishers, Wageningen
- Morin, D. E., R. D. Shanks, and G. C. McCoy. 1998. Comparison of antibiotic administration in conjunction with supportive measures versus supportive measures alone for treatment of dairy cows with clinical mastitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213:676-684.

- Moussavi, A. H., M. D. Mesgaran, and R. O. Gilbert. 2012. Effect of mastitis during the first lactation on production and reproduction performance of Holstein cows. *Trop. Anim. Health Prod.* 44:1567-1573.
- National Mastitis Council. 2004. Procedures for collecting milk samples in microbiological procedures for the diagnosis of bovine udder infection and determination of milk quality. National Mastitis Council Inc., Madison, WI.
- Olde Riekerink, R. G. M., H. W. Barkema, D. F. Kelton, and D. T. Scholl. 2008. Incidence rate of clinical mastitis on Canadian dairy farms. *J. Dairy Sci.* 91:1366-1377.
- Oliveira, L., C. Hulland, and P. L. Ruegg. 2013. Characterization of clinical mastitis occurring in cows on 50 large dairy herds in Wisconsin. *J. Dairy Sci.* 96:7538-7549.
- Oliver, S. P. and L. M. Sordillo. 1988. Udder health in the periparturient period. *J. Dairy Sci.* 71:2584-2606.
- Oltenacu, P. A. and I. Ekesbo. 1994. Epidemiological study of clinical mastitis in dairy cattle. *Vet. Res.* 25:208-212.
- Østerås, O., V. L. Edge, and S. W. Martin. 1999. Determinants of success or failure in the elimination of major mastitis pathogens in selective dry cow therapy. *J. Dairy Sci.* 82:1221-1231.
- Owens, W. E., C. H. Ray, J. L. Watts, and R. J. Yancey. 1997. Comparison of success of antibiotic therapy during lactation and results of antimicrobial susceptibility tests for bovine mastitis. *J. Dairy Sci.* 80:313-317.
- Paape, M., J. Mehrzad, X. Zhao, J. Detilleux, and C. Burvenich. 2002. Defense of the bovine mammary gland by polymorphonuclear neutrophil leukocytes. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 7:109-121.
- Peeler, E. J., M. J. Green, J. L. Fitzpatrick, K. L. Morgan, and L. E. Green. 2000. Risk factors associated with clinical mastitis in low somatic cell count British dairy herds. *J. Dairy Sci.* 83:2464-2472.
- Pérez-Cabal, M. A., G. De los Campos, A. I. Vazquez, D. Gianola, G. J. M. Rosa, K. A. Weigel, and R. Alenda. 2009. Genetic evaluation of susceptibility to clinical mastitis in Spanish Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 92:3472-3480.
- Pérez-Cabal, M. A., S. Yaici, and R. Alenda. 2008. Clinical mastitis in Spanish dairy cows: incidence and costs. *Span. J. Agric. Res.* 6:615-622.

- Petrovski, K. R., M. Trajcevic, and G. Buneski. 2006. A review of the factors affecting the costs of bovine mastitis: review article. *J. S. Afr. Vet. Ass.* 77:52-60.
- Pinedo, P. J., C. Fleming, and C. A. Risco. 2012. Events occurring during the previous lactation, the dry period, and peripartum as risk factors for early lactation mastitis in cows receiving 2 different intramammary dry cow therapies. *J. Dairy Sci.* 95:7015-7026.
- Pinzón-Sánchez, C. and P. L. Ruegg. 2011. Risk factors associated with short-term post-treatment outcomes of clinical mastitis. *J. Dairy Sci.* 94:3397-3410.
- Pitkälä, A., M. Haveri, S. Pyörälä, V. Mylly, and T. Honkanen-Buzalski. 2004. Bovine mastitis in Finland 2001-Prevalence, distribution of bacteria, and antimicrobial resistance. *J. Dairy Sci.* 87:2433-2441.
- Pol, M. and P. L. Ruegg. 2007. Treatment practices and quantification of antimicrobial drug usage in conventional and organic dairy farms in Wisconsin. *J. Dairy Sci.* 90:249-261.
- Radostitis, O. M., C. C. Gay, D. C. Blood, and K. W. Hinchcliff. 2000. Mastitis Pages 603-686 in *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*. Saunders, Philadelphia, USA.
- Rajala-Schultz, P. J., K. L. Smith, J. S. Hogan, and B. C. Love. 2004. Antimicrobial susceptibility of mastitis pathogens from first lactation and older cows. *Vet. Microbiol.* 102:33-42.
- Rajala, P. J. and Y. T. Gröhn. 1997. Disease occurrence and risk factor analysis in Finnish Ayrshire cows. *Acta Vet. Scand.* 39:1-13.
- Reyher, K. K., I. R. Dohoo, D. T. Scholl, and G. P. Keefe. 2012. Evaluation of minor pathogen intramammary infection, susceptibility parameters, and somatic cell counts on the development of new intramammary infections with major mastitis pathogens. *J. Dairy Sci.* 95:3766-3780.
- Rodrigues-Motta, M., D. Gianola, B. Heringstad, G. J. M. Rosa, and Y. M. Chang. 2007. A zero-inflated Poisson model for genetic analysis of the number of mastitis cases in Norwegian Red cows. *J. Dairy Sci.* 90:5306-5315.
- Rollin, E., K. C. Dhuyvetter, and M. W. Overton. 2015. The cost of clinical mastitis in the first 30 days of lactation: An economic modeling tool. *Prev. Vet. Med.* 122:257-264.

- Rowbotham, R. F. and P. L. Ruegg. 2016. Associations of selected bedding types with incidence rates of subclinical and clinical mastitis in primiparous Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.* 99:4707-4717.
- Ruegg, P. L. 2003. Investigation of mastitis problems on farms. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 19:47-73.
- Rukkwamsuk, T., T. Wensing, and M. J. H. Geelen. 1998. Effect of overfeeding during the dry period on regulation of adipose tissue metabolism in dairy cows during the periparturient period. *J. Dairy Sci.* 81:2904-2911.
- Rumrill, P. D., S. M. Fitzgerald, and W. R. Merchant. 2009. Using scoping literature reviews as a means of understanding and interpreting existing literature. *Work* 35:399-404.
- Sæbø, S. 2004. Analyzing survival data on dairy cattle: some new methods and applications. in Department of chemistry, biotechnology and food science. PhD thesis. Agricultural University of Norway.
- Saini, V., J. T. McClure, D. Léger, S. Dufour, A. G. Sheldon, D. T. Scholl, and H. W. Barkema. 2012. Antimicrobial use on Canadian dairy farms. *J. Dairy Sci.* 95:1209-1221.
- Sandgren, C. H., K. P. Waller, and U. I. F. Emanuelson. 2008. Therapeutic effects of systemic or intramammary antimicrobial treatment of bovine subclinical mastitis during lactation. *Vet. J.* 175:108-117.
- Sato, S., T. Suzuki, and K. Okada. 1995. Suppression of mitogenic response of bovine peripheral blood lymphocytes by ketone bodies. *J. Vet. Med. Sci.* 57:183-185.
- Sawant, A. A., L. M. Sordillo, and B. M. Jayarao. 2005. A survey on antibiotic usage in dairy herds in Pennsylvania. *J. Dairy Sci.* 88:2991-2999.
- Schukken, Y. H., D. Bar, J. Hertl, and Y. T. Gröhn. 2010. Correlated time to event data: Modeling repeated clinical mastitis data from dairy cattle in New York State. *Prev. Vet. Med.* 97:150-156.
- Schukken, Y. H., M. Chuff, P. Moroni, A. Gurjar, C. Santisteban, F. Welcome, and R. N. Zadoks. 2012. The “other” Gram-negative bacteria in mastitis: *Klebsiella*, *Serratia*, and more. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 28:239-256.
- Schukken, Y. H., J. Gunther, J. Fitzpatrick, M. C. Fontaine, L. Goetze, O. Holst, J. Leigh, W. Petzl, H. J. Schuberth, A. Sipka, D. G. E. Smith, R. Quesnell, J. Watts, R. Yancey, H.

- Zerbe, A. Gurjar, R. N. Zadoks, and H. M. Seyfert. 2011. Host-response patterns of intramammary infections in dairy cows. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 144:270-289.
- Schukken, Y. H., J. Hertl, D. Bar, G. J. Bennett, R. N. González, B. J. Rauch, C. Santisteban, H. F. Schulte, L. Tauer, and F. L. Welcome. 2009. Effects of repeated Gram-positive and Gram-negative clinical mastitis episodes on milk yield loss in Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.* 92:3091-3105.
- Schukken, Y. H., D. J. Wilson, F. Welcome, L. Garrison-Tikofsky, and R. N. Gonzalez. 2003. Monitoring udder health and milk quality using somatic cell counts. *Vet. Res.* 34:579-596.
- Sears, P. M. and K. K. McCarthy. 2003. Diagnosis of mastitis for therapy decisions. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 19:93-108.
- Sears, P. M., B. S. Smith, P. B. English, P. S. Herer, and R. N. Gonzalez. 1990. Shedding pattern of *Staphylococcus aureus* from bovine intramammary infections. *J. Dairy Sci.* 73:2785-2789.
- Smith, K. L. and J. S. Hogan. 1993. Environmental mastitis. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 9:489-498.
- Sol, J., O. C. Sampimon, H. W. Barkema, and Y. H. Schukken. 2000. Factors associated with cure after therapy of clinical mastitis caused by *Staphylococcus aureus*. *J. Dairy Sci.* 83:278-284.
- Sol, J., O. C. Sampimon, J. J. Snoep, and Y. H. Schukken. 1994. Factors associated with bacteriological cure after dry cow treatment of subclinical staphylococcal mastitis with antibiotics. *J. Dairy Sci.* 77:75-79.
- Steeneveld, W., H. Hogeveen, H. W. Barkema, J. van den Broek, and R. B. M. Huirne. 2008. The influence of cow factors on the incidence of clinical mastitis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 91:1391-1402.
- Ster, C., M. C. Loiselle, and P. Lacasse. 2012. Effect of postcalving serum nonesterified fatty acids concentration on the functionality of bovine immune cells. *J. Dairy Sci.* 95:708-717.
- Suriyasathaporn, W., C. Heuer, E. N. Noordhuizen-Stassen, and Y. H. Schukken. 2000. Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review. *Vet. Res.* 31:397-412.
- Sviland, S. and S. Waage. 2002. Clinical bovine mastitis in Norway. *Prev. Vet. Med.* 54:65-78.

- Swinkels, J. M., T. J. G. M. Lam, M. J. Green, and A. J. Bradley. 2013. Effect of extended cefquinome treatment on clinical persistence or recurrence of environmental clinical mastitis. *Vet. J.* 197:682-687.
- Swinkels, J. M., J. G. A. Rooijendijk, R. N. Zadoks, and H. Hogeveen. 2005. Use of partial budgeting to determine the economic benefits of antibiotic treatment of chronic subclinical mastitis caused by *Streptococcus uberis* or *Streptococcus dysgalactiae*. *J. Dairy Res.* 72:75-85.
- Taponen, S., H. Simojoki, M. Haveri, H. D. Larsen, and S. Pyörälä. 2006. Clinical characteristics and persistence of bovine mastitis caused by different species of coagulase-negative staphylococci identified with API or AFLP. *Vet. Microbiol.* 115:199-207.
- Targowski, S. P. and W. Klucinski. 1983. Reduction in mitogenic response of bovine lymphocytes by ketone bodies. *Am. J. Vet. Res.* 44:828-830.
- Tenhagen, B.-A., G. Köster, J. Wallmann, and W. Heuwieser. 2006. Prevalence of mastitis pathogens and their resistance against antimicrobial agents in dairy cows in Brandenburg, Germany. *J. Dairy Sci.* 89:2542-2551.
- Tenhagen, B. A., I. Hansen, A. Reinecke, and W. Heuwieser. 2009. Prevalence of pathogens in milk samples of dairy cows with clinical mastitis and in heifers at first parturition. *J. Dairy Res.* 76:179-187.
- Trajčev, M., D. Nakov, S. Hristov, S. Andonov, and M. Joksimovic-Todorovic. 2013a. Clinical mastitis in Macedonian dairy herds. *Acta Vet. Beograd* 63:63-76.
- Trajčev, M., D. Nakov, S. Hristov, S. Andonov, and M. Joksimović-Todorović. 2013b. Clinical mastitis in Macedonian dairy herds. *Acta Vet. Beograd.* 63:63-76.
- Vaarst, M. and C. Enevoldsen. 1997. Patterns of clinical mastitis manifestations in Danish organic dairy herds. *J. Dairy Res.* 64:23-37.
- Van den Borne, B. H. P., G. van Schaik, T. J. G. M. Lam, and M. Nielsen. 2010. Variation in herd level mastitis indicators between primi- and multiparae in Dutch dairy herds. *Prev. Vet. Med.* 96:49-55.
- Van Dorp, T. E., J. C. M. Dekkers, S. W. Martin, and J. P. T. M. Noordhuizen. 1998. Genetic parameters of health disorders, and relationships with 305-day milk yield and conformation traits of registered Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 81:2264-2270.

- Van Eenennaam, A. L., I. A. Gardner, J. Holmes, L. Perani, R. J. Anderson, J. S. Cullor, and W. M. Guterbock. 1995. Financial analysis of alternative treatments for clinical mastitis associated with environmental pathogens. *J. Dairy Sci.* 78:2086-2095.
- Vazquez, A. I., K. A. Weigel, D. Gianola, D. M. Bates, M. A. Pérez-Cabal, G. J. M. Rosa, and Y. M. Chang. 2009. Poisson versus threshold models for genetic analysis of clinical mastitis in US Holsteins. *J. Dairy Sci.* 92:5239-5247.
- Veh, K. A., R. C. Klein, C. Ster, G. Keefe, P. Lacasse, D. Scholl, J.-P. Roy, D. Haine, S. Dufour, and B. G. Talbot. 2015. Genotypic and phenotypic characterization of *Staphylococcus aureus* causing persistent and nonpersistent subclinical bovine intramammary infections during lactation or the dry period. *J. Dairy Sci.* 98:155-168.
- Waage, S., T. Mørk, A. Rørø, D. Aasland, A. Hunshamar, and S. A. Ødegaard. 1999. Bacteria associated with clinical mastitis in dairy heifers. *J. Dairy Sci.* 82:712-719.
- Watts, J. L. 1988. Etiological agents of bovine mastitis. *Vet. Microbiol.* 16:41-66.
- Wenz, J. R., G. M. Barrington, F. B. Garry, R. P. Dinsmore, and R. J. Callan. 2001. Use of systemic disease signs to assess disease severity in dairy cows with acute coliform mastitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218:567-572.
- Wenz, J. R., F. B. Garry, and G. M. Barrington. 2006. Comparison of disease severity scoring systems for dairy cattle with acute coliform mastitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 229:259-262.
- Wenz, J. R., F. B. Garry, J. E. Lombard, R. Elia, D. Prentice, and R. P. Dinsmore. 2005. Efficacy of parenteral ceftiofur for treatment of systemically mild clinical mastitis in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 88:3496-3499.
- Whitehead, A. and J. Whitehead. 1991. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Stat. Med.* 10:1665-1677.
- Wilson, D. J., R. N. Gonzalez, J. Hertl, H. F. Schulte, G. J. Bennett, Y. H. Schukken, and Y. T. Gröhn. 2004. Effect of clinical mastitis on the lactation curve: a mixed model estimation using daily milk weights. *J. Dairy Sci.* 87:2073-2084.
- Wolf, J., M. Wolfová, and M. Štípková. 2010. A model for the genetic evaluation of number of clinical mastitis cases per lactation in Czech Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 93:1193-1204.

- Zadoks, R. N., H. G. Allore, H. W. Barkema, O. C. Sampimon, G. J. Wellenberg, Y. T. Gröhn, and Y. H. Schukken. 2001. Cow-and quarter-level risk factors for *Streptococcus uberis* and *Staphylococcus aureus* mastitis. *J. Dairy Sci.* 84:2649-2663.
- Zwald, A. G., P. L. Ruegg, J. B. Kaneene, L. D. Warnick, S. J. Wells, C. Fossler, and L. W. Halbert. 2004. Management practices and reported antimicrobial usage on conventional and organic dairy farms. *J. Dairy Sci.* 87:191-201.

ANNEXE 1

Boolean search strategies using thesaurus and/or free form key words found in abstract, title, original title, broad terms, or heading words and based on descriptors of the population of interest (dairy cows), outcome studied (CM), and the recurrent aspect, were designed for each database as follow:

CAB Abstracts:

Period: >1989

Key words:

- 1) “cattle” or “cows” (thesaurus terms)
- 2) “cattle*” or “cow” or “cows” or “bovin*” (natural language)
- 3) “bovine mastitis” or “mastitis” or “summer mastitis” (thesaurus terms)
- 4) “mastitis” (natural language)
- 5) “clinical” (natural language)
- 6) “relapse” (thesaurus term)
- 7) “relaps*” or “recurr*” or “repeat*” or “previous*” or “history*” (natural language)

Search strategy: (1 or 2) and ((3 or 4) and 5) and (6 or 7)

Web of Science:

(There are no thesaurus terms in Web of science.)

Period: >1989

Key words:

- 1) “cattle*” or “cow” or “cows” or “bovin*”
- 2) “mastitis”
- 3) “clinical”
- 4) “relaps*” or “recurr*” or “repeat*” or “previous*” or “histor*”

Search strategy: 1 and (2 and 3) and 4

PubMed:

(Note: Pubmed searches were restricted by subject.)

Subject: veterinary

Period: >1989

Key words:

- 1) “cattle” (MeSH term)
- 2) “cow” or “cows” or “bovin*” (natural language)
- 3) “mastitis, bovine” or “mastitis” (MeSH terms)
- 4) “mastitis” (natural language)
- 5) “clinical” (natural language)
- 6) “recurrence” (MeSH term)
- 7) “relaps*” or “recurr*” or “repeat*” or “previous*” or “histor*” (natural language)

Search strategy: (1 or 2) and ((3 or 4) and 5) and (6 or 7)