

République Algérienne Démocratique et Populaire  
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et la Recherche Scientifique  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire  
المدرسة الوطنية العليا للبيطرة



## THESE

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat Es-Sciences  
En Sciences Vétérinaires  
Thème :

**Gestion de la reproduction des troupeaux bovins  
laitiers : Analyse des données, Modélisation de  
la prise des décisions et Développement d'outils  
modernes de suivi**

Présentée par : **Sofiane BOUDJELLABA**

Soutenue le : 30/09/2019

### Membres du jury :

LAMARA A	Professeur	Président	ENSV-Alger.
IGUER-OUADA M	Professeur	Promoteur	Université A/ Mira-Béjaia.
GHOZLANE F	Professeur	Examineur	ENSA-Alger.
SOUAMES S	MCA	Examineur	ENSV-Alger.

Année universitaire : 2018/2019



République Algérienne Démocratique et Populaire  
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et la Recherche Scientifique  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire  
المدرسة الوطنية العليا للبيطرة



## THESE

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat Es-Sciences  
En Sciences Vétérinaires  
Thème :

**Gestion de la reproduction des troupeaux bovins  
laitiers : Analyse des données, Modélisation de  
la prise des décisions et Développement d'outils  
modernes de suivi**

Présentée par : **Sofiane BOUDJELLABA**

Soutenue le : 30/09/2019

### Membres du jury :

LAMARA A	Professeur	Président	ENSV-Alger.
IGUER-OUADA M	Professeur	Promoteur	Université A/ Mira-Béjaia.
GHOZLANE F	Professeur	Examineur	ENSA-Alger.
SOUAMES S	MCA	Examineur	ENSV-Alger.

Année universitaire : 2018/2019

## Remerciements

Je tiens à remercier Monsieur **IGUER-OUADA Mokrane**, Professeur à l'Université Abderrahmane Mira-Béjaia, qui m'a encadré tout au long de cette thèse. Je lui suis reconnaissant de m'avoir fait bénéficier tout au long de ce travail de sa grande compétence, de sa rigueur intellectuelle et de son efficacité. Je ne le remercierai jamais assez pour tous les enseignements scientifiques et les valeurs humaines qu'il m'a inculqué. Qu'il soit aussi remercié pour sa gentillesse, sa disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements. Cette thèse lui doit beaucoup. Pour tout cela merci.

Je remercie chaleureusement Monsieur **LAMARA Ali** Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire, de l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance pour les conseils et encouragements au cours de toutes ces années.

Je remercie chaleureusement Monsieur **GHOZLANE Fayçal** Professeur à École nationale supérieure agronomique et **SOUAMES Samir** Maître de conférences à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire pour l'honneur qu'ils m'ont fait pour leur participation à mon jury, pour le temps consacré à la lecture de cette thèse malgré tous ses engagements.

Je remercie particulièrement Monsieur **AYAD Zahir**, président de l'association des éleveurs bovins et des producteurs de lait cru de la wilaya de Béjaia pour son aide et sa disponibilité. Qu'il trouve ici le témoignage de mon profond respect.

Je remercie particulièrement Docteur **NEIMI Hamza**. vétérinaire à l'ITELV

## **Dédicaces**

*Je dédie cet évènement marquant de ma vie à la mémoire de mon père. J'espère que, du monde qui est tien maintenant, tu apprécies cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'un fils qui t'aime beaucoup et qui prie toujours pour le salut de ton âme. Puisse Dieu, le tout puissant, t'avoir en sa sainte miséricorde.*

*A ma mère qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance. Ainsi qu'à mes sœurs et mon frère qui ont partagé tant encouragé. Sans oublier mes beaux-frères et à mes neveux et nièces.*

*A ma femme qui a chaleureusement supporté et partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail.*

*A mes enfants à qui je leur souhaite un avenir meilleur.*

*A ma belle-famille qui m'ont considérablement aidé.*

*A mes enseignants et collègues de l'ENSV.*

## Résumé

En dépit des mécanismes mis en place, la production nationale moyenne en lait ne dépasse pas le tiers de la consommation annuelle. Le recours à l'importation est inévitable. L'Algérie compte éliminer progressivement l'importation de la poudre de lait, en le remplaçant par le lait liquide produit localement. A cet effet, la maîtrise de la reproduction est la pierre angulaire quant à la productivité des vaches et la réussite des élevages. L'objectif de notre travail était d'évaluer les performances de reproduction et d'étudier certains facteurs de variation. Ensuite, on avait procédé à l'étude de la relation entre le stress oxydant (MDA et GST) et les performances reproductives des vaches laitières. Les résultats obtenus montrent, globalement, bien que les performances soient en dessus des normes néanmoins elles sont, en pratique, acceptables (IVS1 :  $87,76 \pm 44,27$  j ; IVSF :  $125,67 \pm 66,27$  j ; IVV :  $422,58 \pm 94,01$  j et TRIA1 :  $52,78 \pm 3,9$  %). Cependant, une grande dissemblance en performances est enregistrée que ce soit entre les exploitations ou entre les femelles de la même ferme. En effet, notre étude, par l'analyse de variance et le modèle de Cox, a mis en évidence l'influence significative de certains facteurs notamment la parité, la taille du troupeau et la race. Parallèlement, la relation directe entre les paramètres du stress oxydatifs dosés et les performances de reproduction n'était pas bien établie dans notre étude. Toutefois, son implication n'est pas à écarter du fait de sa relation étroite avec le BCS et sa corrélation significative avec les paramètres biochimiques sanguins. En conclusion, une marge considérable de progrès dans nos élevages pourrait être envisagée compte tenu des facteurs influençant les performances de reproduction. Des études plus approfondies doivent être menées afin d'explorer les rouages physiopathologiques reliant les faibles performances reproductives et le statut oxydant.

**Mots clés :** Vaches laitières, Gestion de la reproduction, Stress oxydatif.

## Abstract

Despite the mechanisms implemented, average national milk production does not exceed third of annual consumption. The resort to importation is inevitable. Algeria intends to eliminate gradually the importation of milk powder, replacing it with locally produced liquid milk. To this end, the control of the reproduction is the cornerstone as for the productivity of the cows and the success of the breeding. The purpose of our work was to evaluate reproductive performance and to study some variation factors. In other way, the relationship between oxidative stress (MDA and GST) and the reproductive performance of dairy cows was studied. The results obtained show, overall, although the performances are above the norms nevertheless they are, in practice, acceptable (IVS1:  $87.76 \pm 44.27$  days, IVSF:  $125.67 \pm 66.27$  days, IVV:  $422.58 \pm 94.01$  and TRIA1:  $52.78 \pm 3.9$ %). However, a great difference in performance is recorded whether between farms or between females of the same farm. Indeed, our study, through the analysis of variance and the Cox model, highlighted the significant influence of certain factors including parity, herd size and breed. At the same time, the direct relationship between measured oxidative stress parameters and reproductive performance was not well established in our study. However, its involvement is not excluded because of its close relationship with BCS and its significant correlation with biochemical blood parameters. In conclusion, a considerable edge of progress in our farms could be considered taking into account the factors influencing the reproduction performances. More in-depth studies are needed to explore the pathophysiological mechanisms linking low reproductive performance and oxidative status.

**Key words:** Dairy cows, Reproductive management, Oxidative stress.

## المخلص

لدى الرغم من مكائبات المسخرة، لا يتجاوز متوسط الإنتاج القومي للمليب ثلث استهلاك السنوي. المجوء إلى استيراد أمر لا محتمل لا بد منه. لهذا سعى الجزائر إلى التخلص التدريجي من استيراد مسحوق الحليب واستبدالها بالحليب السائل المنتج محليا. تحقيقا لهذه الغاية، فإن التحكم في التكاثر هي حجر الزاوية لسبب لإنتاجة الأبقار وإنجاح كارتها. كان الغرض من عملنا هو تقييم الكفاءة الإنجابية لأبقار ودراسته بعض عوامل التي تؤثر عليها. تمت دراسة العلاقة بين الإمداد التأكسدي (MDA و GST) والكفاءة الإنجابية لدى أبقار الحلوب. تُظهر النتائج التي تم الحصول عليها، بشكل عام، على الرغم من أن قيمة معايير التكاثر كانت أعلى من القياسات المرجعية المعمول بها الملب، إلا أنها مقبولة من الناحية العملية ( $IVS1: 87.76$  يوماً،  $IVSF: 125.67$  يوماً،  $IVV: 422$  يوماً،  $TRIA1: 52.78$  %). ومع ذلك، يتم تسجيل اختلاف كبير في الأداء سواء بين المزارع وبين الأبقار في نفس المزرعة. في الواقع، كشفت دراسة تحليل التباين ونموذج Cox، عن التأثير الكبير لبعض العوامل بما في ذلك عدد الولادات وحجم القطيع والعرق. في الوقت نفسه، لم تكن هناك العلاقة المباشرة بين معايير الإمداد التأكسدي والمقاسة الكفاءة الإنجابية لأبقار الحلوب واضحة في دراسة. ومع ذلك، لا ينبغي غض النظر عن نتائج سبب العلاقة الوثيقة مع BCS وارتباطها الكبير بمقاييس المبيوميائية. في الختام، يمكن القول بأن هناك هامش كبير من التقدم يمكن تحقيقه في مزارعنا مع مراعاة العوامل التي تؤثر على الكفاءة الإنجابية. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات المتعمقة لاستكشاف آليات الفيزيولوجيا المرضية التي تربط الكفاءة الإنجابية المنخفضة والوضع التأكسدي لدى البقر الحلوب.

**الكلمات المفاحية:** البقر الحلوب، الإدارة الإنجابية، الإمداد التأكسدي.

## Sommaire

Introduction générale	1
Chapitre I : Gestion de la reproduction bovine	3
Introduction	3
1 Systèmes de production-reproduction dans le monde	5
2 Performances de reproduction dans le monde	6
3 Performances de reproduction en Algérie	8
4 Indices des performances de la reproduction dans le troupeau bovin laitier	9
4.1 Paramètres de fécondité	10
4.1.1 Intervalle naissance et 1 <sup>er</sup> vêlage (INV1)	10
4.1.2 Intervalle Vêlage-1ères chaleurs (IVC1)	10
4.1.3 Intervalle Vêlage-1ère Saillie (IVS1)	11
4.1.4 Intervalle Vêlage-Saillie Fécondante (IVSF)	11
4.1.5 Intervalle Vêlage-Vêlage (IVV)	11
4.2 Paramètres de fertilité	12
4.2.1 Taux de réussite à la 1 <sup>ère</sup> insémination (TRIA1)	12
5 Facteurs d'infertilité (de variation des performances)	13
5.1 Facteurs liés à l'animal	14
5.1.1 L'âge (parité)	14
5.1.2 La génétique	14
5.1.3 La reprise de la cyclicité après le vêlage	14
5.1.4 L'état corporel (BCS)	16
5.1.5 La production laitière	17
5.1.6 Le tarissement	18
5.2 Facteurs liés à la gestion	19
5.2.1 Nutrition	19
5.2.2 L'efficacité de la détection des chaleurs	21
5.2.3 La taille du troupeau	24
5.2.4 Diagnostic de gestation	24
5.2.5 Les pathologies	25
Chapitre II : Le stress oxydant chez la vache laitière	27
Introduction	27
1 Définition du stress oxydatif	28
2 Les radicaux libres :	29
3 Principales cibles biologiques des EOA	31
3.1 L'acide désoxyribonucléique ou ADN	31
3.2 Les protéines	32
3.3 Les Lipides membranaires	32
3.4 Les Lipoprotéines	33
4 Les défenses antioxydantes	34
4.1 Systèmes de défense enzymatiques	35
4.1.1 Les superoxydes dismutases (SOD)	35
4.1.2 La Catalase (CAT)	35
4.1.3 Les glutathion peroxydases (GPx)	35
4.1.4 La Glutathion-S-Transférase (GST)	36
4.1.5 La glutathion réductase	36
4.1.6 Le système thiorédoxine	37
4.2 Systèmes antioxydants non enzymatiques	37
4.2.1 Le glutathion et les protéines-thiols	37
4.2.2 La vitamine C	38
4.2.3 La vitamine E	38
4.2.4 Les caroténoïdes	38
4.2.5 Le Coenzyme Q10	39

4.2.6	L'acide urique	39
4.2.7	La bilirubine	39
4.2.8	Les oligoéléments	40
4.2.8.1	Le sélénium	40
4.2.8.2	Le cuivre	40
4.2.8.3	Le zinc	40
5	Stress oxydant chez la vache	42
6	Le stress oxydant pendant le peri-partum	43
	Première expérimentation	45
1.	Matériel et Méthodes	45
1.1	Critères d'inclusion et d'exclusion des exploitations :	45
1.2	Présentation de la zone d'étude	46
1.3	Présentation des fermes incluses	47
1.3.1	La ferme 1 : Cazal	47
1.3.2	La ferme 2 : Maouchi	47
1.3.3	La ferme 3 : Makhloufi	47
1.3.4	La ferme 4 : Loghmara	47
1.3.5	La ferme 5 : Tinsalhine	47
1.3.6	La ferme 6 : L'Institut Technique des élevages (ITELV)	47
1.3.7	La ferme 7 : Boussaad	47
1.4	Enregistrement des informations chez l'éleveur	48
1.5	Etude statistique	49
1.5.1	Statistique descriptive des performances de reproduction	49
1.5.2	Statistique analytique des performances de reproduction	50
1.5.3	Statistique prédictive par le modèle de Cox	50
	Deuxième expérimentation	51
1	Matériel et Méthodes	51
1.1	Lieu d'expérimentation	51
1.2	Les animaux de l'expérimentation	51
2	Méthode d'analyse	52
2.1	Prélèvement du sang	52
2.2	Analyse des paramètres biochimiques	52
2.3	Analyse des paramètres du stress oxydatif	53
2.3.1	Concentration du malondialdéhyde (MDA)	53
2.3.2	Activité de glutathion S-transférase (GST)	53
2.4	Formation des groupes	53
2.5	Analyse statistique	54
	Première expérimentation	55
1.	Etude descriptive des paramètres de reproduction	55
1.1.	Intervalle Vêlage Première Saillie (IVS1)	55
1.2.	Intervalle Vêlage Saillie fécondante	58
1.3.	Intervalle Vêlage-Vêlage	61
1.4.	Taux de réussite à la 1ère Saillie (TRIA1)	63
2.	Classification ascendante hiérarchisée (CAH) des fermes	65
3.	Facteurs de variation de la reproduction en fonction des groupes	67
3.1.	La parité	67
3.2.	La taille du troupeau	68
3.3.	Les Races	69
4.	Elaboration du modèle d'analyse de survie	71
4.1.	Présentation du modèle de Cox	71
4.2.	Définition des événements attendus	72
4.3.	Description des variables et co-variables explicatives	72
4.4.	Elaboration du modèle de Cox à une variable explicative	73
4.5.	Elaboration du modèle de Cox à deux co-variables explicatives ou plus	74
4.6.	Interprétation du modèle de Cox	75

Deuxième expérimentation-----	82
1 Statistiques descriptives-----	82
1.1 L'état du BCS et paramètres de reproduction des vaches -----	82
1.2 Paramètres du statut oxydant (MDA et GST) et biochimiques-----	82
2 Corrélation entre la biochimie et le stress oxydatif-----	83
3 Etude des performances de reproduction en fonction du statut oxydant-----	85
3.1 L'Intervalle Vêlage-Première Saillie -----	85
3.2 L'Intervalle Vêlage-Saillie fécondante-----	86
3.3 Service Par Conception (SPC) : -----	87
3.4 Le score d'état corporel-----	88
Conclusion-----	90
Recommandations-----	91

## Liste des tableaux

Tableau 1 : représentation des performances de reproduction des élevages bovins laitiers dans certains pays du monde. -----	8
Tableau 2 : représentation des performances de reproduction des élevages bovins laitiers dans en Algérie. -----	9
Tableau 3 : principaux indices d'évaluation de la fertilité et de la gestion de la reproduction à l'échelle du troupeau et des objectifs à atteindre ( <b>DesCôteaux and Vaillancourt, 2012</b> ).-----	13
Tableau 4 : effet de l'intervalle vêlage-1ère saillie, le taux de conception et taux de détection des chaleurs sur l'intervalle vêlage-conception ( <b>Ball and Peters, 2007</b> ). -----	23
Tableau 5 : Sensibilité (%) des différentes méthodes du diagnostic de gestation chez la vache ( <b>Sheldon et al., 2006</b> ).-----	25
Tableau 6 : Origine des espèces réactives de l'oxygène ( <b>Migdal and Serres, 2011</b> ) -----	31
Tableau 7 : caractéristiques du cheptel des fermes d'étude. -----	48
Tableau 8 : effectif et pourcentage des vaches en fonction des fermes ayant servi à l'étude des performances de reproduction. -----	49
Tableau 9 : présentation des différentes caractéristiques des vaches d'étude. -----	52
Tableau 10 : Étude de l'IVS1 en fonction des fermes (jours).-----	57
Tableau 11 : Étude de l'IVSF en fonction des fermes (jours).-----	60
Tableau 12 : Étude de l'IVV en fonction des fermes (jours).-----	63
Tableau 13 : représentant le TRIA1 total (%) et en fonction des fermes.-----	64
Tableau 14 : représentation des données des performances de reproduction utilisées dans le Classement Hiérarchique Ascendant des fermes. -----	66
Tableau 15 : étude des performances de reproduction en fonction de la parité totale ainsi que intra et intergroupe (m ± écart-type (n) ; % (N)). -----	68
Tableau 16 : étude des performances de reproduction en fonction de la taille du troupeau total ainsi qu'en intra et intergroupes (m ± écart-type (n) ; % (N)). -----	69
Tableau 17 : étude des performances de reproduction en fonction des races, le total ainsi que intra et intergroupe (m ± écart-type (n) ; % (N)). -----	70
Tableau 18 : les variables et co-variables explicatives avec leurs modalités utilisées dans le modèle de Cox. ---	73
Tableau 19 : estimation des coefficients $\beta$ et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à une seule variable pour avoir une 1 <sup>ère</sup> saillie avant 60 j PP. -----	77
Tableau 20 : estimation des coefficients $\beta$ et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à deux co-variables pour avoir une 1 <sup>ère</sup> saillie avant 60 j PP. -----	77
Tableau 21 : estimation des coefficients $\beta$ et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à trois co-variables pour avoir une 1 <sup>ère</sup> saillie avant 60 j PP. -----	78
Tableau 22 : estimation des coefficients $\beta$ et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à une seule variable pour avoir une 1 <sup>ère</sup> saillie avant 90 j PP. -----	78
Tableau 23 : estimation des coefficients $\beta$ et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à deux co-variables pour avoir une 1 <sup>ère</sup> saillie avant 90 j PP. -----	79
Tableau 24 : estimation des coefficients $\beta$ et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à trois co-variables pour avoir une 1 <sup>ère</sup> saillie avant 90 j PP. -----	79
Tableau 25 : estimation des coefficients $\beta$ et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à une seule variable pour avoir une saillie fécondante avant 90 j PP.-----	80
Tableau 26 : estimation des coefficients $\beta$ et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à deux co-variables pour avoir une saillie fécondante avant 90 j PP.-----	80
Tableau 27 : estimation des coefficients $\beta$ et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à une seule variable pour avoir une saillie fécondante avant 110 j PP. -----	81
Tableau 28 : estimation des coefficients $\beta$ et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à deux co-variables pour avoir une saillie fécondante avant 110 j PP. -----	81
Tableau 29 : statistique descriptive du BCS et des paramètres de reproduction des vaches de l'étude. -----	82
Tableau 30 : statistique descriptive des paramètres biochimiques et du statut oxydant (MDA et GST) des vaches de l'étude.-----	83
Tableau 31 : Coefficients de corrélation de Spearman pour l'activité de la MDA, GST et les paramètres plasmatiques biochimiques. -----	84

## Liste des figures

Figure 1 : Relation entre la production laitière et les performances reproductives durant 30 ans aux Etats-Unis (1970-2000) ( <b>Lucy, 2001</b> ).	6
Figure 2 : Représentation schématique du stress oxydatif ( <b>Morena et al., 2002</b> ).	30
Figure 3 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules ( <b>Favier, 2003</b> ).	32
Figure 4 : Les différentes cibles des Espèces Réactives de l'Oxygène ( <b>Poisson, 2013</b> ).	33
Figure 5 : Schéma représentant les différents moyens de défense enzymatiques et non-enzymatiques contre les radicaux libres ( <b>Poisson, 2013</b> ).	41
Figure 6 : Histogramme empilé représentant l'origine et le motif d'exclusion et les wilayas des fermes exclues de l'étude.	46
Figure 7 : Carte géographique de l'Algérie représentant la zone de notre étude.	46
Figure 8 : histogramme représentant la fréquence de distribution de l'IVS1 ainsi que la courbe de la loi normale associée.	56
Figure 9 : histogramme représentant la fréquence de distribution de l'IVSF ainsi que la courbe de la loi normale associée.	58
Figure 10 : histogramme représentant la fréquence de distribution de l'IVV ainsi que la courbe de la loi normale associée.	61
Figure 11 : Arbre de Classification Hiérarchique Ascendante des fermes en fonction des performances de reproduction.	65
Figure 12 : Concentrations plasmatiques de MDA et l'activité de la GST chez les vaches selon les groupes de l'IVS1 ( $M \pm SE$ ).	86
Figure 13 : Concentrations plasmatiques de MDA et l'activité de la GST chez les vaches selon les groupes de l'IVSF.	87
Figure 14 : Concentrations plasmatiques de MDA et l'activité de la GST chez les vaches selon le nombre de SPC ( $M \pm SE$ ).	88
Figure 15 : Concentrations plasmatiques de MDA et l'activité de la GST chez les vaches selon le BCS ( $M \pm SE$ ).	89

# Introduction générale

## Introduction générale

L'élevage bovin contribue par sa production de viande et du lait à satisfaire le besoin en ces denrées alimentaires essentielles. En effet, l'élevage bovin couvre plus de 70 % de la production nationale en lait qui atteint plus de 2,58 milliards de litres de lait avec un effectif estimé à 971 633 de vaches laitières. Les besoins en lait sont estimés à 4 milliards de litres par an (**MADRP, 2017**). Ainsi, un déficit permanent est enregistré qui doit être comblé par le recours à l'importation du lait en poudre ce qui impacte sévèrement les fonds publics. L'Algérie, est classée le 3<sup>ème</sup> pays importateur de lait en poudre après la Chine et le Viet Nam (**OCDE/FAO, 2016**) et occupe la 1<sup>ère</sup> place au niveau du Maghreb (**Sraïri et al., 2007**). Cependant, cette situation peut perdurer encore car l'Algérie à l'instar des pays du Maghreb, n'enregistre pas les rendements laitiers annuels moyens escomptés même avec des races laitières à haut mérite génétique ou avec des vaches croisées qui ne dépassent pas 2 500 à 3 000 kg (**Kaouche-Adjlane et al., 2016, Merdaci and Chemmam, 2016, Sraïri et al., 2013**). Afin d'assurer une meilleure productivité dans les troupeaux, la gestion de la reproduction bovine est considérée comme la pierre angulaire surtout dans les troupeaux d'élites (**Sheldon et al., 2006**). Toutefois, il est maintenant établi, et de par le monde, que la fertilité est en continuel déclin au cours des dernières décennies et que le rendement laitier est augmenté considérablement. D'une manière générale, la production de lait par vache a observé une augmentation régulière grâce à la combinaison d'une bonne gestion, d'une meilleure nutrition et d'une sélection génétique intense. Cette évolution vers des vaches plus productives a abouti à une diminution de l'efficacité de la reproduction. Cela se traduit par une augmentation des coûts directs, frais d'insémination, frais vétérinaires, ainsi que des coûts indirects liés à la diminution de la longévité des femelles, à la diminution du nombre de veaux produits (**Burns et al., 2010, Crowe et al., 2018, Lopez-Gatius et al., 2006**).

L'explication cohérente des performances de reproduction nécessite une approche systémique intégrant plusieurs compétences afin de formuler une liste de facteurs de risques potentiels et pertinents pour le cas particulier de nos élevages. En effet, de nombreux facteurs sont associés à la dégradation globale des performances de reproduction. L'amélioration de la fertilité suppose de connaître les facteurs de risque, leurs mécanismes d'action, les moments où il convient de les maîtriser pour améliorer les performances. Cette étude a été réalisée pour évaluer les performances de reproduction (IVS1, IVSF, IVV et TRIA1) de certains troupeaux de vaches laitières d'élite dans différentes localisations en Algérie. Puis, d'étudier certains facteurs de risques qui peuvent influencer ces performances (taille du troupeau, la race, la parité ...).

A la lumière des résultats, un modèle de prédiction (modèle de Cox) sera construit afin d'estimer les chances (HR : Hazard Ratio) d'avoir une saillie ou fécondation à des moments clés de la reproduction. Puis dans une seconde partie nous étudierons chez la vache laitière la relation entre le stress oxydatif (MDA et GST) et les paramètres biochimiques sériques avec les performances reproductives dans une des fermes de notre étude (ITELV).

A cet effet, notre document est divisé en deux parties :

- Une revue de la littérature concernant la gestion de la reproduction dans les troupeaux bovins laitiers. On commencera d'abord par la présentation de la situation de la reproduction dans le monde et ensuite en Algérie. Nous illustrerons les différents indicateurs de la fertilité et de la fécondité ainsi que les facteurs pouvant influencer les performances de la reproduction.
- Une partie expérimentale qui est scindée en deux volets :
  - Le premier volet consiste en un suivi de fermes laitières en étudiant l'influence de certains facteurs de risque sur les performances de reproduction en utilisant le modèle de Cox.
  - Le deuxième volet abordera la relation entre le stress oxydant ainsi que les paramètres biochimiques et les performances de la reproduction des vaches laitières.

# Revue de la littérature

# Chapitre I

## Gestion de la reproduction bovine

## Chapitre I : Gestion de la reproduction bovine

### Introduction

Quel que soit l'endroit où l'on se trouve dans le monde, l'amélioration de l'efficacité de la reproduction a une influence considérable sur la rentabilité des exploitations bovines laitières. Plus précisément, l'amélioration de l'efficacité de la reproduction a un impact positif sur le flux de lait et augmente le nombre de jeunes animaux de remplacement et les possibilités de croissance globales du troupeau. Autrefois, la majeure intention des vétérinaires cliniciens intervenant en reproduction des vaches laitières était de se focaliser sur les affections individuelles. Cependant, une approche de diagnostic du troupeau est apparue en prenant en considération la nature multifactorielle de l'infertilité. L'avènement de la technologie de collecte et de stockage des données a créé un nouveau défi pour les chercheurs afin de mieux comprendre les facteurs influençant les performances de reproduction des vaches laitières (**Crowe et al., 2018**). Les difficultés de reproduction sont des soucis permanents pour l'éleveur du fait de leurs conséquences économiques mais aussi de leurs répercussions sur l'organisation du travail et la conduite du troupeau (**Vallet et al., 1998**). D'une manière générale, les vaches doivent être reproduites le plus tôt possible après les 60 jours *Post-Partum* afin d'atteindre l'objectif des 365 j pour l'IVV. Par conséquent, les éleveurs ont tendance à inséminer précocement. Cela peut conduire fort probablement à une diminution des taux de conception et une augmentation des taux de mortalité embryonnaire tardives (MET) surtout chez les hautes-productrices (**Ball and Peters, 2007**). Les mêmes auteurs rapportent que le prolongement du temps de lactation de ces vaches a un intérêt économique très satisfaisant.

L'infertilité et/ou l'infécondité se traduisent par un allongement de l'écart entre vêlages, avec pour conséquence : une baisse de production de veaux et de lait par jour de présence ce qui entraîne des pertes économiques certaines. Selon l'étude technico-économique réalisée dans les élevages de Sétif et Béjaïa, le seuil de rentabilité (*i.e.* le nombre de litres pour lesquels l'élevage à réaliser un bénéfice) des élevages opérant en coopératives (présupposés avoir une bonne maîtrise technique) est près de 4200 L/vache/an, soit 14 L/vache/jour équivaut à 660 DA/vache/jour (**Bellil and Boukrif, 2017**). Lorsque les performances de reproduction des vaches laitières sont altérées, les facteurs génétiques, la nutrition, l'état de santé de la vache et organisation du travail sont très souvent mentionnés (**Gouttenoire et al., 2010**). Les facteurs responsables de l'infertilité bovine sont de natures individuelles, mais aussi, et surtout, d'ordre collectif et additifs. L'analyse de ces facteurs de risque est basée sur le constat d'un certain pourcentage de

vaches infécondes qui peuvent être considérées comme subissant les effets d'un ou plusieurs facteurs (**Sheldon et al., 2006, Vallet et al., 1998**).

De nombreux rapports et revues ont été publiés sur le lien entre l'amélioration génétique de la production laitière et la baisse de la fertilité chez les bovins laitiers modernes, dont certains sont contradictoires. Le rendement plus élevé peut également augmenter le risque de baisse de fertilité en raison de l'apparition des maladies métaboliques surtout dans les troupeaux gérés de manière peu efficace (**McDougall, 2006, Sakaguchi 2011**). Aux Etats Unis, un allongement significatif a été noté dans tous les paramètres de reproduction des INS1, IVSF et IVV, ainsi qu'une augmentation du nombre de services par conception et du taux de conception du premier service. Cette baisse des performances est concomitante avec l'augmentation de la taille des troupeaux (plus de 500 têtes par exploitation) et une forte production laitière (10 000 kg/305 j) (**Rajala-Schultz and Frazer, 2003**). Les fermes à grands troupeaux sont adaptées en améliorant leurs pratiques (IA à temps fixe, surveillance vidéo, logiciels de gestion). En dépit des nouvelles connaissances sur les multiples facteurs influençant la reproduction et aussi le développement des nouvelles molécules de maîtrise du cycle sexuel de la vache, les performances de reproduction continuent de décliner. Maintenir les performances de reproduction est un challenge pour le vétérinaire sur le plan sanitaire, nutritionnel et de gestion du troupeau (**Pryce et al., 2001**). Par conséquent, la quantification des performances de la reproduction est nécessaire pour évaluer l'efficacité de la reproduction des vaches laitières en lactation. Ces mesures ou indices fournissent un meilleur outil indicateur des problèmes de reproduction et ils peuvent être utiles pour déterminer le ou les problèmes sous-jacents (**Colazo and Kastelic, 2012**).

## 1 Systèmes de production-reproduction dans le monde

En fonction du type de gestion (gestion de groupe ou individuelle) et du mode de la reproduction (vêlages sur toute l'année ou regroupés en une saison particulière), il existe trois systèmes de gestion des troupeaux bovins laitiers dans le monde. Les pays ne rentrant pas dans cette classification sont le plus souvent des pays en voie de développement où l'autosuffisance n'est pas encore atteinte. Certains adoptent simultanément le système Européen mais sans plafonner la production laitière par des quotas et le système américain « TMR » sans qu'il soit généralisé à tout le cheptel. D'autres se rapprochent du 3<sup>ème</sup> système dit « pâturages » qui valorisent la production issue des races ou populations locales en fonction de la disponibilité fourragère des pâtures.

– **Système TMR (*Team Management Reproduction*) :**

Caractérisé par une gestion de groupe nécessitant un certain nombre d'ouvriers qualifiés et multidisciplinaires dont le rondement laitier est très important. Il est retrouvé presque dans tout le continent Américain, l'Afrique du Nord, Israël, le Golfe d'Arabie et le Japon (Nakada, 2006).

– **Système « Quota » :**

Basé sur le système de quotas laitiers où la gestion principalement ne nécessitant pas beaucoup d'ouvriers sauf dans les besoins saisonnières. En Europe, depuis 1984, des quotas laitiers ont été introduits afin de palier à l'offre excédentaire sur le marché. La politique de quotas limitant la quantité de lait à produire a incité les producteurs à limiter le nombre de vaches et assurer leur relève par des génisses de remplacement plus performantes que leurs mères. Cependant, depuis le 1<sup>er</sup> avril 2015, le système de quotas laitiers de l'Union européenne (UE) a été aboli en raison de la demande mondiale croissante de lait et des accords sur la libéralisation des échanges sur les marchés mondiaux des produits laitiers (Klootwijk et al., 2016). Ce système est retrouvé aussi en Afrique du Sud et en Argentine.

– **Système de pâturages (*Pasture Based System*) :**

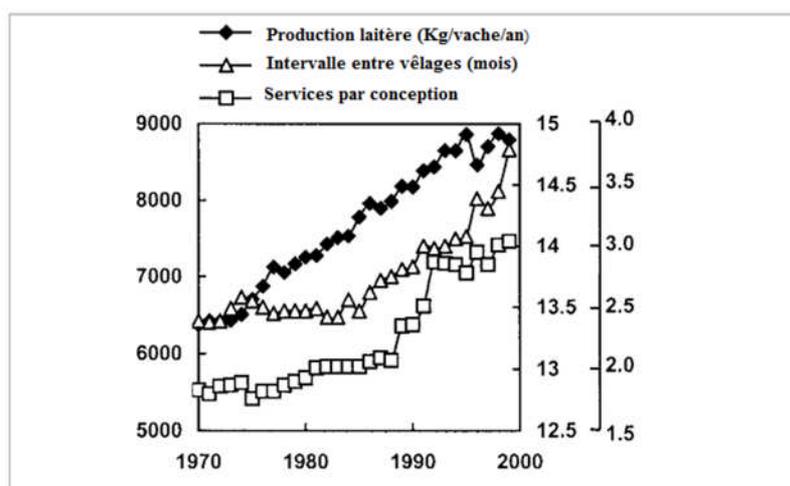
C'est un élevage le plus souvent extensif (avec ou sans bâtiment d'élevage) dont la reproduction est bloquée en une période précise dans l'année afin de regrouper les mises-bas à la bonne saison. Certains auteurs attribuent indûment à ce système le nom « Système à reproduction saisonnière ». Les paramètres de reproduction à mesurer diffèrent des autres systèmes. Le principal paramètre est le taux de gestation à 4 semaines du début de la saison

de reproduction, taux de non-retour après le 1<sup>er</sup> service et le taux des non-gestantes à la fin de la période de reproduction. La synchronisation des chaleurs et la précocité du diagnostic de gestation constituent les principaux outils de ce système. Il est spécifique à l'Australie et à la Nouvelle Zélande (McDougall, 2006).

## 2 Performances de reproduction dans le monde

L'efficacité reproductive des troupeaux a régressé de façon significative au cours des 50 dernières années (Colazo and Kastelic, 2012, McDougall, 2006). Aux Etats-Unis l'intervalle entre vêlage et la période de jours ouverts s'allonge davantage, elles passent respectivement de 13,6 à 14,1 mois et de 136 à 150 jours durant les années 90. Cependant, la production laitière est augmentée de 14 % et où le cheptel de vaches laitières s'est réduit de 6 % pendant la même période (Rajala-Schultz and Frazer, 2003). Et d'autre part, le taux de détection des chaleurs est passé en dessous de 50 % et l'échec de la détection des chaleurs cause aux Etats-Unis cause une perte de plus de 300 millions de dollars (Meadows et al., 2006). La figure ci-dessous montre l'évolution des performances de reproduction incluant intervalle entre vêlages, nombre de services par conception et la moyenne de la production laitière aux Etats-Unis de 1970 à 2000. La relation antagoniste entre la production laitière et les performances reproductives est évidente. Néanmoins, plusieurs auteurs remettent cette relation à la gestion alimentaire surtout pendant les 60 jours post-partum et à l'augmentation de la taille du troupeau (figure 1) (Lucy, 2001).

Le Japon qui adopte le système américain de gestion de la reproduction « TMR », a subi les mêmes transformations que les Etats-Unis. Le nombre des fermes s'est réduit de 86 % durant



les 30 dernières années, par contre la moyenne du nombre de vaches par ferme s'est multiplié  
 Figure 1 : Relation entre la production laitière et les performances reproductives durant 30 ans aux Etats-Unis (1970-2000) (Lucy, 2001).

de 7 fois ainsi que le nombre de fermes de 100 et de plus de 100 vaches est passé de 200 en 1988 à 1 570 fermes en 2004. Par conséquent, la production totale du lait par an s'est améliorée de 70 %. Cependant, comme aux Etats-Unis et en Espagne, les performances de reproduction étaient en déclin pendant cette période. L'intervalle entre vêlage et conception est passé de 124 à 158 jours, le TRIA1 est passé de 63,4 % à 53,4 % ainsi que le nombre de services par conception qui est passé de 1,9 à 2,2 ; seul l'intervalle entre vêlage 1<sup>ère</sup> saillie n'a pas changé (**Nakada, 2006**). Au Royaume Uni, la même remarque est signalée. Ainsi, l'intervalle entre vêlage est de  $385 \pm 45,3$  jours en 2000, mais avec une chute du taux de gestation à la 1<sup>ère</sup> insémination de 1 % et par an et un allongement des jours ouverts de 0,43 jours par an (**Royal et al., 2002**). En Irlande, dans une étude réalisée sur 400 000 vaches Holstein Frisonne de 1988 au 1998, l'intervalle entre vêlage est de  $398 \pm 75,9$  jours (**Olori et al., 2002**). L'évaluation de la fertilité des vaches laitières de l'Irlande du Nord sur 19 troupeaux (2471 vaches laitières), a montré un intervalle entre vêlages de 407,2 jours, un taux de réussite à la 1<sup>ère</sup> saillie de 37,1 % et un taux de détection des chaleurs de 71 %. L'auteur qualifie ces performances en dessous de leurs attentes, mais similaires à ceux réalisées en Angleterre et aux Etats-Unis. Ces altérations ne sont pas dues à l'antagonisme entre la production laitière et la fertilité, mais au système de gestion puisque le taux de détection des chaleurs et le mauvais état corporel des animaux pendant le tarissement (**Mayne et al., 2002**).

En Nouvelle-Zélande où le système de reproduction est saisonnier, une étude statistique sur 294 troupeaux a montré l'efficacité de ce système où il a été enregistré un taux de gestation de 60,8 % à la 4<sup>ème</sup> semaine de mise à la reproduction et 88,3 % à la 8<sup>ème</sup> semaine. Toutefois, l'efficacité est plus marquée chez les troupeaux (144 troupeaux) appliquant un programme de gestion « DairyMan » où le taux de gestation était de 68,4 % à la 4<sup>ème</sup> semaine et de 93,7 % à la 8<sup>ème</sup> semaine (**Hayes et al., 1998**).

Au Congo, une étude d'évaluation des performances de reproduction menée sur 508 vaches et génisses et s'étalant sur 5 ans (1989 – 1994), montre que l'âge au premier vêlage est de 40 mois. L'intervalle moyen vêlage-vêlage et l'intervalle vêlage-fécondation sont respectivement de  $408 \pm 76$  jours et 120 jours. L'auteur rapporte que les performances paraissent satisfaisantes par rapport à la plupart de celles observées en Côte d'Ivoire, au Sénégal, au Ghana et au Mali. Par contre, au Liberia l'intervalle est plus court et est de  $386 \pm 64$  jours, au Nigeria l'intervalle moyen est de 363 jours dans une étendue de 308 à 417 jours avec un intervalle moyen de  $13,4 \pm 0,2$  mois dans les élevages du Congo (**Khang'mate et al., 2000**).

En terme général, les performances de reproduction varient considérablement entre les pays développés et en voie de développement, principalement en raison des différences dans les systèmes de production notamment, l'alimentation des animaux et la gestion des troupeaux. Dans des pays tels que le Malawi, l'Éthiopie, le Bangladesh et la Tunisie, l'IVV moyen des vaches est supérieur à 420 j. Dans les pays où l'élevage bovin laitier est développé, comme l'Iran, le Royaume Uni et l'Irlande, l'IVV est inférieur ou avoisine 400 j (tableau 1).

Tableau 1 : représentation des performances de reproduction des élevages bovins laitiers dans certains pays du monde.

Pays	Vaches (n)	IVS1 j	IVSF j	IVV j	TRIA1 %	Références
Maroc	599	78,8±35,6	119,2±83,8	/	53,2	(Haddada et al., 2005)
Maroc	678	/	126,6	/	55,6	(Lakhdissi et al., 1988)
Tunisie	/	/	144±60,6	452±95	/	(Ben Salem et al., 2009)
Malawi	30 092	/	107±38	457±59	/	(Banda et al., 2012)
Ethiopie	384	/	/	13,4±5,1 (mois)	/	(Moges, 2012)
Inde	1 796	/	/	423,05±12,24	/	(Kumar et al., 2015)
Corée	1 012	/	147,4±89,6	/	/	(Kim and Kang, 2006)
Bangladesh	100*	/	192,49±110,79	471,41±112,87	/	(Rahman and Rahman, 2006)
Pakistan	306	86,65±29,91	152,66±84,84	430,15±85,19	/	(Sattar et al., 2004)
Iran	8 204	68±38	/	403±86	/	(Ansari-Lari et al., 2010)
Norvège	23 049*	82,59±22,04	/	/	/	(Andersen et al., 2011)
Royaume Uni	19 042*	/	/	385 ± 45,3	/	(Royal et al., 2002)
Irlande	40 000	/	/	398±75,9	/	(Olori et al., 2002)
Irlande	2 471	83,7	/	407,2	37,1	(Mayne et al., 2002)
Slovaquie	1 197 478*	83,36±35,01	/	451,57±82,12	/	(Riecka and Candrák, 2011)

\* : enregistrements récoltés pendant la période de l'enquête et non pas le nombre de vaches.

### 3 Performances de reproduction en Algérie

Le tableau 2 ci-dessous regroupe les différentes études s'étant intéressées aux performances de reproduction des troupeaux laitiers en Algérie. Ne constituant pas une liste exhaustive de tous les travaux menés dans ce sens, nous estimons, néanmoins, que cette dernière est représentative compte tenu des équipes de chercheurs qu'elle renferme et le fait qu'elle regroupe les différentes régions du pays connues pour leur vocation d'élevage de bovin laitier. Il est à noter aussi que de nombreuses études ont été réalisées afin de recenser les différents facteurs influençant la reproduction bovine mais qui ne sont pas rapportées ici, tantôt à cause d'un effectif trop réduit qui est imposé par les protocoles expérimentaux, tantôt à cause de la méthodologie de l'étude. En effet, l'intervention des auteurs par des traitements hormonaux ou autres manipulation des animaux rend l'interprétation des performances de reproduction très délicate ou l'étude s'intéressait d'emblée à la période du post-partum et ne s'étalant pas jusqu'à la fécondation. Toutefois, ces travaux riches en renseignements seront exploités dans notre discussion.

Il ressort des études portant sur un grand effectif, que sur plus de 10 ans (**Ghozlane et al (2003)** et **Miroud et al (2014)**), l'IVSF n'a pas beaucoup changé (140 vs 148 j respectivement) hormis l'IVS1 qui est passé de 93,7 j à 72,3 j indiquant une certaine conscience d'inséminer tôt les vaches. Toutefois, le TRIA1 reste très faible (25 %). Le contraire est vrai, on enregistre un IVS1 allongé contre un TRIA1 très satisfaisant à l'instar de l'étude de **Kaouche-Adjlane et al (2016)** et **Bouamra et al (2016)**. Globalement, il y a un amalgame entre de bonnes et de mauvaises prestations des troupeaux laitiers algériens. Une seule explication convaincante ne peut être retenue dans de telles situations. Puisque dans les mêmes conditions de production, certaines fermes sont nettement meilleures que d'autres et dans les mêmes fermes certaines vaches sont plus performantes que d'autres. Cependant, tous les auteurs s'accordent à dire que le progrès est fort envisageable dans nos élevages à condition de tenir compte des différents facteurs influençant aussi bien la production que la reproduction.

Tableau 2 : représentation des performances de reproduction des élevages bovins laitiers dans en Algérie.

Région	Vaches (n)	IVS1 j	IVSF j	IVV j	TRIA1 %	Références
Nord	2400	93,70*	140,60*	/	18,18 à 69,07	( <b>Ghozlane et al., 2003</b> )
Est	74	58±34,67	86±56,43	/	/	( <b>Mouffok et al., 2011</b> )
Est	170	68,5±32,1	81,5±43,6	351,2±43,1	/	( <b>Semara et al., 2014</b> )
Est	1200	72,3±24,8	148±96,2	430±75	25	( <b>Miroud et al., 2014</b> )
Est	10 (PNH)	96±15	145±12	437±35	20	( <b>Merdaci and Chemmam, 2016</b> )
	10 (MB)	74±12	115±17	395±16	35	
Est	136	166±59	188±47	458±95	70±11	( <b>Kaouche-Adjlane et al., 2016</b> )
Centre	51 (Fleckvieh)	89,96±62,40	168,70±131,60	470,96±131,13	28,20	( <b>Mefti Korteby et al., 2016</b> )
	51 (MB)	94,50±53,09	207,45±143,47	493±14,68	23,81	
Centre	83	132,6±71,5	176,1±98,5	422,4±88,7	67,4±9,1	( <b>Bouamra et al., 2016</b> )
Centre	240	128,65*	168,34*	/	31,61**	( <b>Abdelli and Iguer-Ouada, 2017</b> )

\* les IVS1 et IVSF :  $\Sigma(m_i * n_i) / \Sigma n_i$  ;  $m_i$  : la moyenne IVS1 pour la ième wilaya et  $n_i$  est le nombre de vaches pour wilaya (idem pour IVSF).

\*\* le TRIA1 global a été calculé :  $n_i = \text{TRIA1}_i * N_i$  (ième groupe ;  $i = 3$ )  $\text{TRIA1 global} = \Sigma(n_i) / \Sigma(N_i)$

#### 4 Indices des performances de la reproduction dans le troupeau bovin laitier

Toute intervention sur la reproduction d'un troupeau demande une exploitation approfondie des résultats exprimant l'efficacité cumulée des processus biologiques et de la conduite du troupeau. Les bilans annuels des paramètres de reproduction qualifient rétrospectivement les performances apparentes que l'intégralité des phénomènes observés. Certains paramètres sont influencés par le niveau de réforme pour trouble de fertilité-fécondité et sous-estiment donc les problèmes. Finalement, l'examen des paramètres de reproduction gagne à être effectué en séparant 2 objectifs : l'analyse en vue d'une orientation diagnostique ou de la mesure de l'efficacité reproductive au niveau du troupeau (**Seegers, H, 1998**). La fertilité d'une femelle

est définie comme l'aptitude physiologique de se reproduire c'est-à-dire qu'elle nécessitera une seule, deux, trois ou plus d'insémination pour être fécondée. La fécondité traduit une notion économique : nombre de veaux produits (donc nouvelles lactations) pendant une durée déterminée : vie de la femelle ou année de production (**Vallet et al., 1998**). Ainsi une mesure objective de la fertilité et de la fécondité d'un troupeau laitier se réfère à des événements liés à des dates du calendrier à savoir :

- Le vêlage ;
- La 1<sup>ère</sup> chaleur observée après vêlage ;
- Les inséminations (IA1, IA2,...) ;
- L'insémination fécondante.

A partir de ces dates (événements) plusieurs paramètres (critères) peuvent être obtenus pour dresser un bilan de reproduction correspondant, essentiellement, à des intervalles de temps exprimés en jours (**Vallet et al., 1998**).

#### 4.1 Paramètres de fécondité

La fécondité d'un troupeau traduit le fait que ses femelles se reproduisent dans un temps donné. Elle est mesurée essentiellement en élevage bovin par l'IVV ou plus simplement par l'IVSF (**Cauty and Perreau, 2003**).

##### 4.1.1 Intervalle naissance et 1<sup>er</sup> vêlage (INV1)

L'alimentation des génisses, par ses répercussions sur la croissance et sur l'état d'engraissement, est responsable de la date d'apparition de la puberté et de la fertilité. Elle se manifeste quand les génisses ont atteint 40 à 50 % du poids adulte, entre 10 et 15 mois selon les races (**Leborgne et al., 2013**). Un INV1 très court contribue à l'augmentation de l'effectif des vaches laitières et aussi peut servir dans le remplacement des vaches infertiles. En générale, chez les vaches à haut mérite génétique, l'objectif de l'âge au 1<sup>er</sup> vêlage doit être approximativement 24 mois (**Ball and Peters, 2007**).

##### 4.1.2 Intervalle Vêlage-1<sup>ères</sup> Chaleurs (IVC1)

Il évalue l'importance l'ancestrus *post-partum* (PP) et renseigne sur la reprise de l'activité ovarienne. En effet, la cyclicité et l'intensité des chaleurs peuvent être perturbées chez les hautes productrices (**Freret et al., 2005**). Le pourcentage d'animaux détectés avant les 60 jours *post-partum*, doit être supérieur à 70 %. L'efficacité de la détection des chaleurs est considérée excellente à 85 % des vaches observées en chaleurs avant les 60 j *post-partum*. La valeur moyenne du troupeau doit être aux alentours des 50 j *post-partum*. Néanmoins, ce paramètre

est subjectif puisqu'il est influencé par plusieurs facteurs comme les problèmes de parturition (dystocies, fièvre vitulaire et rétention placentaire ...) ou les métrites (**Heersche and Nebel, 1994**). En effet, les besoins nutritionnels augmentent rapidement avec la production de lait après le vêlage coïncidant avec un faible appétit cela entraîne un bilan énergétique négatif qui retarde la première ovulation en inhibant la fréquence du pouls de LH et en abaissant les taux de glucose sanguin, d'insuline et de facteur de croissance analogue à l'insuline IIGF-I qui limitent collectivement la production d'œstrogènes par le follicule dominant. Un bilan énergétique négatif réduit, aussi, les concentrations sériques de progestérone. Ces interactions nutritionnelles avec l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien entraînent inévitablement une faible fertilité des vaches laitières (**Butler, 2000**).

#### 4.1.3 Intervalle Vêlage-1ère Saillie (IVS1)

Il dépend à la fois de la durée de l'anœstrus *post-partum*, de la qualité de surveillance des chaleurs et la période d'attente de l'éleveur pour faire reproduction la vache (**Cauty and Perreau, 2003**). En l'absence d'information sur l'apparition des 1<sup>ères</sup> chaleurs, le paramètre IVS1 est un très bon indicateur de la reprise de l'activité ovarienne. L'allongement de cet anœstrus *post-partum* est identifié comme le majeur problème de la fertilité du troupeau et de sa rentabilité (**Burns et al., 2010**).

#### 4.1.4 Intervalle Vêlage-Saillie Fécondante (IVSF)

L'IVSF, qui explique 90 % de l'IVV, peut être considéré comme un bon critère d'estimation de la fécondité. Au niveau individuel, l'infécondité qualifie un IVSF supérieur à 110 j et à l'échelle de troupeau lorsque la proportion des vaches ayant un IVSF supérieur à 110 j dépasse 15 % (**Leborgne et al., 2013**).

#### 4.1.5 Intervalle Vêlage-Vêlage (IVV)

C'est le paramètre technico-économique le plus significatif dans la réalisation de l'objectif théorique de « un veau par vache et par an ». Associé à d'autres paramètres comme le taux de gestation, il constitue une bonne mesure rétrospective de l'efficacité reproductive des fermes (**Banda et al., 2012**). En effet, un IVV long suggère un intervalle entre la 1<sup>ère</sup> IA et l'IAF long. Ainsi, il renseigne sur le temps perdu en raison des échecs aux IA. Toutefois, dans certains élevages de vaches fortes productives, cet intervalle peut être rallongé volontairement. Cette période (IA1-IAF) dépend de la bonne réussite de l'insémination et du nombre de cycles nécessaires pour obtenir une fécondation. En général, il ne doit pas être supérieur à 1,6 paille par IA (**Cauty and Perreau, 2003**). Les intervalles entre les vêlages ne comprennent pas les

vaches primipares et les vaches abattues pour des problèmes de reproduction. De courts intervalles entre les vêlages entraînent non seulement plus de veaux au cours de la vie de la vache, mais également une production laitière moyenne plus importante. L'intervalle satisfaisant entre les vêlages est inférieur à 13,6 mois (**Colazo and Kastelic, 2012**).

## 4.2 Paramètres de fertilité

La fertilité caractérise l'aptitude d'une vache d'être fécondée. Elle est appréciée par le taux de réussite à l'insémination (**Cauty and Perreau, 2003**).

### 4.2.1 Taux de réussite à la 1<sup>ère</sup> insémination (TRIA1)

Le taux de réussite à la 1<sup>ère</sup> saillie se définit par le rapport entre le nombre de vaches gestantes après la 1<sup>ère</sup> saillie et le nombre total de vaches inséminées. Il est considéré comme un des meilleurs indicateurs de la fertilité et de la reproduction en générale. Cependant, plusieurs facteurs peuvent affecter ce paramètre à savoir la qualité de l'ovule, l'environnement utérin et la détection des chaleurs (**Nebel and McGillaiard, 1993**). Une vache trop maigre au vêlage ou présentant un amaigrissement trop important pendant les 2 premiers mois de lactation n'a qu'une chance sur 3 d'être gestante après la 1<sup>ère</sup> saillie (**UNCEIA, 2010**). Ce taux est considéré acceptable s'il est supérieur à 50 % (soit 35 à 40 % pour les hautes productrices). L'objectif souhaitable est de 60 % chez les vaches et 70 % chez les génisses (**Leborgne et al., 2013**). Le tableau 3 présente les principaux indices (paramètres) d'évaluation des performances des troupeaux bovins laitiers ainsi que les objectifs pratiques à atteindre afin qu'ils soient rentables.

Tableau 3 : principaux indices d'évaluation de la fertilité et de la gestion de la reproduction à l'échelle du troupeau et des objectifs à atteindre (**DesCôteaux and Vaillancourt, 2012**).

<b>Indices de fécondité</b>	<b>Définition</b>	<b>Objectifs</b>
IVV	Intervalle entre 2 vêlages successifs	365-380 j
IVC1	Intervalle entre le vêlage et les 1 <sup>ères</sup> chaleurs	< 50 j
IVS1	Intervalle entre le vêlage et la 1 <sup>ère</sup> saillie	85-100 j
Taux de Gestation	Taux de Gestation : proportion des gestantes par rapport au nombre de vaches éligibles à la reproduction sur une période d'une lactation complète ou d'un an.	85 %
Taux de Réforme	Taux de Réforme : proportion de réformées involontairement pour infécondité par rapport à toutes les vaches réformées.	< 8-12 %
<b>Indices de fertilité</b>		
Succès IA <sub>n</sub>	Succès IA <sub>n</sub> : Proportion de gestantes par rapport aux vaches inséminées à la n <sup>ème</sup> IA.	≥ 45 %
Taux de non-retour	Taux de non-retour : Proportion de vaches qui ne sont pas détectées en chaleurs suite à une IA après un certain délai (28, 35, 90, 90j).	> 60 %
IA/IAF	Rapport entre le nombre total d'IA et le nombre d'IAF.	< 1,7 %
<b>Indices de gestation</b>		
PA	Période d'attente : nombre de jours après le vêlage pour la mise à la reproduction.	50 j
Détection des chaleurs	Proportion de vaches détectées en chaleurs par rapport au nombre de vaches non gestantes et mises à la reproduction.	> 60 %
Taux d'insémination	Proportion de vaches inséminées par rapport au nombre de vaches non gestantes et mises à la reproduction.	> 60 %
IA <sub>n</sub> -IA <sub>n-1</sub>	Intervalle entre 2 IA successives	32 j

## 5 Facteurs d'infertilité

La période de transition de la fin de la gestation à la lactation est la période la plus difficile sur le plan métabolique pour la vache laitière. Le manque d'adaptation au cours de cet intervalle entraîne fréquemment des maladies métaboliques (hypocalcémie, hypomagnésémie, cétose et stéatose hépatique) et d'autres problèmes (mammites, déplacement de la caillette, rétention membranaires, métrite et mastite). Les vaches qui ont été affectées par des troubles du métabolisme ou de la reproduction après le vêlage auront des taux de conception plus bas que les vaches en bonne santé. L'alimentation et la gestion sont essentielles pendant la période de transition pour réduire les impacts négatifs sur la productivité et les performances de reproduction ultérieures. Le BCS au cours de cette période est également important. Une augmentation du taux de mobilisation des réserves corporelles a des conséquences sur la santé et la fertilité (**Colazo and Kastelic, 2012**). Par conséquent, les performances reproductives, entre autres le taux de conception, sont affectées par de nombreux facteurs, tant intrinsèques à la vache que ceux relatifs à la gestion de la reproduction.

## 5.1 Facteurs liés à l'animal

### 5.1.1 L'âge (parité)

L'augmentation du numéro de lactation a été associée à une réduction de la fertilité. Les génisses laitières sont habituellement plus fertiles que les vaches. Des observations opposées ont été rapportées à l'encontre des variations des paramètres de fécondité et de fertilité en fonction de l'âge (**Hanzen et al., 1996**). Souames et al (2013) ont rapporté que le pourcentage des primipares ayant repris l'activité ovarienne à 30 j PP, est inférieur par rapport aux multipares (30,76 % vs 53,84 % respectivement) sans autant atteindre le seuil de signification (**Souames et al., 2013**). Dans une autre étude, il a été démontré que les primipares ont 7,6 fois de chance (*odds ratio*) d'avoir des problèmes de la reprise de l'activité ovarienne que les multipares (**Souames et al., 2018**).

### 5.1.2 La génétique

L'héritabilité de la plupart des caractères traditionnels de mesure des performances de reproduction chez la vache laitière est faible ; le coefficient d'héritabilité  $h^2 = 0,02 - 0,04$  (**Berry et al., 2014**). Cependant, la sélection de caractéristiques de reproduction spécifiques, tel que l'âge à la puberté, pourrait entraîner un progrès génétique mesurable. En effet, une sélection exclusive sur la production va à l'encontre des performances de reproduction. seul le choix des géniteurs sur la base des index de production laitière, l'intégration des index de fertilité positifs dans les schémas de croisement améliorera le taux de réussite en 1<sup>ère</sup> insémination (**Dziuk and Bellows, 1983, Leborgne et al., 2013**). Le progrès génétique doit être orienté vers l'augmentation de l'adaptabilité des vaches au stress environnemental du péri-partum (**Nakada, 2006**). Effectivement, D'après Hansen (2011), l'équipe de Khatib en 2008 et 2010 ont identifié des gènes spécifiques affectant la survie embryonnaire. Ces gènes sont STAT5A, FGF2, GHR, PGR, PRLR et SERPINA14. D'autre part, ils ont identifié les allèles STAT5A et FGF2 qui sont associés à la fertilité des taureaux (**Hansen, 2011**).

### 5.1.3 La reprise de la cyclicité après le vêlage

Pour les vaches laitières en début de lactation, l'objectif est d'obtenir un taux d'ingestion élevé, cela devrait non seulement accélérer le début des cycles œstraux après le vêlage, mais aussi augmenter les taux de conception et raccourcir les intervalles du vêlage jusqu'à la conception (**Diskin, 2008**). Il a été démontré que le nombre de cycles œstraux ovulatoires après le part influence de manière bénéfique le taux de conception ultérieur. Par conséquent, il est souhaitable que les vaches laitières reprennent l'ovulation au cours des quatre premières

semaines après le vêlage. La sécrétion de la FSH commence au cours de la première semaine *post-partum*, ce qui stimule le début de la croissance du follicule ovarien et l'apparition d'un follicule dominant sur l'ovaire vers 12-16 jours après le vêlage. Le destin de ce follicule, qu'il s'agisse d'ovuler ou de subir une atresie, semble être lié au fait qu'il produise de l'œstradiol, qui semble être associé à une exposition adéquate à une fréquence de LH et à un facteur de croissance IGF-I (**Diskin et al., 2003, Roche, 2006**). Le follicule sélectionné sécrète les œstrogènes et l'Inhibine qui a pour conséquence une réduction de la sécrétion de la FSH empêchant les autres follicules de la cohorte de s'accroître. Ce follicule dominant (FD) est principalement sensible à la LH et son ovulation est déterminée par la fréquence des impulsions de LH à laquelle il est exposé à ce moment-là. Chez la vache laitière, dans 80 % des cas il y aura ovulation sans manifester des chaleurs et 15 % des follicules dominants subiront l'atresie. Seulement, 1 à 5 % deviendront des FD qui peuvent devenir des kystes folliculaires (**Roche, 2006**). Il est de plus en plus évident que le facteur de croissance IGF-I (*Insulin-like Growth Factor I*) est un médiateur potentiel des effets nutritionnels sur la fertilité. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'IGF-I au cours des deux premières semaines *post-partum* est associée à une ovulation plus précoce (**Patton et al., 2007**). L'IGF-I augmente le nombre des récepteurs à la LH et améliore la réactivité des cellules folliculaires à la LH, ce qui augmente à son tour la production d'œstradiol folliculaire, condition préalable à la survenue de l'ovulation. En outre, il augmente la production de progestérone par les cellules thécales stimulée par la LH (**Spicer and Stewart, 1996**).

La quantité d'énergie ingérée, le BCS et la production laitière constituent les principaux facteurs pouvant affecter la balance énergétique chez les vaches laitières. Par conséquent, la reprise de la cyclicité ovarienne qui est dépendante de la taille du FD et de fréquence de la sécrétion pulsatile de la LH, sera affectée (**Drion et al., 1996**). Bien que chez les vaches allaitantes, la présence du veau et la succion sont le majeur facteur affectant la sécrétion de la LH, chez la vache laitière c'est plutôt le BCS et la balance énergétique (**Crowe, 2008, Roche, 2006**). Le mauvais état nutritionnel des vaches après le vêlage, témoigné par la baisse du BCS, est la principale cause du retard de la première ovulation. Une plus grande perte de BCS (> 1 unité) après le vêlage augmente le risque de retarder la première ovulation et prolonge le début de l'activité lutéale (**Shrestha et al., 2005**). L'application des programmes de traitement hormonaux est un puissant outil pour pallier aux problèmes de fertilité des vaches laitières. Cependant, le recours abusif à ces traitements peut cacher les carences de gestion des éleveurs et diminuer leur efficacité d'observation des chaleurs (**Sakaguchi 2011**).

#### 5.1.4 L'état corporel (BCS)

Les vaches à hautes productrices ont un BCS plus faible et perdent plus de condition physique en début de lactation que les vaches à mérite moyen. La perte de BCS en début de lactation est liée de manière défavorable aux performances de reproduction, l'effet étant plus important chez les animaux de haute qualité génétique. Le BCS est facile à mesurer et pourrait être utilisé à la fois pour la gestion et dans un programme de croisement en tant que critère de sélection indirect pour la fertilité (**Pryce et al., 2001**). Des études ont montré l'importance du BCS dans la bonne conduite des troupeaux bovins laitiers. Lorsque le BCS au vêlage est trop élevé, cela peut limiter la consommation alimentaire juste après la mise-bas et prédisposer les vaches à un taux élevé de perte de BCS. Inversement, lorsque le BCS est trop bas, la vache mettra-bas avec peu de réserves corporelles. Dans ce cas, la perte du BCS peut être minime mais les réserves restent faibles. Ainsi, les vaches avec un faible BCS 7–10 semaines après la mise-bas mettent plus de temps pour concevoir (**Wathes et al., 2007**). Il semble que la leptine, qui est fortement corrélée avec le BCS surtout autour du vêlage, joue un rôle important sur l'activité ovarienne. Les vaches ayant un BCS inférieur à 2,5 ont une période d'anoestrus prolongée (**Beam and Butler, 1997**). En outre, une forte concentration de leptine 2 semaines avant la mise-bas est un très bon prédicteur de l'allongement de l'IVS1 et du prolongement de la date de conception (**Wathes et al., 2007**).

Le pourcentage de graisse corporelle peut être déterminé en évaluant le BCS des vaches. Un changement d'un point de BCS, sur une échelle de 5 points, équivaut à un gain ou une perte de poids de 45 à 64 kg. En règle générale, si plus de 15 % des vaches du troupeau se situent en deçà du BCS «idéal» au vêlage (entre 3 et 3,5), la nutrition des vaches tarées doit être revue. Les vaches maigres auront des intervalles entre les vêlages plus longs et une plus grande proportion de ces vaches se trouvent en anoestrus *post-partum* prolongé par rapport aux vaches ayant un BCS modéré. Les concentrations d'AGNE chez ces vaches sont plus élevées au début du post-partum, indiquant une lipolyse plus importante et un NEB (**Shrestha et al., 2005**). Parallèlement, il est également conseillé de ne pas dépasser 15 % de vaches du troupeau au-dessus du BCS «idéal» au vêlage. Les vaches obèses ont de plus grandes difficultés de mise bas et risquent davantage de développer des maladies métaboliques réduisant ainsi leur fertilité. Une perte extrême de BCS après le vêlage a également un effet négatif sur les performances de reproduction des vaches laitières (**Colazo and Kastelic, 2012**). Un bilan énergétique négatif modifie le schéma de développement folliculaire, en modifiant la durée de vie du follicule dominant et l'atrésie peut être initiée lorsque la sécrétion de LH est perturbée. Ces changements

peuvent prédisposer les animaux au développement de follicules kystiques ovariens, à une fertilité réduite et à des réactions médiocres à la synchronisation de l'œstrus (**Lucy et al., 1992**). La diminution moyenne du BCS entre le vêlage et le score le plus bas ne devrait pas dépasser un point dans le système d'échelle à 5 points. Les vaches laitières qui diminuent de plus d'un point de BCS entre le vêlage et la reproduction peuvent avoir des taux de conception inférieurs à 36 %. Dans les troupeaux de bovins, il est admis qu'au fur et à mesure que le BCS augmente, le taux de conception augmente. Dans les troupeaux laitiers, les performances de reproduction sont positivement corrélées au BCS lors de la première insémination, ou à la perte de ce dernier entre le vêlage et la première insémination (**Colazo and Kastelic, 2012**).

#### 5.1.5 La production laitière

Il est bien établi que la période du tarissement est un élément essentiel des performances ultérieures des vaches laitières plutôt qu'une période de repos insignifiante entre les lactations (**Stevenson, 2001**). Toutefois, l'association entre un fort rendement laitier et la réduction de la fertilité a été bien démontré par plusieurs chercheurs. Dans une étude sur 312 multipares, les vaches ayant IVSF de 150 j produisaient 13 kg/j de lait de plus par rapport à celles qui avaient conçu à 80 j PP (**Wathes et al., 2007**). La production laitière peut augmenter en raison de facteurs environnementaux adéquats tels qu'une nutrition équilibrée, un bon état de santé et une meilleure gestion, ainsi qu'une amélioration génétique. Pryce et Veerkamp (2001) ont estimé qu'environ 50% de la progression totale de la production laitière au Royaume-Uni peut être attribuée à l'amélioration génétique (**Pryce and Veerkamp, 2001**).

Les corrélations génétiques entre le rendement en lait et la fertilité étant négatives, la fertilité décroît à mesure que le mérite génétique augmente. De même, Hoekstra et al. (1994) ont montré qu'une augmentation de la proportion de gènes Holstein était associée à une réduction de la fertilité et du taux de réussite en 1<sup>ère</sup> IA (**Buckley et al., 2003**). Selon Ball et Peters (2007) : « *Même sous des conditions idéales avec 100 % de vaches normales et 100 % de taux de détection des chaleurs, le taux de conception ne sera pas 100 %, au meilleurs des cas, le taux de conception sera 60-70 %* ». Cela est dû d'une part à l'échec de conception et aux mortalités embryonnaires (**Ball and Peters, 2007**).

Les changements métaboliques sous-jacents associés à la mobilisation tissulaire juste après la mise-bas pour produire le lait conduisent à une faible fertilité (**Wathes et al., 2007**). Il a été bien mis en évidence une relation négative entre la production de lait au moment de l'œstrus et la durée de la chaleur. Les vaches à rendement élevé ont des follicules dominants

significativement plus grands concomitants à des concentrations d'œstradiol moins élevées que les vaches à faible rendement. L'augmentation du catabolisme hépatique de l'œstradiol, due à l'augmentation du débit sanguin dans le foie afin de soutenir une production laitière élevée, est une explication plausible de la réduction de l'œstradiol en circulation sanguine (**Lopez et al., 2004**).

#### 5.1.6 Le tarissement

Une durée d'environ 2 mois de tarissement apparaît nécessaire pour une bonne relance hormonale de la reproduction après le vêlage et la régénération du tissu galactophore pour la prochaine lactation (**Ball and Peters, 2007, Wolter, 1997**). D'après Gumen et al (2011) raccourcir ou éliminer la période sèche, est fortement préconisé pour les vaches laitières hautes productrices. D'autant plus que l'appétit est maximal pendant la seconde moitié de la lactation, cela favorise un bilan énergétique positif et un BCS optimal. Cet appétit est maintenu après le vêlage réduisant ainsi la chute brutale de BCS et la mobilisation des réserves adipeuses (moins d'AGNE circulant) qui favorise la fonction immunitaire empêchant les rétentions placentaires et les métrites (**Gumen et al., 2011**).

La principale conséquence de la gestion d'une période de tarissement courte est une amélioration du bilan énergétique post-partum due à une plus grande CI après le vêlage. La réduction du nombre et de l'intensité des changements alimentaires apportés au pré-partum semble permettre le plein développement de la capacité d'absorption de la paroi du rumen avant la mise bas, et cet avantage a été maintenu après le vêlage, permettant une augmentation du CI et des flux de nutriments sans affecter l'efficacité ruminale (**Jolicoeur et al., 2014**). L'élimination de la période de tarissement améliore le statut métabolique, comme indiqué par la diminution des AGNE plasmatique, la diminution de l'accumulation de Triglycérides dans le foie et l'amélioration de la balance énergétique au cours de la période péri-partum. Cette amélioration est due à une augmentation de la CI (**Rastani et al., 2005**). Bien qu'une courte durée de tarissement (35 jours) n'ait eu aucune incidence sur la production de lait, les concentrations de lait et les rendements en matières grasses et en protéines, la perte de poids corporel était réduite et le BCS avait tendance à augmenter plus rapidement après le vêlage et la digestibilité des nutriments dans le rumen était plus grande (**Jolicoeur et al., 2014**).

## 5.2 Facteurs liés à la gestion

### 5.2.1 Nutrition

En début de lactation, compte tenu de l'augmentation brutale des besoins nutritifs et de la progression lente de la capacité d'ingestion (CI), le déficit énergétique est inévitable. Le manque d'appétit, l'adaptation de la microflore digestive à son substrat qui nécessite 2 à 3 semaines, la reconstitution des microvillosités ruminales qui nécessite 5 à 6 semaines pourraient accentuer le bilan énergétique négatif et son prolongement sur plusieurs semaines (**Wolter, 1997**). Cependant, chez les vaches laitières nourries au pâturage, une alimentation supplémentaire au cours des 5 premières semaines de lactation réduisait l'intervalle entre les premiers œstrus et les vaches ayant une charge grasseuse faible après le vêlage avaient des périodes d'anœstrus plus courtes que les vaches grasses (**Rhodes et al., 2003**). La nutrition joue un rôle central dans la détermination de la fertilité des vaches en *post-partum*. cela affecte le taux de conception des vaches pendant la période de reproduction en augmentant l'incidence de l'anœstrus en raison de son effet supprimeur sur la fréquence pulsatile de la LH et en réduisant la production d'œstradiol par le FD qui subit alors une atresie plutôt que l'ovulation (**Roche, 2006**). Les jours post-partum jusqu'à la première ovulation et la fonction lutéale des vaches laitières ont été liés au bilan énergétique au cours des trois premières semaines *post-partum* (**Randel, 1990**). Cependant, une supplémentation alimentaire en matière grasse en début de lactation n'améliore pas significativement la fécondité des vaches laitières (**Grummer and Carroll, 1991**). Chez les bovins, une augmentation de la consommation de graisses alimentaires a modifié positivement un certain nombre de processus physiologiques ovariens, notamment la croissance et la fonction folliculaires, la durée de vie des corps jaunes et la durée des intervalles anovulatoires *post-partum* (**Thomas et al., 1997**).

Un apport excessif en protéines peut réduire les performances de reproduction après le vêlage, en particulier chez les vaches laitières plus âgées. D'un autre côté, la sous-alimentation de la vache en *post-partum* prolonge la période d'inactivité ovarienne. Elle semble être due à une suppression de la libération pulsatile de LH par l'antéhypophyse, elle-même contrôlée par la libération de GnRH par l'hypothalamus (**Randel, 1990**). Toutefois, l'effet des protéines alimentaires sur la reproduction est complexe. Il a été rapporté que des apports protéiques prolongés réduisaient les performances de reproduction. L'efficacité de la reproduction pouvait être altérée si l'apport protéique était en quantités dépassant largement les besoins de la vache. Il semble que l'exposition à des taux élevés d'ammoniac ou d'urée puisse altérer la maturation des ovocytes et la fécondation ou la maturation d'embryons en développement, en particulier si

le rumen reçoit un apport énergétique insuffisant (**Bindari et al., 2013**). L'urée est un autre paramètre métabolique souvent associé à la fertilité. Les concentrations d'urée augmentent donc avec la quantité de protéines alimentaires, en particulier s'il y a suffisamment d'énergie alimentaire fournie en même temps. De faibles concentrations en urée indiquent probablement une consommation insuffisante de protéines. Alors que des valeurs élevées sont associées à des concentrations élevées d'ammoniac, susceptibles d'avoir des effets toxiques directs sur l'ovocyte et / ou l'embryon. Une réduction de 20% du taux de gestation a été signalée lorsque les concentrations sanguines d'urée dépassaient 7 mMol/l (**Sheldon et al., 2006**).

Les concentrations plasmatiques d'AGNE sont négativement corrélées au bilan énergétique négatif. La perte de poids corporel chez les vaches est associée à une augmentation des concentrations d'AGNE suite à l'activation des voies lipolytiques afin de répondre principalement aux besoins de production laitière (**Shrestha et al., 2005, Vizcarra et al., 1998**). Pendant de la lipolyse, du glycérol et des AGNE sont libérés dans la circulation. Ces derniers sont captés par le foie où ils sont soit transformés en triglycérides ou oxydés dans les mitochondries. Le risque d'une stéatose hépatique est incontournable en cette période du fait que le foie des ruminants présente des capacités à exporter les graisses inférieures à ses capacités de synthèse. L'oxydation de ces AGNE dans les mitochondries par le biais du cycle de Krebs fournit de l'ATP et de l'acétyl-CoA à la cellule. Lors d'un bilan énergétique négatif, l'apport de l'oxalo-acétate est insuffisant ce qui conduit à l'accumulation de l'acétyl-CoA qui sera orienté vers la formation de corps cétoniques (acéto-acétate,  $\beta$  hydroxybutyrate (BHB) et acétone) (**DesCôteaux and Vaillancourt, 2012**). D'après Kalem et al (2017) les vaches ayant des problèmes de conception (non-gestantes) présentaient des taux significativement élevés de BHB durant les 52 j *PP* par rapport aux vaches n'ayant pas de problèmes (**Kalem et al., 2017**).

Considérant que le glucose, l'insuline et l'IGF-I influent la fonction de reproduction par des actions directes sur le cerveau, les ovaires et les voies génitales tubulaires. Parmi ceux-ci, les concentrations d'IGF-I étaient le plus étroitement liées à la fertilité. Les concentrations d'IGF-I chutent précipitamment au vêlage puis se rétablissent lentement. Par conséquent, les concentrations de NEFA et de BHB reflètent une quantité importante de mobilisation tissulaire et sont donc indirectement associées à la fertilité (**Sheldon et al., 2006**). L'infection et l'inflammation de l'utérus et du col utérin affectent environ une vache laitière sur trois, avec des conséquences importantes sur le calendrier de la gestation. Une mobilisation lipidique prématurée ou excessive, reflétée par des concentrations sériques élevées d'AGNE pendant la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> semaine *post-partum*, est associée à un risque accru de maladies cliniques telles

que la rétention placentaire, les métrites et le déplacement de la caillette. Une concentration élevée d'AGNE peut avoir des effets directs sur la fonction des cellules immunitaires. L'accumulation des acides gras dans le cytoplasme et la membrane plasmiques des cellules immunitaires les exposent aux agents d'oxydation, c'est-à-dire au stress oxydatif (**LeBlanc, 2012**).

Un apport insuffisant en énergie, en protéines, en vitamines et en micro et / ou macro-minéraux a été associé à des faibles performances de reproduction. Parmi ces effets nutritionnels sur la reproduction, le bilan énergétique est probablement le facteur nutritionnel le plus important lié à une fonction de reproduction médiocre chez les animaux (**Patton et al., 2007, Shrestha et al., 2005**). La fonction de reproduction est compromise car l'énergie disponible ne sera utilisée à la reprise de l'activité ovarienne qu'après avoir satisfait les besoins énergétiques prioritaires tel que les besoins du métabolisme de base et de production de lait (**Bindari et al., 2013**). La priorité à l'utilisation métabolique de l'énergie disponible chez les ruminants, a été donnée en classant chaque état physiologique par ordre d'importance (**Short and Adams, 1988**) :

- 1) Métabolisme de base,
- 2) Activité,
- 3) Croissance,
- 4) Réserves d'énergie,
- 5) Gestation,
- 6) Lactation,
- 7) Réserves d'énergie (stockage lipidique dans les muscles et d'autres organe),
- 8) Reprise de la cyclicité ovarienne et le début de la gestation
- 9) Réserves d'énergie excédentaires (Tissu adipeux)

### 5.2.2 L'efficacité de la détection des chaleurs

L'efficacité et la précision de la détection des chaleurs chez les vaches et les génisses influencent profondément les performances reproductives et la rentabilité du troupeau laitier. Elle est définie comme le pourcentage d'œstrus observés par rapport à ceux attendus pour une période donnée. Et la précision de détection des chaleurs est le pourcentage des vraies chaleurs observées par rapport à un dosage de progestérone dans le lait. La précision de détection n'est appliquée que pour les élevages exprimant un faible taux de gestation (**Heersche and Nebel, 1994**). Une fois que les cycles œstraux ont été établis, les vaches doivent continuer à revenir à l'œstrus tous les 17-24 jours (**Diskin, 2008**). L'efficacité de la détection des chaleurs est un

facteur déterminant de la réussite de la reproduction qui exige de l'éleveur l'expérience et la disponibilité surtout si l'insémination est faite sur des chaleurs observées. Elle est affectée par le type de stabulation, l'état du sol, la production laitière, les boiteries et la fréquence d'observation des chaleurs par jour (Diskin and Sreenan, 2000). Les vaches produisant plus de 40 L/j ont des chaleurs souvent silencieuses et de courtes durées. Elles sont de  $6,2 \pm 0,5$  heure vs  $10,9 \pm 0,7$  par rapport aux produisant moins (**Lopez et al., 2004**). Le tableau 4 ci-dessous montre que l'IVS1 et IVSF dépendent du taux de détection des chaleurs et le taux de conception du troupeau. En effet, même avec des taux de conception du troupeau élevés (60 % par exemple) et un IVS1 acceptable (60 j) on enregistre un IVSF de 88 j dans les fermes à faible taux de détection des chaleurs (50 %) contre 77 j pour ceux ayant un bon taux de détection (**Ball and Peters, 2007**). D'autre part, la reproduction est le principal motif d'abattage de plus de 20 % des vaches réformées. Une meilleure détection de l'estrus peut réduire l'incidence de réforme à cause de la reproduction (**Bascom and Young, 1998**).

Tableau 4 : effet de l'intervalle vêlage-1ère saillie, le taux de conception et taux de détection des chaleurs sur l'intervalle vêlage-conception (**Ball and Peters, 2007**).

IVS1	IVSF									
	Taux de détection des chaleurs à 80 %					Taux de détection des chaleurs à 50 %				
	Taux de conception (%)					Taux de conception (%)				
	40	45	50	55	60	40	45	50	55	60
<b>50</b>	87	80	76	71	67	110	98	92	84	78
<b>55</b>	92	85	81	76	72	115	103	97	89	83
<b>60</b>	97	90	86	81	77	120	108	102	94	88
<b>65</b>	102	95	91	86	82	125	113	107	99	93
<b>70</b>	107	100	96	91	87	130	118	112	104	98
<b>75</b>	112	105	101	96	92	135	123	117	109	103
<b>80</b>	117	110	106	101	97	140	128	122	114	108
<b>85</b>	122	115	111	106	102	145	133	127	119	113
<b>90</b>	127	120	116	111	107	150	138	132	124	118
<b>95</b>	132	125	121	116	112	155	143	137	129	123

Pour maximiser la détection de l'œstrus, il est extrêmement important de surveiller visuellement les vaches autant que possible. Les observations doivent avoir lieu le plus tôt et le plus tard possible, ainsi qu'au milieu de la journée. La détection de l'œstrus visuelle peut être l'une des tâches les plus chronophages cependant, elle conditionne le succès de tout programme d'insémination artificielle. Selon Pursley et al (1997), l'application des programmes hormonaux de synchronisations des chaleurs n'améliore pas le taux de gestation des élevages. Cela permet aux éleveurs de s'affranchir de la contrainte d'observation des chaleurs en les regroupant en un temps donné (**Pursley et al., 1997**). Cependant, il est impératif de maîtriser les nombreux facteurs affectant l'expression des chaleurs :

- **Logement** : Pour que la chaleur soit exprimée de manière satisfaisante, les vaches doivent disposer de suffisamment d'espace pour permettre leur interaction. Si la densité de peuplement est trop élevée, l'expression des signes de chaleur est réduite, ce qui rend la détection plus difficile, tout en augmentant le risque d'identification erronée des vaches en chaleur.

- **Etat du sol** : les vaches préfèrent manifester les chaleurs sur les surfaces plus douces comme les terrains en herbe ou en paille comparativement à une allée en béton. Le nombre de chevauchements est réduit de près de la moitié lorsque les vaches sont maintenues sur du béton plutôt, tandis que la durée de manifestation de l'œstrus est réduite de 25% (**Britt et al., 1986**).

- **Problèmes de pieds et boiteries** : les vaches qui ont mal aux pieds ou qui ont une mauvaise conformation manifestent moins les chaleurs par les chevauchements. En outre, ces vaches peuvent très bien être montées lorsqu'elles ne sont pas chauffées car il est trop douloureux de s'échapper des vaches qui les montent.

### 5.2.3 La taille du troupeau

D'après Hanzen et al (1996), la fertilité diminue avec l'augmentation de la taille du troupeau. Cette constatation est sans doute imputable au fait que la première insémination est habituellement réalisée plus précocement dans ces troupeaux entraînant une augmentation du pourcentage de retour en chaleurs après insémination (**Hanzen et al., 1996**). La taille du troupeau influence principalement le taux de détection des chaleurs en réduisant la durée et l'intensité d'expression d'oestrus par les vaches. L'observation est la méthode la plus courante de détection de l'oestrus. Cependant, la détection visuelle de l'oestrus n'est pas efficace lorsque les vaches sont gérées en grands groupes. Les grands troupeaux ont besoin de plus de temps pour la détection de l'oestrus, l'identification, le tri, l'insémination et la conservation des données. Toutefois, les grandes exploitations corrigent ce problème en utilisant des protocoles de synchronisation ne nécessitant pas la détection des chaleurs qui permettent d'inséminer les vaches à temps fixe (*Timed Artificial Insemination*). L'utilisation de ces protocoles, associée à l'identification précoce des vaches non-gravidés, réduira encore l'intervalle de réinsémination et améliorera l'efficacité de la reproduction du troupeau (**Colazo and Kastelic, 2012**).

### 5.2.4 Diagnostic de gestation

Le diagnostic de gestation est un outil essentiel de la gestion de la reproduction. L'objectif principal du diagnostic de gestation est d'identifier les vaches non-gestantes le plus tôt possible après l'insémination. Dès lors, le retard accumulé pour identifier les non-gestantes contribue inévitablement à l'allongement de la période de reproduction par l'augmentation des jours ouverts. Par conséquent, dans les troupeaux laitiers, les vaches non-gestantes doivent être rapidement resynchronisées et réinséminées (**Colazo and Kastelic, 2012**). Les moyens de diagnostic de gestation utilisés peuvent influencer considérablement les performances de reproduction. Ils peuvent être utilisés pour estimer l'âge de l'embryon et du fœtus et même prédire la date de la mise-bas (**Dziuk and Bellows, 1983**). La palpation transrectale, lorsqu'elle est effectuée par un opérateur expérimenté, est extrêmement précise lorsqu'elle est utilisée après le 35<sup>ème</sup> jour de gestation. Cependant, même les inexpérimentés peuvent endommager les membranes foetales et entraîner une mortalité embryonnaire (**Sheldon et al., 2006**). Toutefois, à la différence de la palpation transrectale, l'échographie présente les avantages de permettre, avec une grande exactitude, de visualiser les organites ovariens, d'évaluer le stade physiologique de l'utérus et enfin d'établir des diagnostics de gestation précoces. De plus, c'est une technique rapide, fiable, répétable, non-invasive et surtout très bien tolérée par l'animal. Des techniques expérimentales de diagnostic de gestation alternatives à la palpation et aux

ultrasons ont été proposées. Les tests de gestation sanguins comprennent des tests de glycoprotéines associées à la gestation (PAG) ou de la progestérone. Avec ces tests, la probabilité d'un faux-négatif est relativement faible, mais le risque d'un diagnostic faux-positif est plus grand. Bien que la palpation transrectale reste la technique la plus couramment utilisée car rapide et peu coûteuse, l'échographie devient de plus en plus courante. Il présente des avantages par rapport à d'autres techniques, notamment l'identification précoce des bovins non-gestants et la détection plus précise des naissances jumelles et de la mortalité embryonnaire (**DesCôteaux and Vaillancourt, 2012, Dziuk and Bellows, 1983, Fricke, 2002**). Bien que les méthodes de diagnostic hormonales (dosage progestérone et PAG) sont des méthodes de laboratoires, un diagnostic de gestation automatisé à la chaîne de traite des vaches est émergé susceptible d'être adopté à grand échelle par les troupeaux d'élite. Ainsi, le profil progestéronique des vaches est connu instantanément (**Sheldon et al., 2006**). Le tableau 5 montre la précision des différentes méthodes de diagnostic de gestation.

Tableau 5 : Sensibilité (%) des différentes méthodes du diagnostic de gestation chez la vache (**Sheldon et al., 2006**).

Méthode de diagnostic de la gestation	Jours après insémination					
	21-24	25-28	29-31	32-35	37-50	> 50
Progestérone (Lait)	86					
Protéines Associées à la gestation bovine (Plasma)		75	92	98	98	98
Echographie		83	90	96	98	98
Palpation transrectale					95	98

### 5.2.5 Les pathologies

La période de transition de la fin de la gestation à la lactation est la période la plus difficile sur le plan métabolique pour la vache laitière. Le manque d'adaptation au cours de cet intervalle entraîne fréquemment des maladies métaboliques (hypocalcémie, hypomagnésémie, cétose et stéatose hépatique) et d'autres problèmes de santé (mammites, déplacement de la caillette, rétention placentaires, et métrite). Les vaches qui ont été affectées par ces troubles auront des taux de gestation beaucoup plus bas que les vaches en bonne santé. La maladie est un risque pour le programme de reproduction de tous les élevages. Souvent, les maladies les plus fréquentes dans les troupeaux de bovins laitiers et dangereuses pour la santé publique sont la brucellose, la vibriose bovine, la trichomonose vénérienne bovine, la leptospirose, la rhinotrachéite infectieuse bovine et l'avortement épizootique bovin. L'avènement, dans les élevages, des biotechnologies liées à la reproduction telles que l'insémination artificielle et le transfert embryonnaire a limité la propagation de nombreuses infections (**Dziuk and Bellows, 1983**). La fréquence des dystocies en élevage bovin est comprise en spéculation laitière entre

0,9 et 32 %. Les mises-bas dystociques sont dus dans la majorité des cas, à une disproportion foëto-pelvienne résultant de l'influence de facteurs foëtaux et maternels. En premier lieu, il faut mettre en exergue l'influence négative exercée par la taille, la conformation ou le poids, ainsi que les naissances de jumeaux et le sexe mâle du veau. En second lieu, il faut souligner l'influence de la parité et de la race de la mère sont bien réelles. En effet, la fréquence des dystocies et des césariennes est plus élevée chez les primipares que chez les pluripares (**Hanzen et al., 1996**). Les vaches ayant développé une hypocalcémie, des kystes folliculaires, acidose ou même déplacement de la caillette peut avoir des TRIA1 médiocres, avoir recours à plus d'inséminations ou prendre plus de temps pour réaliser une conception (**Kim and Kang, 2006**). D'après Gröhn et Rajala-Schultz (2000), les principaux facteurs qui peuvent retarder la conception sont les dystocies, la rétention placentaire, les métrites, mammites et les kystes folliculaires (**Gröhn and Rajala-Schultz, 2000**). Les vaches cétoniques présentaient des BCS plus élevés au vêlage et ayant perdu beaucoup plus de la note BSC au cours des premières semaines *post-partum* ont des intervalles plus prolongés que les vaches en bonne santé. Ainsi, la perte de BCS était un facteur prédictif significatif de faibles performances de reproduction (**Gillund et al., 2001**). L'hypocalcémie subclinique et clinique agissent négativement sur la fonction musculaire et immunitaire de la vache laitière en péri-partum ce qui peut entraîner des baisses de performances de reproduction via un accroissement des risques des dystocies, prolapsus utérin, rétention placentaire, métrites et retard d'involution utérine (**DesCôteaux and Vaillancourt, 2012**). La fonction utérine est souvent compromise chez les bovins par la contamination après la mise-bas par des bactéries pathogènes persistant souvent, causant de l'infertilité chez les bovins (**Sheldon et al., 2006**). L'incidence des corps jaunes persistants est passée de 7 % à 17 %, ce qui a été déterminé par les profils de progestérone du lait. Cette augmentation des profils de progestérone atypiques est également associée à une incidence plus élevée d'infections utérines (21,4 % par rapport à 11,5 %) et à des intervalles de vêlage plus longs (402 jours par rapport à 382 jours) par rapport aux animaux présentant des profils normaux de progestérone. En effet, l'un des principaux facteurs de risque de phases lutéales prolongées chez les vaches laitières à haut rendement est l'infection utérine et spécialement l'endomérite (**Dobson et al., 2007**). Les groupes pathologiques peuvent être considérés sous la dépendance de facteurs de risques communs (climat, conduite l'alimentation, hygiène de la stabulation, surveillance des chaleurs, âge (parité), politique de réforme, génétique, prédisposition anatomique ou physiologique, format des animaux), mais de nombreuses interactions entre les maladies contribuent considérablement à la pathologie d'élevage comme un ensemble complexe (**Faye et al., 1986**).

## Chapitre II

# Le stress oxydant chez la vache laitière

## Chapitre II : Le stress oxydant chez la vache laitière

### Introduction

La connaissance du fait que les maladies et les troubles cliniques sont accompagnés de changements chimiques dans le sang, l'urine ou le lait des vaches laitières existe depuis près de 100 ans. Principalement, l'hypocalcémie et la cétose de la vache laitière sont reliées aux changements chimiques dans le sang et les urines dans les années 1920 et 1930. Cependant, c'est au cours des quelque 25 dernières années qu'on a commencé à prendre conscience de la valeur de la biochimie de ces fluides pour la détection et le suivi des maladies au niveau des vaches et des troupeaux (**Overton et al., 2017**).

Le stress peut être défini comme l'incapacité d'un animal à faire face à son environnement, de sorte qu'il ne parvient pas à exprimer son potentiel génétique dans un ou plusieurs fonctions biologiques, notamment la croissance, la production laitière, la résistance aux maladies et la fertilité (**Ball and Peters, 2007**). Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénées activées (EOA) ou les espèces réactives de l'oxygène (ERO) (**Beaudeau et al., 2006**) ; le plus souvent connues par leurs acronymes anglo-saxons (ROS : *reactive oxygen species*) et les défenses antioxydantes de l'organisme, en faveur des premières (**Haleng et al., 2007**).

La production des espèces oxygénées activées (ERO) dans les cellules des mammifères est essentiellement d'origine enzymatique et elle résulte du complexe enzymatique mitochondrial de la chaîne respiratoire (**Beaudeau et al., 2006**). Les oxydants sont des substances capables de se réduire et d'oxyder d'autres molécules (**Abuelo et al., 2015**). Normalement, le corps est protégé par un large éventail de systèmes antioxydants travaillant en harmonie (**Miller et al., 1993**). Du fait de leur implication majeure dans l'homéostasie énergétique, mais aussi dans l'organisation des mécanismes de défense et de signalisation cellulaire en général, ces espèces particulières représentent un véritable point de rupture entre survie et destruction des structures vivantes, expliquant l'extrême ambiguïté et la difficulté de cette question (**Leverve, 2009**).

Vers le milieu des années 50 du siècle dernier, Gerschman et Hartman avaient déjà évoqué la toxicité de l'oxygène et la «*free radical theory*». En 1969, McCord et Fridovich isolent à partir de globules rouges humains, un système enzymatique antioxydant qui est la *Superoxyde dismutase* (SOD), démontrant ainsi pour la première fois, que notre organisme produit des EOA. La SOD protège les cellules contre les lésions oxydatives (**Xu et al., 2014**). Cette découverte sera le point de départ, dans le monde entier, de nombreuses recherches sur le stress

oxydant et les antioxydants. Dans les conditions physiologiques, environ 0,4 à 4 % d'électrons s'échappent, réagissent directement avec l'oxygène dissous dans le cytoplasme et donnent naissance à des EOA. Le rôle des EOA est très complexe car elles peuvent avoir un rôle physiologique ou un effet toxique en fonction de leur concentration. Dans le processus de fécondation, au cours duquel les spermatozoïdes sécrètent de grandes quantités d'EOA pour percer la paroi membranaire de l'ovule. Formés en grande quantité, les EOA deviennent «pathologiques» en activant l'expression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires ou des protéines d'adhésion. En outre, leur nature instable les rend très réactifs vis-à-vis de substrats biologiques et capables d'induire des modifications oxydatives délétères potentiellement impliquées dans l'apparition de pathologies (**Abuelo et al., 2015, Haleng et al., 2007**).

De même, dans le diabète sucré, le stress oxydant joue un rôle très important, en particulier dans la survenue des complications diabétiques, qu'elles soient macro- ou micro-vasculaires. Les ERO seraient également impliquées dans les maladies cardio-vasculaires ainsi que dans tous les phénomènes de vieillissement (**Funes et al., 2003**), dans les maladies neurodégénératives notamment la maladie d'Alzheimer, où la mort neuronale pourrait être liée à un phénomène d'apoptose impliquant ces radicaux libres (**Gardès-Albert et al., 2003**). Une production beaucoup trop forte des ERO est observée dans les intoxications aux métaux lourds, dans l'irradiation, dans les ischémies/re-perfusions après des thromboses (**Favier, 2003**). La maladie de Parkinson s'accompagne elle aussi d'un stress oxydant en relation à la fois avec un dysfonctionnement mitochondrial et un défaut de l'élimination des protéines oxydées par le protéasome. Enfin, les ERO semblent également jouer un rôle non négligeable dans la cancérogenèse, puisque ces espèces peuvent être responsables de mutations dans l'ADN, ce qui constitue un facteur de risque dans l'initiation et le développement du cancer (**Gardès-Albert et al., 2003**).

En fin, le rôle du stress oxydatif a été supposé jouer un rôle dans la reproduction et en général, dans de nombreuses situations cliniques chez la vache laitière.

## 1 Définition du stress oxydatif

Dans des conditions physiologiques, la production des EOA est parfaitement maîtrisée par les systèmes de défense de notre organisme : la balance antioxydants / prooxydants est en équilibre. Le stress oxydant résultera d'une situation où l'organisme ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques (**Haleng et al., 2007**). La rupture d'équilibre peut provenir d'une défaillance nutritionnelle ou de la carence en un ou plusieurs des antioxydants

apportés par la nutrition comme les vitamines ou les oligo-éléments. En général, le stress oxydant sera la résultante de plusieurs de ces facteurs et se produira dans un tissu et un type cellulaire bien précis, objet de la défaillance (**Favier, 2003**).

L'énergie métabolique issue du catabolisme oxydatif des glucides, lipides et protéines est utilisée pour la formation de coenzymes réduits ( $\text{NADH, H}^+$ ) et de flavoprotéines réduites ( $\text{FADH}_2$ ) (**Migdal and Serres, 2011**). La chaîne mitochondriale de transport des électrons oxyde ces coenzymes réduits et libère de l'énergie servant à la synthèse d'ATP (**Funes et al., 2003**). L'oxydation de ces coenzymes s'accompagne d'une perte de protons et d'électrons qui, par l'intermédiaire de différents complexes la chaîne de transport, sont ensuite transférés à l'oxygène moléculaire  $\text{O}_2$ , accepteur terminal de la chaîne. La fuite des électrons dans cette chaîne de transport est limitée : moins de 3 % de la « production » d'électrons (**Beaudeau et al., 2006**). Mais, compte tenu de l'intense activité de la chaîne respiratoire dans les organismes aérobies, la fuite d'électrons d'origine mitochondriale semble être la source majoritaire d'ERO dans la cellule (**Hazout et al., 2008**). Cependant, il existe une autre source mineure des ERO comme la famille des cytochromes P-450, qui assurent l'oxydation des acides gras insaturés et réduisent l'oxygène moléculaire pour former  $\text{O}_2^{\circ-}$  et/ou  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Les ERO ainsi produits semblent intervenir dans la régulation redox de certaines fonctions essentielles du réticulum endoplasmique telles que la synthèse des protéines (**Beaudeau et al., 2006**).

Le radical hydroxyle peut également réagir avec les acides gras polyinsaturés des phospholipides membranaires et des lipoprotéines, initiant ainsi des chaînes de peroxydation lipidique. De même, les acides aminés constitutifs des protéines sont très sensibles à l'attaque des radicaux hydroxyles. En outre, lorsqu'une protéine possède une fonction enzymatique, les radicaux hydroxyles sont susceptibles d'inactiver, tout au moins en partie, le site actif (**Gardès-Albert et al., 2003**).

## 2 Les radicaux libres :

Un radical libre est défini comme une molécule possédant un ou plusieurs électrons libres. Cet électron libre rend la molécule très réactive. Parmi les composés qui répondent à cette définition : l'atome d'hydrogène ; les ions métalliques de transition ; les molécules dérivées de l'oxygène et l'oxyde nitrique. Les principaux radicaux libres dérivent de la molécule d'oxygène par addition successive d'un électron. Ils sont appelés ERO (espèces réactives de l'oxygène) ou ROS (*reactive oxygen species*) (**Sablonnière, 2010**).

Le fonctionnement de la chaîne respiratoire est non seulement associé à la synthèse d'ATP mais aussi à la production de radicaux libres oxygénés. Ces radicaux libres sont issus de la fixation

sur l'oxygène d'électrons s'échappant des complexes de la chaîne respiratoire, ils sont produits de façon normale et de très faibles quantités (**Beaudeau et al., 2006**). Le produit de cette réaction est l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ), toxique pour les constituants de la mitochondrie. Un système de détoxification de ces radicaux et d'ailleurs localisé dans la mitochondrie (superoxyde dismutase mitochondriale). Tout dysfonctionnement de la chaîne respiratoire entraîne l'accumulation de ces radicaux au niveau du complexe I et III. Les systèmes de détoxifications sont alors dépassés et les radicaux libres produisent de nombreux dégâts au niveau de l'ADN mitochondrial, mais aussi au niveau des lipides et des protéines membranaires (**Sablonnière, 2010**) (figure 2).



Figure 2 : Représentation schématique du stress oxydatif (**Morena et al., 2002**).

L'oxygène singulet, l' $O_2$ , l' $H_2O_2$  (peroxyde d'hydrogène) ou le nitroperoxyde ( $ONOOH$ ) ne sont pas des radicaux libres mais peuvent en être des précurseurs. Les radicaux secondaires se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. L'ensemble des radicaux libres et leurs précurseurs sont appelés espèces réactives de l'oxygène. L'inflammation est une source importante de radicaux oxygénés produits par les cellules phagocytaires activées (rôle majeur dans l'implantation embryonnaire). La production concomitante de  $\bullet NO$  et de superoxyde est très délétère puis qu'elle donne naissance au peroxyde nitrite ( $ONOO$ ) (**Hazout et al., 2008**).

La réduction de l'oxygène en eau nécessite l'apport de 4 électrons qui peuvent s'additionner un par un, successivement sur  $O_2$ , en conduisant aux intermédiaires respectifs  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  et  $\bullet OH$  (tableau 6). Ces intermédiaires sont appelés espèces réactives de l'oxygène (ERO) ou encore espèces activées de l'oxygène, car ils ont une réactivité beaucoup plus importante que l'oxygène qui leur a donné naissance (**Gardès-Albert et al., 2003**).

Tableau 6 : Origine des espèces réactives de l'oxygène (Migdal and Serres, 2011)

Réduction tétravalente de l'oxygène		$O_2 + 4 e^- + 4 H^+ \rightarrow 2 H_2O$
$O_2^{\cdot -}$	Anion superoxyde	<b>1</b> $O_2 + 1 e^- \rightarrow O_2^{\cdot -}$
$H_2O_2$	Peroxyde d'hydrogène	<b>2</b> $O_2^{\cdot -} + O_2^{\cdot -} (+ 2 H^+) \rightarrow H_2O_2 + O_2$
$\cdot OH$	Radical hydroxyle	<b>3</b> $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow \cdot OH + Fe^{3+} + OH^-$ <b>4</b> $H_2O_2 + H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$ <b>5</b> $H_2O_2 + 2 GSH \rightarrow 2 H_2O + GSSG$
$RO_2^{\cdot}$	Radical peroxyde	<b>6</b> $R^{\cdot} + O_2 \rightarrow RO_2^{\cdot}$
$RO_2H$	Hydroperoxyde	<b>7</b> $RO_2^{\cdot} + RH \rightarrow RO_2H + R^{\cdot}$
$RO^{\cdot}$	Radical alkoxyde	<b>8</b> $RO_2H + Fe^{2+} \rightarrow RO^{\cdot} + Fe^{3+} + OH^-$

### 3 Principales cibles biologiques des EOA

#### 3.1 L'acide désoxyribonucléique ou ADN

L'ADN est une cible privilégiée pour les EOA. La guanine peut réagir avec  $\cdot OH$  pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG) qui, au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera avec l'adénine, entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique (Abuelo et al., 2015, Haleng et al., 2007).

L'attaque radicalaire peut être directe et entraîner l'oxydation des bases qui composent l'ADN, engendrant un grand nombre de bases modifiées. Le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin (Gardès-Albert et al., 2003). Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dont la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine ou éthénodérivés (Favier, 2003) (figure 3).

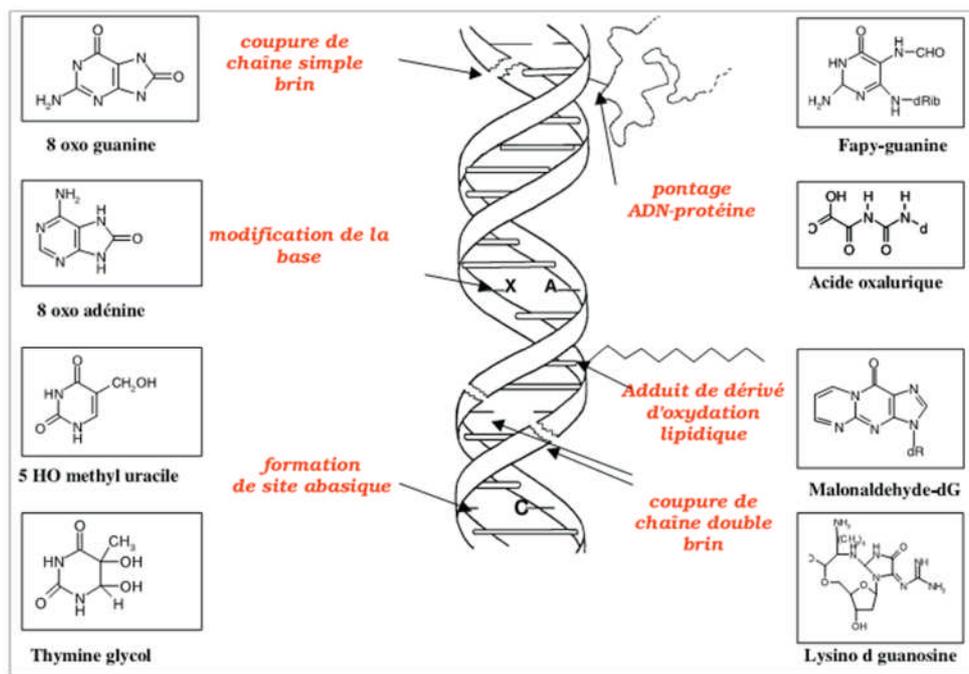


Figure 3 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Favier, 2003).

### 3.2 Les protéines

Les acides aminés possèdent des susceptibilités différentes vis-à-vis des EOA. Les plus réactifs sont l'histidine, la proline, le tryptophane, la cystéine et la tyrosine (figure 4). Toute attaque radicalaire d'un acide aminé provoquera l'oxydation de certains résidus avec, pour conséquences, l'apparition de groupements carbonylés, des clivages de chaînes peptidiques et des ponts bityrosine intra- et inter-chaînes (Beaudeau et al., 2006, Haleng et al., 2007). La plupart des dommages sont irréparables et peuvent entraîner des modifications fonctionnelles importantes (non-reconnaissance d'un récepteur par un ligand, perte d'activité enzymatique). Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats qui s'accumulent dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire (Migdal and Serres, 2011).

### 3.3 Les Lipides membranaires

Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras polyinsaturés (AGPI) : c'est la phase d'initiation. Le radical lipidique réagit avec une molécule d'oxygène pour former un radical peroxyde (ROO•), suffisamment réactif pour arracher un H<sup>+</sup> à un AGPI voisin, propageant ainsi la réaction. Les acides gras polyinsaturés, comme l'acide linoléique et l'acide arachi-donique, présents notamment dans les membranes plasmiques constituent une cible majeure de l'attaque radicalaire (Migdal and Serres, 2011). Il en résulte une altération de la fluidité membranaire

qui conduit inévitablement à la mort cellulaire (figure 4). Les peroxydes générés seront neutralisés par la glutathion peroxydase ou continueront à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes (malondialdéhyde, 4-hydroxynonéal) (Beaudeau et al., 2006, Haleng et al., 2007).

### 3.4 Les Lipoprotéines

L'attaque radicalaire des lipoprotéines circulantes aboutit à la formation de LDL oxydées, qui seront captées par des récepteurs spécifiques des macrophages (figure 4). L'activité de ces récepteurs n'étant pas régulée par la concentration intracellulaire en cholestérol, les macrophages se transforment petit à petit en cellules spumeuses (rôle important dans les premières étapes de l'athérosclérose). En outre, ces LDL oxydées sont immunogènes et les immuns complexes formés peuvent activer la voie classique du complément et générer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages (Haleng et al., 2007).

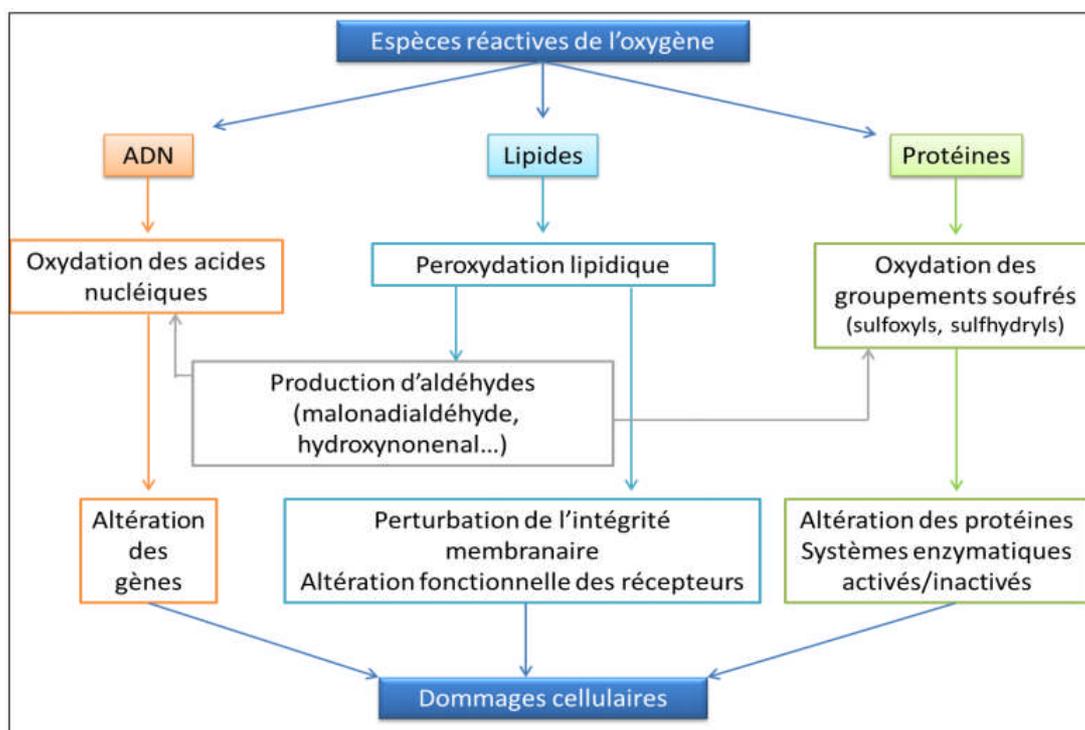


Figure 4 :Les différentes cibles des Espèces Réactives de l'Oxygène (Poisson, 2013).

Les effets des processus radicalaires les plus étudiés correspondent à l'attaque et à l'altération des constituants cellulaires par les RLO (Aurousseau et al., 2004) :

- Peroxydation des lipides et scission des molécules d'acides gras avec formation de malonedialdéhyde (MDA), d'aldéhydes gras, toxiques à concentrations élevées, et de peroxydes d'acides gras, composés non radicalaires, qui, en présence de métaux donnent naissance à de nouvelles chaînes radicalaires.
- Peroxydation des protéines accompagnée en particulier :

- de l'inactivation de leurs fonctions sulfhydriles et modification de leur conformation, inactivation d'enzymes variés et des canaux ioniques, formation de radicaux organiques variés.
- De la formation de peroxydes protéiques, composés non radicalaires, qui, comme leurs homologues gras, peuvent donner naissance à de nouvelles chaînes radicalaires, de carbonyles (composés non radicalaires formés lors de l'interruption des chaînes radicalaires, dépourvus d'effets supplémentaires et témoins de l'intensité des oxydations biologiques).
- De la scission des protéines en fragments plus petits et de la libération d'acides aminés.
- De l'altération de certains acides aminés, de la formation de complexes lipides-protéines (dont les lipofuscines, composés non radicalaires, témoins de l'intensité des oxydations biologiques et qui, néanmoins, augmentent la sensibilité au stress).
- De l'altération de l'ADN, avec pour conséquences diverses carences pathologiques en certaines enzymes ou la mise en place de lignées cellulaires tumorales,
  - Destruction des vitamines et autres composés protecteurs des composants cellulaires

Il existe une plage relativement étroite de pressions partielles d'oxygène favorable à la vie, à la différenciation et au développement de l'embryon : au-dessous (ralentissement de la synthèse d'ATP) et au-dessus (peroxydation directe des membranes par excès d'oxygène et induction de chaînes radicalaires), de ces valeurs un stress oxydant peut survenir et exercer des effets potentiellement létaux

#### 4 Les défenses antioxydantes

Pour se protéger des effets délétères des EOA, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydantes. On distingue deux sources d'antioxydants : l'une est apportée par l'alimentation en vitamines C, E, caroténoïdes, ubiquinone, flavonoïdes, glutathion ou acide lipoïque ; l'autre est endogène et se compose d'enzymes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase), de protéines (ferritine, transferrine, céruléoplasmine, albumine) et de systèmes de réparation des dommages oxydatifs comme les endonucléases. A cela s'ajoutent quelques oligoéléments comme le sélénium, le cuivre et le zinc qui sont des cofacteurs d'enzymes antioxydantes (**Roussel and Ferry, 2002**).

Les défenses que l'organisme oppose à ce stress sont de deux types (**Funes et al., 2003**) :

- Enzymes ou systèmes enzymatiques détruisant les ROL avec ou sans molécules intermédiaires (défense enzymatique).
- Anti-oxydants capables de piéger les radicaux libres (défense non-enzymatique).

## 4.1 Systèmes de défense enzymatiques

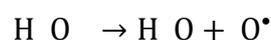
### 4.1.1 Les superoxydes dismutases (SOD)

Ces métalloprotéines (ou métalloenzyme), qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant, assurent l'élimination de l'anion superoxyde  $O_2^{\bullet-}$  par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène. Elles protègent les cellules contre les lésions oxydatives en catalysant le radical anion superoxyde (**Xu et al., 2014**). Cette enzyme est ubiquitaire mais son efficacité est liée à la dégradation de  $H_2O_2$  donc elle nécessite la présence de la glutathion peroxydase ou la catalase pour son action (**Funes et al., 2003**).

La SOD mitochondriale, dont l'activité est régulée par la fixation de manganèse (MnSOD) capte les anions superoxydes ( $O_2^{\bullet-}$ ) produits par la mitochondrie en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) directement à l'intérieur de cet organite subcellulaire. Par contre, la SOD cytosolique, dont l'activité est régulée par la fixation de cuivre et/ou de zinc (Cu/ZnSOD) capte, pour sa part, les anions superoxydes produits ou transportés dans le cytoplasme (**Aurousseau et al., 2004**).

### 4.1.2 La Catalase (CAT)

Le rôle de la catalase est d'accélérer la transformation du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) en eau ( $H_2O$ ) et en dioxygène ( $O_2$ ). La plupart aérobies contiennent cette enzyme. Elle a une forte concentration dans le foie et dans les globules rouges. Au niveau sub-cellulaire, la catalase se retrouve dans le cytosol et dans les peroxysomes (**Funes et al., 2003**).



### 4.1.3 Les glutathion peroxydases (GPx)

La GPx est une sélénoprotéine qui réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique qui le glutathion réduit (GSH). Son rôle principal consiste en l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés. La GPx est effondrée en cas de déficit majeur en sélénium, elle est donc un bon reflet de cette carence. Toutefois, pour un apport adéquat en sélénium, les teneurs en GPx atteignent un plateau. Le

dosage du GPx ne peut donc être utilisé comme marqueur d'une intoxication en sélénium. Cependant, sa synthèse étant rénale et hépatique, d'autres facteurs tels que l'insuffisance rénale ou la cytolysse hépatique peuvent modifier sa concentration (**Haleng et al., 2007, Roussel and Ferry, 2002**). D'autre part en présence d'une forte quantité de ROL, la glutathion peroxydase voit son activité diminuer et peut subir des modifications oxydatives entraînant son inhibition (**Funes et al., 2003**).

#### 4.1.4 La Glutathion-S-Transférase (GST)

Le GSH est utilisé par les glutathion S-transférases, mais également par d'autres enzymes impliquées dans la lutte contre le stress oxydant, telles que la GSH-réductase (GR) et la glutathion peroxydase (GPx). Il peut également intervenir seul pour réduire des protéines portant des groupements thiols oxydés ou détoxifier des radicaux libres ou des agents oxydants. Les GST sont des enzymes cytosoliques présentes dans de nombreux tissus (muscle, intestin, foie, rein), dont l'expression varie en fonction de la localisation et de facteurs physiopathologiques. Son taux doit être correctement régulé, car toute déplétion, qui peut avoir pour origine une activité accrue des glutathion S-transférases lors d'une exposition à un agent électrophile, peut conduire à un stress oxydant et à une inflammation (**Haag et al., 2001**). Leur séquençage montre l'existence chez les mammifères de huit familles ou classes, désignées par des lettres grecques : Alpha ( $\alpha$ ), Mu ( $\mu$ ), Pi ( $\pi$ ), Sigma ( $\sigma$ ), Thêta ( $\theta$ ), Zeta ( $\zeta$ ), Omega ( $\omega$ ) et Kappa ( $\kappa$ ). Les trois premières isoformes étant les plus fréquentes. Quatre classes supplémentaires de cette superfamille, appelées Beta ( $\beta$ ), Delta ( $\delta$ ), Phi ( $\phi$ ) et Tau ( $\tau$ ) sont représentées dans les bactéries, les insectes et les plantes (**Dzoyem et al., 2014**). La GST est induite par un grand nombre de stimuli en réponse à des stress tels que l'infection bactérienne, le stress thermique ou encore la pollution aux métaux lourds. Globalement, les observations démontrent que les GST ont des rôles qui vont au-delà des simples réactions de détoxification et se positionnent comme des régulateurs essentiels des voies de signalisation impliquées dans l'apoptose ou la prolifération. La GST ( $\pi 1$ ) est surexprimé dans les cancers du poumon, des ovaires, du pancréas, de l'estomac et du côlon (**Pajaud et al., 2012**).



#### 4.1.5 La glutathion réductase

Le rôle de la glutathion réductase est de régénérer glutathion réduit. Dans le cadre de cette réaction, glutathion réductase utilise le NADPH comme cofacteur. La glutathion réductase se trouve dans le cytosol et dans les mitochondries, elle ne peut agir qu'en présence de glutathion peroxydase

pour maintenir l'équilibre oxydatif. Elle est indispensable pour maintenir la fonctionnalité du glutathion tout au long de la chaîne métabolique (**Funes et al., 2003**).



#### 4.1.6 Le système thiorédoxine

Le milieu intracellulaire est plutôt réducteur, les protéines contiennent des groupements thiols libres et les ponts disulfures sont rares. L'antioxydant majeur responsable du maintien des protéines à l'état réduit est la thiorédoxine qui sera régénérée par le NADPH sous l'action de la thiorédoxine réductase (TrxR) qui possède un groupement sélénocystéine dans son site actif. Elle intervient dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène, ainsi que dans la régénération du radical ascorbyl en acide ascorbique (**Haleng et al., 2007**).

## 4.2 Systèmes antioxydants non enzymatiques

### 4.2.1 Le glutathion et les protéines-thiols

Le glutathion est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine) ou GSH (le -SH désigne la fonction thiol de la cystéine). Il est présent presque dans toutes les cellules et lutte contre l'oxydation cellulaire. Dans la cellule, il lutte contre les radicaux peroxydants tels que les hydroperoxydes ROOH, hydroxydes radicalaires qui restent agressifs pour la cellule. Au niveau des globules rouges, il maintient l'ion Fer sous sa forme  $\text{Fe}^{2+}$  indispensable pour le bon fonctionnement de l'hémoglobine (**Beaumont, 2015**). Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible. Outre son rôle de cofacteur des peroxydases, il peut capter directement les radicaux libres par la réaction suivante (**Funes et al., 2003**):



Le rapport GSH/GSSG est considéré comme un excellent marqueur de la peroxydation lipidique et permet d'objectiver l'importance du stress. Au cours du vieillissement et lors d'un exercice intense, ce rapport tend à diminuer. Les autres propriétés antioxydantes du GSH sont nombreuses : cofacteur de la GPx, chélateur des métaux de transition, régénérateur final des vitamines E et C, à partir de leur forme radicalaire. La plupart des protéines dont l'albumine contiennent des groupements « thiols » qui possèdent des propriétés réductrices et piègent facilement les espèces oxygénées activées (**Haleng et al., 2007**).

#### 4.2.2 La vitamine C

La vitamine C est un excellent piègeur des EOA ( $\text{HO}\bullet$  ou  $\text{O}_2\bullet^-$ ). Elle inhibe également la peroxydation lipidique en régénérant la vitamine E à partir de la forme radicalaire issue de sa réaction avec des radicaux lipidiques. Ses fonctions sont nombreuses : contribution au bon fonctionnement du système immunitaire, implication dans la synthèse du collagène et des globules rouges ainsi que dans les mécanismes de métabolisation du fer (**Funes et al., 2003**).

#### 4.2.3 La vitamine E

Ce terme désigne un ensemble d'isomères, les tocophérols par leur caractère hydrophobe leur permet de s'insérer au sein des membranes riches en acides gras polyinsaturés, où ils jouent un rôle protecteur en réagissant avec les radicaux peroxydes ( $\text{ROO}\bullet$ ) pour former un radical tocophéryle, empêchant ainsi la propagation de la peroxydation lipidique (**Haleng et al., 2007**). Le tocophérol n'est efficace qu'au-delà d'un certain seuil que le glutathion contribue à abaisser. Elle possède deux types d'actions (**Funes et al., 2003**) :

- Protéger les membranes en augmentant leur rigidité.
- Agir comme donneur d'hydrogène.

Les apports exogènes en vitamine E et s'impliquent dans la lutte contre les radicaux libres avant l'œstrus et peuvent améliorer les performances de reproduction des femelles domestiques. Aussi, le potentiel génétique individuel des animaux serait impliqué, mais les mécanismes de défense et de leur usure par les attaques radicalaires ne sont pas encore bien élucidés (**Aurousseau, 2002**).

#### 4.2.4 Les caroténoïdes

Plus de 600 caroténoïdes différents ont été isolés à partir de sources naturelles, mais seul un petit nombre d'entre eux se retrouvent dans le sang et les tissus animaux. De façon formelle, tous les caroténoïdes dérivent d'une structure linéaire ( $\text{C}_{40}\text{H}_{56}$ ) avec de nombreuses doubles liaisons (**Favier, 2003**). Le  $\beta$ -carotène ou provitamine A, car après hydrolyse hépatique, il donne naissance à deux molécules de vitamine A. Tous les caroténoïdes ne possèdent toutefois pas cette propriété particulière (**Haleng et al., 2007**).

Il est à noter qu'une déficience en une quelconque des vitamines impliquées peut aboutir à une plus grande fuite des électrons à partir de la chaîne respiratoire et à une formation de RLO plus intense. Chez l'embryon humain, une production excessive de RLO à partir de la mitochondrie, en raison d'une carence en vitamine A, E, B1 ou en ubiquinone, est la principale cause de mort de ce dernier, souvent par déclenchement de phénomènes d'apoptose (**Aurousseau et al., 2004**).

#### 4.2.5 Le Coenzyme Q10

Le coenzyme Q10, appelé ubiquinone en raison de son ubiquité dans les cellules, est un dérivé benzoquinolique avec une longue chaîne latérale isoprénique. Cette chaîne latérale confère à la molécule un caractère lipophile qui lui permet de s'insérer dans les membranes et les lipoprotéines. Il joue un rôle essentiel dans la chaîne mitochondriale de transport d'électrons et est un puissant inhibiteur de peroxydation lipidique (**Haleng et al., 2007**). Il diminue la peroxydation des lipoprotéines (LDL) et économise la vitamine E. ses concentration les plus élevées sont surtout au niveau du cœur, du foie et du rein. Il se trouve qu'il existe une corrélation positive entre le coenzyme Q10 et le nombre de spermatozoïdes puisque la production d'énergie et le faible taux d'oxydation sont deux paramètres importants pour leur mobilité et leur fonctionnalité (**Funes et al., 2003**).

#### 4.2.6 L'acide urique

Produit terminal majeur du métabolisme des purines chez l'homme, il est à pH physiologique majoritairement ionisé sous forme d'urate, un piègeur puissant de radicaux ( $\text{OH}\cdot$ ,  $\text{ROO}\cdot$ ,  $\text{NOO}\cdot$ ). Ces réactions conduisent à des espèces radicalaires qui seront à leur tour réduites (notamment par la vitamine C). Les propriétés antioxydantes de l'urate *in vivo* peuvent être appréciées indirectement par le fait qu'un produit de réaction de l'urate avec les EOA, l'allantoïne, est présent à des taux élevés lors d'un stress oxydant (**Haleng et al., 2007**).

Cependant, il a été rapporté que l'activité antioxydante totale du plasma est souvent plus élevée chez le sujet en Insuffisance Rénale Chronique que chez le sujet sain. Cet effet qui provient de l'accumulation de fortes concentrations d'acide urique dans le plasma des sujets urémiques, est également appelé le «paradoxe de l'acide urique» (**Morena et al., 2002**).

#### 4.2.7 La bilirubine

La bilirubine est un produit terminal de la dégradation de l'hème et résulte essentiellement du catabolisme de l'hémoglobine par les cellules réticuloendothéliales. Composé non hydrosoluble, elle se lie à l'albumine dans un rapport stœchiométrique 1/1, ce qui empêche sa pénétration dans des tissus riches en lipides tels que le cerveau. La bilirubine est capable de piéger  $\text{ROO}\cdot$  et l'oxygène singulet. Ainsi, elle protège l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires (**Haleng et al., 2007**).

#### 4.2.8 Les oligoéléments

##### 4.2.8.1 Le sélénium

Le sélénium n'est pas un antioxydant en tant que tel, car il ne peut piéger les radicaux libres, mais il joue un rôle primordial comme cofacteur de la GPx. Dans l'alimentation, on retrouvera essentiellement du sélénium organique, lié à un acide aminé, la cystéine. Le sélénium organique est mieux absorbé, il subit une métabolisation hépatique qui conduit à des intermédiaires nécessaires à la synthèse de dérivés physiologiquement actifs comme la GPx (**Haleng et al., 2007**). Ce rôle protecteur est complété par d'autres fonctions essentielles, telles que son rôle de détoxification des métaux lourds (cadmium, mercure, plomb) qui s'accumulent dans les tissus avec l'âge (**Roussel and Ferry, 2002**).

##### 4.2.8.2 Le cuivre

A concentration physiologique, le cuivre est le cofacteur d'enzymes comme la SOD, la cytochrome C oxydase, la dopamine  $\beta$ -hydroxylase. Cependant, en tant que métal de transition, il joue un rôle important dans le déclenchement de réactions de production d'EOA et peut, lorsque sa concentration est élevée devenir prooxydant (**Favier, 2003**).

##### 4.2.8.3 Le zinc

Le zinc joue un rôle de cofacteur pour de nombreux enzymes et intervient ainsi dans de nombreuses fonctions comme le métabolisme des nucléotides, la synthèse des prostaglandines, le fonctionnement de l'anhydrase carbonique. Comme le cuivre, le zinc est un des cofacteurs essentiels de la SOD. Il protège également les groupements thiols des protéines et il peut inhiber les réactions de formation d'EOA induites par des métaux de transition comme le fer ou le cuivre. Le rapport Cu / Zn, sera un excellent indicateur de l'état de stress oxydant. Il lutte contre les radicaux libres, modulateur de l'apoptose, immunité à médiation cellulaire et défense anti-infectieuse, contrôle de l'inflammation et c'est un agent de cicatrisation (**Roussel and Ferry, 2002**).



## 5 Stress oxydant chez la vache

Lorsqu'un organisme contient plus d'oxydants ou de radicaux libres que le corps ne peut neutraliser, il se produit un stress oxydatif. Les oxydants ont un effet négatif sur la santé et la reproduction de l'animal et provoquent également des dommages tissulaires. Le stress oxydant est décrit dans les boiteries (**Abuelo et al., 2016**), la fièvre aphteuse (**Nath et al., 2014**), la Brucellose (**Bozukluhan et al., 2018**), dans les infections hémolytiques entre autres lors de la Babesiose chez les bovins (**Doyle et al., 2016, Salem et al., 2016**). Les vaches en production laitière accrue doivent soutenir le développement surtout en début de lactation en mobilisant les réserves graisseuses ce qui peut créer un dysfonctionnement du métabolisme mitochondriale qui provoquera une augmentation du stress oxydatif (**Abuelo et al., 2016, Bernabucci et al., 2005**).

En effet, chez les mammifères, les phénomènes radicalaires sont impliqués dans la multiplication, la différenciation, la croissance et le fonctionnement des différents types de cellules. Ils jouent un rôle très important pendant la gestation. L'intensité du métabolisme utéroplacentaire et embryonnaire stimule la production de radicaux libres oxygénés à différents niveaux de la cellule (notamment dans les mitochondries) (**Aurousseau et al., 2004**).

Ceux-ci interviennent dans la fusion des membranes, permettant la nidation de l'œuf fécondé et le remodelage des tissus utérins, placentaires et embryonnaires, la mise en place des vaisseaux sanguins propres à la gestation, la mise en place des cotylédons et la perméabilisation des membranes qui autorise l'afflux intense de nutriments en direction du fœtus. Un déséquilibre entre la production des radicaux libres oxygénés et leur élimination (stress oxydant) peut conduire à l'altération de l'organisme de la mère et de l'embryon (**Spears and Weiss, 2008**). Il a été également constaté que les bovins laitiers présentaient une augmentation des niveaux de SO après la parturition et

que, par conséquent, pour développer des actions préventives minimisant les effets des maladies liées à la production après la parturition, des études supplémentaires devraient étudier les effets de la supplémentation en antioxydants à partir d'un mois précédent le vêlage jusqu'au pic de lactation (**Abuelo et al., 2013**).

L'examen des connaissances fondamentales confirme l'origine physiologique des phénomènes radicalaires spécifiquement liés à la gestation. Deux types d'effets des ROL se succèdent au cours de la gestation : une première phase d'attaques très intenses qui détruisent les cellules superficielles utérines (endomètre) et de l'embryon (chorion) qui permettent la nidation et une seconde phase de stress plus limitée. Pendant cette seconde période, l'équilibre est maintenu

entre l'intensité des attaques radicalaires des tissus de l'embryon (liée à la pression partielle en oxygène locale) et leur protection par les vitamines et les minéraux apportés par l'organisme maternel (Aurousseau et al., 2004). En effet, le nombre de mitochondries dans l'ovocyte est 100 fois plus élevé que celui des cellules somatiques, ce qui montre la nécessité de produire de l'énergie pour une croissance et une différenciation cellulaires drastiques. Par conséquent, la majorité des ROS sont produites à partir de ce système, même dans des conditions physiologiques (Takahashi, 2012). Donc, tout risque d'affaiblissement de l'organisme des animaux par les attaques radicalaires il faut en priorité limiter ces attaques dès le stade de la production des gamètes. Il faut donc, d'une part, limiter les stress subis par les reproducteurs et, d'autre part, recourir à des aliments équilibrés et riches en composés piègeurs de radicaux libres, pour les préparer à la reproduction, puis agir de même avec les femelles gestantes (Aurousseau, 2002).

## 6 Le stress oxydant pendant le *peri-partum*

Le *péri-partum* de la vache laitière comporte deux phases critiques qui se succèdent : le tarissement et le début de lactation. Le tarissement se distingue sur le plan alimentaire par des besoins quantitatifs relativement bas mais par des exigences qualitatives particulières en rapport avec la gestation. A l'inverse le début de lactation se caractérise par une très rapide et forte augmentation des besoins nutritifs, alors que l'appétit ne progresse que lentement et modérément (Wolter, 1997). Cette période est associée à une augmentation de l'incidence des maladies de production, et les effets de ces maladies sur la santé et la productivité des vaches laitières vont bien au-delà de la lactation suivante. Lorsqu'une vache ne s'adapte pas aux exigences croissantes de la période de transition (croissance fœtale, vêlage et début de la lactation), le stress métabolique se traduit généralement par la réponse hypermétabolique et catabolique à un déséquilibre de l'homéostasie physiologique (Abuelo et al., 2015). En effet, les concentrations plasmatiques élevées en NEFA et en BHBA sont associées à des niveaux accrus de stress oxydatif surtout chez les vaches présentant des cétooses cliniques ou subclinique (Li et al., 2016). Le stress oxydatif peut aussi être un facteur contribuant à l'augmentation de la vulnérabilité aux maladies en cette période (Blavy et al., 2018, Bozukluhan et al., 2018). Les cellules immunitaires sont particulièrement sensibles au stress oxydatif car leurs membranes contiennent des concentrations élevées d'acides gras polyinsaturés qui sont très sensibles à la peroxydation, de plus, elles produisent de grandes quantités de ROS lorsqu'elles sont stimulées (Spears and Weiss, 2008).

Les bovins laitiers sont plus susceptibles à diverses maladies métaboliques et infectieuses surtout, pendant la période de transition. Il est prouvé, à la fois par *in vivo* et *in vitro*, que le stress oxydatif au cours de cette période est l'une des causes du dysfonctionnement inflammatoire et immunitaire chez les vaches laitières. Le statut oxydatif a un impact considérable sur la phagocytose et sur les capacités fonctionnelles des neutrophiles spécialement dans les glandes mammaires. Ainsi, comme le prouve l'augmentation de la destruction intracellulaire de certains agents pathogènes bactériens et la diminution de l'incidence de la mammite clinique (**Sordillo and Aitken, 2009**). En général, les performances des vaches laitières peuvent être optimisées dans une certaine mesure en complétant les régimes avec des niveaux optimaux de micronutriments dotés de capacités antioxydantes. Cependant, le stress oxydatif continue d'être un problème chez les vaches en période de transition. Des approches novatrices sont nécessaires pour renforcer les mécanismes de défense antioxydants des vaches laitières en période de demande métabolique accrue (**Sordillo and Aitken, 2009**).

Il a été déterminé que les vaches avec un indice d'activité hépatique inférieur présentaient également plus de troubles de santé après l'accouchement et généralement moins de performance de reproduction (**Overton et al., 2017**). Une mobilisation importante de AGNE chez les vaches laitières a également été associée à une production importante des radicaux oxygène libres. Ce qui pourrait initier un état de stress oxydatif et conduire à une inhibition de la voie de transduction du signal d'insuline dans le foie et les tissus périphériques. Lorsque la graisse est fortement mobilisée, accompagnée de nombreuses AGNE, les triglycérides (TG) peuvent s'accumuler dans le foie, conduisant à une stéatose hépatique, et par conséquent endommager les hépatocytes (**Xu et al., 2014**).

# Partie expérimentale

# Matériel et Méthodes

Une bonne maîtrise de la reproduction conduit à une production durable et à des résultats économiques optimaux. L'infertilité et/ou l'infécondité se traduisent par un allongement de l'intervalle entre les vêlages qui a pour conséquence une baisse de la production de veaux et de lait par jour de présence des vaches dans l'exploitation. La perte économique est plus élevée chez les vaches à fort pic de lactation et à faible persistance. En effet, l'évaluation de l'impact économique est difficile à réaliser en vue des pertes visibles et invisibles ainsi que du manque à gagner pas toujours chiffrés. La production nationale a atteint 3,52 milliards de litres en 2017 dont plus de 2,58 milliards de litre de lait de vache (73%) avait indiqué un communiqué du ministère de l'Agriculture, du développement rural et de la pêche.

L'objectif de la première expérimentation de notre étude était d'identifier et de hiérarchiser les différentes causes de l'infertilité et de l'infécondité des vaches laitières dans certains élevages bovins laitiers algériens. Notre démarche consiste à échantillonner un nombre d'élevages et de suivre leurs performances de reproduction. En fonction des renseignements recueillis, certains facteurs ayant un impact potentiel sur les performances de reproduction ont été retenus pour être intégrés au schéma explicatif. Ces facteurs sont appelés facteurs de risque lorsqu'ils augmentent la probabilité de survenue des troubles de reproduction. On distingue les facteurs de risque liés à l'environnement de l'animal, qui sont contrôlables par l'éleveur, et les marqueurs de risque, caractéristique individuelle, liées à l'animal avec un état donné ou d'origine génétique, et non modifiables. Une seconde expérimentation a été menée afin d'étudier la relation entre les performances de reproduction et le stress oxydant chez les vaches laitières.

## Première expérimentation

### 1. Matériel et Méthodes

#### 1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion des exploitations :

Le choix des élevages a été effectué sur la base de l'accord et l'adhésion des éleveurs à notre enquête. L'existence des données relatives à la reproduction dans les fermes était le principal critère d'inclusion. Les éleveurs n'ayant pas d'informations concernant les dates relatives à la reproduction des vaches, l'intégration de ces pratiques a été faite au cours de notre investigation.

Il est à noter que plusieurs collaborations infructueuses avec certains éleveurs ont été enregistrées. Le majeur critère d'exclusion était la non-disponibilité des données concernant la reproduction que ce soit antérieures ou au cours de l'étude. La deuxième raison était la cessation de l'activité d'élevage en raison de plusieurs facteurs à savoir : la non-maîtrise des coûts

d'alimentation très élevés ; les réformes massives du cheptel à cause des maladies notamment la fièvre aphteuse, la tuberculose et la brucellose (Figure 6).

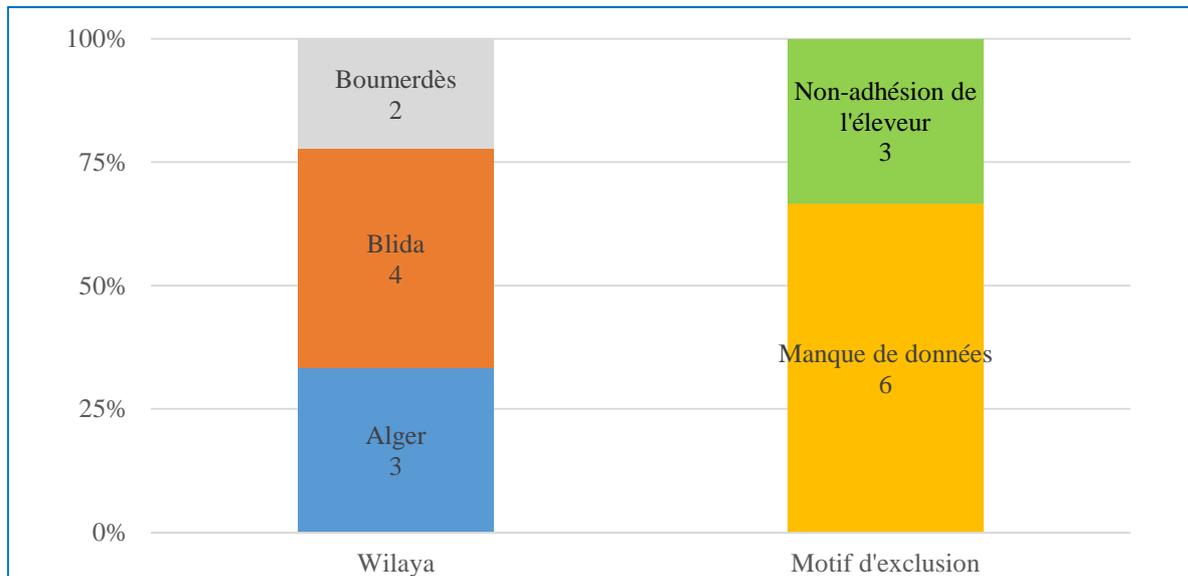


Figure 6 : Histogramme empilé représentant l'origine et le motif d'exclusion et les wilayas des fermes exclues de l'étude.

## 1.2 Présentation de la zone d'étude

De 2005 à 2014 une étude rétrospective et prospective a été menée sur un échantillon de 540 vaches, provenant de 7 élevages bovins laitiers répartis dans 03 wilayas dont 02 situés à Alger, 03 à Béjaïa et 02 à Sétif touchant ainsi 02 fermes du centre et 05 au niveau de l'est du pays (figure 7). En termes de logistique, nous nous sommes limités à ce nombre de fermes car nous avons jugé que les données relatives à la reproduction générées étaient suffisantes afin d'atteindre l'objectif escompté.

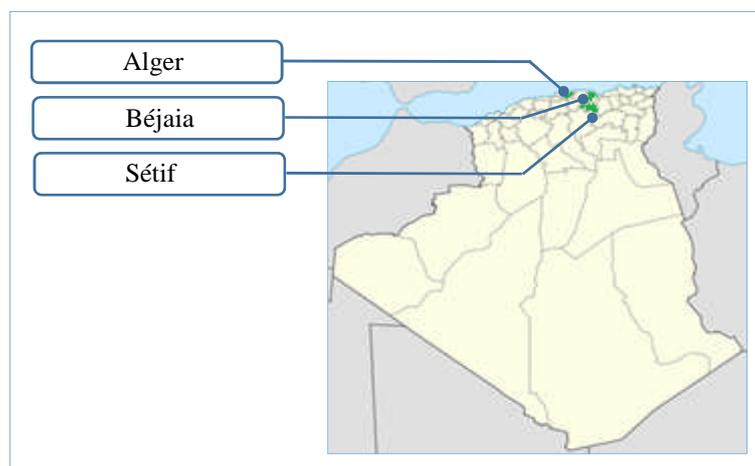


Figure 7 : Carte géographique de l'Algérie représentant la zone de notre étude.

### 1.3 Présentation des fermes incluses

#### 1.3.1 La ferme 1

Le Complexe Agro-Zootechinique et d'Elevage (CAZEL, Spa) est une filiale de *l'Algérienne des viandes* (ALVIAR) situé à Béjaia (Lota ; Souk El Tenine) émerge parmi les principales exploitations bovines de la région. Le complexe possède plus de 300 têtes bovines dont 158 vaches laitières en production et plus de 40 % de génisses de remplacement. Il possède une surface agricole totale : 437 ha et Surface agricole utile : 370 ha.

#### 1.3.2 La ferme 2

La ferme est située dans la commune Harraoua de la wilaya d'Alger possédant une superficie de 4 hectares. La ferme possède, lors de notre visite, 156 têtes bovines dont 82 vaches laitières en production.

#### 1.3.3 La ferme 3

La ferme pilote Makhloufi est située dans la commune d'EL-EULMA (Sétif) présentant une Surface agricole totale : 2 594 ha - Surface agricole utile : 2 547 ha.

#### 1.3.4 La ferme 4

La ferme est localisée dans la commune Bouhaira, daïra d'Ain-Arnat de la wilaya de Sétif. La ferme s'étend sur une superficie agricole totale (SAT) de 1490 ha, et une superficie agricole utile (SAU) de 1450 ha. Les céréalicultures de la ferme sont : orge, blé tendre, blé dure et avoine (fourrage).

#### 1.3.5 La ferme 5

La ferme est localisée dans la commune de Chemini dans la wilaya de Béjaia. L'élevage est mené principalement en stabulation entravée avec une capacité de 30 à 50 têtes dont 30 vaches laitières en production. Ne possédant pas une grande superficie pour la culture fourragère (5 ha), l'éleveur valorise les pâtures de la forêt d'Akfadou surtout en période d'été.

#### 1.3.6 La ferme 6 : L'Institut Technique des élevages

C'est une ferme expérimentale située à Baba–Ali ayant comme principale mission la mise en œuvre des programmes nationaux d'appui au développement agricole et à la profession d'élevage. La station a une superficie de 420 ha dont 380 ha de surfaces agricoles utiles, lui permettant la culture fourragère et l'ensilage.

#### 1.3.7 La ferme 7

La ferme est localisée dans la commune de Timezrit dans la wilaya de Béjaia. L'élevage est mené en stabulation principalement en stabulation entravée avec capacité de 50 à 80 têtes dont

55 vaches laitières en production. L'éleveur le plus souvent a recours à la location de terrains pour la culture fourragère et l'utilisation de l'ensilage de maïs d'importation.

Les caractéristiques du cheptel des fermes d'études sont représentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : caractéristiques du cheptel des fermes d'étude.

Caractéristiques	Les fermes						
	Ferme 1	Ferme 2	Ferme 3	Ferme 4	Ferme 5	Ferme 6	Ferme 7
<b>Taille troupeau</b>	Grande	Grande	Petite	Petite	Petite	Petite	Petite
<b>Ordre de vêlage</b>							
1	30%	35%	36%	37%	64%	54%	65%
2	33%	23%	28%	21%	33%	29%	35%
3	18%	19%	22%	14%	2%	14%	-
4	8%	14%	6%	14%	-	3%	-
5	5%	8%	3%	10%	-	-	-
6	3%	2%	3%	4%	-	-	-
7	2%	-	3%	-	-	-	-
8	1%	-	-	-	-	-	-
<b>Parité</b>							
Primipares	30%	35%	36%	37%	64%	54%	65%
Multipares	70%	65%	64%	63%	36%	46%	35%
<b>Races</b>							
Montbéliarde	1%	53%	14%	96%	90%	11%	-
Pie Noir Holstein	94%	47%	25%	4%	10%	56%	100%
Fleckvieh	5%	-	61%	-	-	12%	-
Brune des Alpes	-	-	-	-	-	21%	-

#### 1.4 Enregistrement des informations chez l'éleveur

L'éleveur est toujours l'élément central du dispositif d'acquisition de l'information. Pendant la visite, sur un support papier, toutes les informations concernant les vaches et leur reproduction sont reportées. Les données sont par la suite consignées puis transférées sur un tableau Excel® afin de déterminer les paramètres de reproduction permettant l'évaluation des performances de reproduction (facteurs de variation ou facteurs de risques).

##### ❖ Les données recueillies :

- L'âge ;
- La race ;
- Les dates de vêlages ;
- Les dates des inséminations et de fécondantes ;
- Les tarissements ;
- Les réformes d'animaux (vente, mortalité).

- ❖ Les paramètres de reproduction retenus dans l'étude :
  - L'Intervalle Vêlage-1<sup>ère</sup> Saillie (IVS1) ;
  - L'Intervalle Vêlage-Saillie Fécondante (IVSF);
  - L'Intervalle Vêlage- Vêlage (IVV) ;
  - Taux de réussite à la 1<sup>ère</sup> Saillie (TRIA1) ;

Le tableau 8 représente le nombre de vaches pour chaque ferme ayant servi dans notre étude.

Tableau 8 : effectif et pourcentage des vaches en fonction des fermes ayant servi à l'étude des performances de reproduction.

Les fermes	Nombre de vaches	Pourcentage
Ferme 1	158	29,26 %
Ferme 2	92	17,04 %
Ferme 3	18	03,33 %
Ferme 4	141	26,11 %
Ferme 5	26	04,81 %
Ferme 6	92	17,04 %
Ferme 7	13	02,41 %
<b>Total</b>	<b>540</b>	<b>100%</b>

## 1.5 Etude statistique

### 1.5.1 Statistique descriptive des performances de reproduction

Notre étude des performances de reproduction est fondée sur des critères de fertilité et de fécondité. Le principal indicateur de fertilité que nous avons exploré est le taux de réussite à la 1<sup>ère</sup> insémination (TRIA1). Concernant la fécondité qui comprend une notion temporelle et exprime l'aptitude d'une vache à conduire à terme une nouvelle gestation dans un délai déterminé à partir du vêlage précédent. Elle est exprimée par l'intervalle vêlage-vêlage (IVV) mais aussi elle comprend le délai de mise à la reproduction (IVS1), le temps écoulé pour que la vache soit gestante (IVSF). A l'aide du logiciel SPSS 20, nous avons présenté, pour les trois derniers paramètres leur distribution dans le temps (*post-partum*) accompagnée par une courbe de tendance selon la loi normale. La densité de probabilité ( $f(x)$ ) de la loi normale dépend de deux paramètres : moyenne ( $\mu$ ) et écart-type ( $\sigma$ ) (Beuscart et al., 2009). Elle est donnée par la formule suivante :

$$(\ ) = \frac{-(\ )}{\sqrt{\dots}} \text{----- Équation 1}$$

Les données utilisées pour cette étude sont issues de 07 fermes comprenant 540 vaches laitières (tableau 8). La comparaison entre les moyennes des paramètres de reproduction fermes en fonction des fermes a été soumise à une analyse de la variance (ANOVA) et la comparaison entre les taux de réussites avec le test khi-deux par le logiciel StatView<sup>®</sup> version 4.55. Le seuil de signification est lorsque  $P < 0,05$ . Les paramètres de reproduction sont présentés en moyenne  $\pm$  écart-type.

### 1.5.2 Statistique analytique des performances de reproduction

Pour une meilleure étude des facteurs influençant les performances de reproduction, une classification ascendante hiérarchisée (CAH) des fermes a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS<sup>®</sup> *Statistics* version 20. Après avoir délimité deux groupes de fermes, la comparaison entre les moyennes des performances entre les groupes en fonction des facteurs de variation a été faite en utilisant le test « z » des écarts réduits et le test *Khi-deux*. Le seuil de signification est lorsque  $P < 0,05$ .

### 1.5.3 Statistique prédictive par le modèle de Cox

Le modèle a été construit afin de prédire l'arrivée d'un évènement sur la base des variables explicatives (prédictives) à l'aide du logiciel IBM SPSS<sup>®</sup> *Statistics* version 20. On a pris quatre évènements : « avoir la 1<sup>ère</sup> saillie à 60 jours *Post-Partum* » ; « avoir la 1<sup>ère</sup> saillie à 90 jours *Post-Partum* » ; « avoir une saillie fécondante à 90 jours *Post-Partum* » et « avoir une saillie fécondante à 110 jours *Post-Partum* ». D'abord, en incluant une seule variable dans le modèle, puis deux co-variables, en fin trois co-variables. Le seuil de signification est lorsque  $P < 0,05$ .

## Deuxième expérimentation

### 1 Matériel et Méthodes

#### 1.1 Lieu d'expérimentation

Notre expérimentation a été réalisée à l'institut technique d'élevage (ITELV) de Baba Ali (Alger) pendant le mois d'avril 2017. L'ITELV est un établissement public à caractère administratif, créé par décret N° 99-42 du 13 février 1999, suite à la fusion de deux (02) instituts: L'Institut Technique de l'Elevage Bovin et Ovin (ITEBO) et L'Institut Technique des Petits Elevages (ITPE). Il constitue un cadre institutionnel approprié du ministère de l'agriculture et de développement rural et de la pêche pour l'appui et développement des filières d'élevages (ITELV, 2012). L'institut a pour missions de :

- Promouvoir et valoriser les techniques et les produits de l'élevage;
- Mettre en œuvre des schémas de sélection et de croisement pour l'amélioration génétique des espèces animales ruminants et monogastriques;
- Mettre en place des modèles de contrôles des performances zootechniques;
- Développer les systèmes d'élevages et de méthodes d'alimentation animale notamment l'affouragement.

#### 1.2 Les animaux de l'expérimentation

L'étude a été réalisée sur 40 vaches laitières de haut mérite génétique (Pie Noir Holstein, Montbéliardes, Brunnes des Alpes et Fleckvieh) (tableau 9). Tous les animaux recevaient une alimentation similaire. En plus du pâturage, les vaches étaient rationnées correctement au foin et en concentrés afin de couvrir tous les besoins physiologiques. Elles étaient attachées à des stalles et l'exercice était autorisé dans un grand enclos. La traite se faisait deux fois par jour. Les vaches étaient maintenues dans les mêmes conditions de gestion la reproduction. La période d'attente est de 40 j PP. La détection des chaleurs se fait par observation quotidienne et l'insémination artificielle est effectuée par le vétérinaire. Le diagnostic de gestation se fait à 35 j post-insémination puis confirmé à 60 j pour détecter une éventuelle MET.

Tableau 9 : présentation des différentes caractéristiques des vaches d'étude.

Caractéristiques	Modalités	Fréquence	Pourcentage
Race	BA	11	28%
	PNH	18	45%
	MB	10	25%
	FV	1	3%
Catégorie	Vache	29	73%
	Génisse	11	28%
BCS	1,5	3	7,5%
	2	8	20,0%
	2,5	9	22,5%
	3	8	20,0%
	3,5	11	27,5%
	4	1	2,5%
Age (ans)	Inférieur à 2 ans	7	17,5%
	2	3	7,5%
	3	8	20,0%
	4	6	15,0%
	5	4	10,0%
	6	7	17,5%
	7	3	7,5%
	8	2	5,0%
Rang de lactation	0	11	27,5%
	1	9	22,5%
	2	6	15,0%
	3	7	17,5%
	4	4	10,0%
	5	2	5,0%
	8	1	2,5%

## 2 Méthode d'analyse

### 2.1 Prélèvement du sang

Les échantillons de sang ont été prélevés par ponction de la veine coccygienne dans des tubes sous vide *vacutener*<sup>®</sup> en verre et à EDTA comme anticoagulant. Le prélèvement a été fait à partir de 7h du matin, avant la prise alimentaire. Les tubes ont été rapidement mis au frais et transportés au laboratoire où ils ont été soumis à une centrifugation à 3000 tr/min pendant 10 min. Le surnageant a été aliquoté dans des eppendorfs puis congelé à -20 °C jusqu'à l'analyse.

### 2.2 Analyse des paramètres biochimiques

Le plasma a été analysé par la méthode colorimétrique afin de déterminer les concentrations biochimiques à l'aide d'un spectrophotomètre (AE-600<sup>®</sup>, Erma inc. Japon). Nous avons utilisé les réactifs de marque Spinreact<sup>®</sup> pour doser 13 paramètres biochimiques à savoir : le glucose (Glu), cholestérol (Chol), triglycérides (Trig), Lipides totaux (Lip T), l'albumine (Alb), protéines totales (Prot T), urée, créatinine (Crea), calcium (Ca), bilirubine Directe (Bil D),

alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) et phosphatase alcaline (ALP).

### 2.3 Analyse des paramètres du stress oxydatif

Les paramètres de stress oxydant ont été mesurés par la méthode colorimétrique à l'aide un spectrophotomètre (Jenway<sup>®</sup>, Royaume-Uni).

#### 2.3.1 Concentration du malondialdéhyde (MDA)

La concentration plasmatique en MDA ( $\mu\text{mol/ml}$ ) a été mesurée selon la méthode décrite par (Ohkawa et al., 1979). Cent (100)  $\mu\text{l}$  du plasma ont été ajoutés à un mélange réactionnel contenant 50  $\mu\text{l}$  de dodécylsulfate de sodium à 8,1% (SDS), 375  $\mu\text{L}$  d'acide acétique à 20,0% (pH 3,5), 375  $\mu\text{l}$  d'acide thiobarbiturique à 0,8%. Ensuite, les échantillons ont été bouillis pendant 1 heure à 95 °C et centrifugés à 3000 g pendant 10 min. L'absorbance du surnageant a été mesurée à une longueur d'onde 532 nm et la teneur en MDA est exprimée en  $\mu\text{mol / ml}$  (dont le coefficient d'extinction molaire ( $\epsilon$ ) est égal à  $1,56 \times 10^5 \text{ mmol. L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ).

#### 2.3.2 Activité de glutathion S-transférase (GST)

L'activité de la GST a été mesurée selon la méthode de (Habig et al., 1974). L'activité enzymatique a été exprimée en nmol par minute d'oxydation du glutathion à 25 °C. La solution de réaction est obtenue en mélangeant 830  $\mu\text{l}$  du Tampon phosphate 0,1 M pH 7,4 ; 50  $\mu\text{l}$  du CDNB 0,02 M et 100  $\mu\text{l}$  de GSH 0,1 M. A cette solution, 20  $\mu\text{l}$  de plasma sont ajoutés pour commencer la réaction. La lecture est faite chaque 30 secondes pendant 3 minutes à une longueur d'onde égale à 340 nm. Il a été calculé en utilisant un coefficient d'extinction molaire ( $\epsilon$ ) de  $9,6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ .

### 2.4 Formation des groupes

Afin d'évaluer la relation entre le statut oxydatif, le BCS et les performances de reproduction, nous avons constitué des groupes en fonction de l'IVS1, l'IVSF, SPC :

- Le score d'état corporel a été estimé lors de la prise de sang sur une échelle de 1 à 5 (Wildman et al., 1982). Les groupes constitués sont :
  - Groupe 1 : vaches ayant une notation du BSC 1,5.
  - Groupe 2 : vaches ayant une notation du BSC 2,5.
  - Groupe 3 : vaches ayant une notation du BSC 3,5.
- Intervalle Vêlage 1ère Saillie (IVS1) :
  - Groupe 1: (44; 60) jours.
  - Groupe 2: (60; 70) jours.
  - Groupe 3: (70; 80) jours.

- Intervalle Vêlage Saillie Fécondante (IVSF) :
  - Groupe 1: ( $\leq 110$  j)
  - Groupe 2: ( $> 110$  j).
- Service Par Conception (SPC) :
  - Groupe 1 : vaches nécessitant 1 service par conception.
  - Groupe 2 : vaches nécessitant 2 services par conception.
  - Groupe 3 : vaches nécessitant 3 services par conception.
  - Groupe 4 : vaches nécessitant 4 services par conception.

## 2.5 Analyse statistique

Les résultats ont été analysés à l'aide du logiciel SPSS pour Windows (version 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). L'effet des traits de reproduction et du BCS sur la concentration en MDA et l'activité de la GST chez les vaches a été analysé à l'aide d'ANOVA. Les différences ont été considérées comme significatives à  $p < 0,05$  et  $p < 0,01$ .

Les coefficients de corrélation entre la concentration de MDA et l'activité de la GST et les paramètres biochimiques dans le plasma ont été calculés par la méthode de Spearman. La signification statistique des coefficients de corrélation a été testée aux niveaux de  $P < 0,05$  et  $P < 0,01$ .

# Résultats et Discussion

## Première expérimentation

### 1. Etude descriptive des paramètres de reproduction

Nous avons évalué ces quatre paramètres de reproduction (IVS1, IVSF, IVV et TRIA1). L'étude descriptive vise à établir les paramètres de la distribution des principaux paramètres de reproduction étudiés dans les différentes fermes. Elle permettra de comparer les performances réalisées avec ceux d'autres études et d'orienter les analyses statistiques ultérieures.

#### 1.1. Intervalle Vêlage Première Saillie (IVS1)

L'IVS1 est l'un des paramètres importants à la conduite du troupeau car il représente le délai de la mise à la reproduction des vaches. Il peut être affecté par plusieurs facteurs tels que la qualité de l'ovule, l'environnement utérin et la détection des chaleurs (**Nebel and McGillaiard, 1993**). A l'échelle individuelle, la sonnette d'alarme doit être tirée lorsque l'IVS1 dépasse 60 j. Un total de 856 IVS1 a été recueilli dans 06 fermes bovines j (la ferme 3 ne possédant pas de données sur ce paramètre, n'est pas représentée), qui révèle 32 % des IVS1 sont inférieurs à 60 j (soit  $43,42 \pm 9,01$  j pour cette période), 24 % sont compris entre 60-90 j (soit  $74,09 \pm 9,01$  j pour cette période) et 42 % ont dépassé 90 j *PP* (soit  $131,61 \pm 30,66$  j pour cette période) figure 8. Ce résultat est supérieur à celui obtenu en Iran (**Ansari-Lari et al., 2010**) et au Maroc (**Haddada et al., 2005**) où l'IVS1 est égal à  $68 \pm 38$  j et  $78,8 \pm 35,6$  j respectivement et celui rapporté dans notre pays  $58 \pm 34,67$  j (**Mouffok et al., 2011**) ;  $68,5 \pm 32,1$  j (**Semara et al., 2014**) et  $72,3 \pm 24,8$  j (**Miroud et al., 2014**). Il est à noter que ces trois études ont été réalisées à l'est du pays connu par sa pluviométrie importante et par conséquent la disponibilité fourragère. Contrairement aux études de (**Ghozlane et al., 2003**), (**Abdelli and Iguer-Ouada, 2017**) et (**Kaouche-Adjlane et al., 2016**) nous avons enregistré un IVS1 plus court (tableau 2) . Néanmoins, nos résultats sont similaires à ceux obtenus au Pakistan (2004), Irlande (2002), Slovaquie (2011) et Norvège (2001) (tableau 1).

La même figure montre que la moyenne générale est de  $87,76 \pm 44,27$ . Elle est proche de la limite supérieure des normes (90 jours). Effectivement, afin d'atteindre un meilleur seuil de rentabilité des exploitations bovines laitières, les éleveurs devraient conduire les vaches à la reproduction le plus tôt possible après le vêlage, soit dès la fin de l'involution utérine. Cependant, le faible taux de réussite de ces inséminations à 45 jours les amène à retarder la 1<sup>ère</sup> insémination entre 60 et 90 jours après vêlage (**Cauty and Perreau, 2003**). Le test de la normalité a montré que l'IVS1 lui aussi suit la loi normale, à l'instar de tous les phénomènes naturels (figure 8). Néanmoins, on remarque un décalage de la fréquence des IVS1 en dessous

de la moyenne. Cela indique qu'il y a une intervention de l'éleveur pour la mise à la reproduction des femelles relativement tôt afin d'espérer une fécondation et par conséquent un IVV court. D'un autre côté, il y a des IVS1 supérieurs à la norme pouvant atteindre jusqu'à 200 j cela peut être attribué aux problèmes de santé ou de gestion en général. En effet, les éleveurs ne commencent à faire reproduire leurs vaches qu'après une période de convalescence (mammites, métrites, fièvre vitulaire ...).

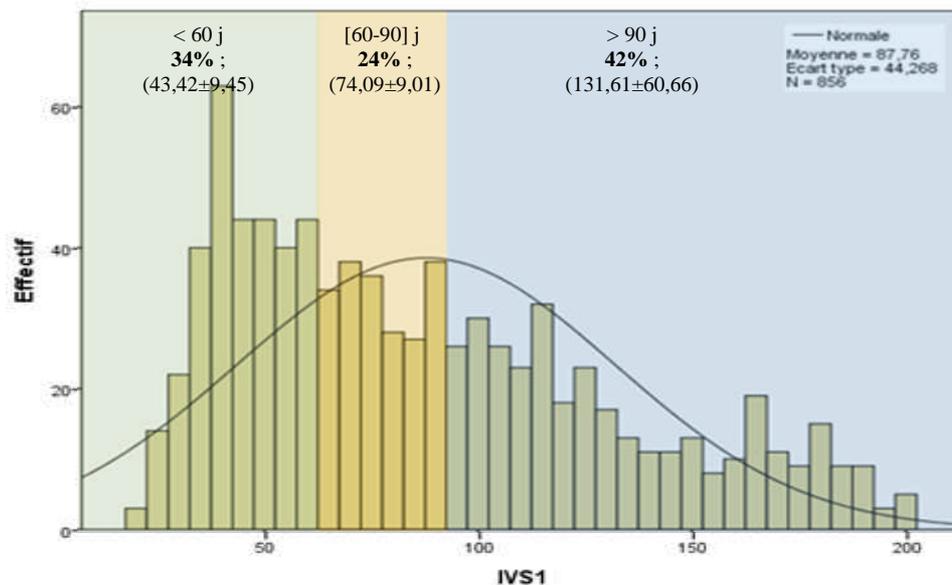


Figure 8 : histogramme représentant la fréquence de distribution de l'IVS1 ainsi que la courbe de la loi normale associée.

Afin de comparer les fermes entre-elles, nous avons réalisé une analyse des variances (ANOVA) qui montre une différence très significative ( $P < 0,0001$ ). La comparaison deux par deux entre les moyennes par le test  $z$ , révèle que les meilleures moyennes de l'IVS1 sont inférieures à 80 j obtenues dans les fermes : Ferme 2 ; Ferme 4 et Ferme 7 ( $62,62 \pm 32,21$  ;  $68,04 \pm 34,59$  et  $76,86 \pm 38,68$  j respectivement). Par contre, la Ferme 6 et la Ferme 1 ont enregistré des intervalles supérieurs à 100 j ( $103,0 \pm 50,97$  et  $104,31 \pm 42,58$  j respectivement) (Tableau 10).

Bien que certaines fermes aient enregistré des intervalles acceptables pour des vaches présumées de haut mérite génétique (IVS1 avoisinant 60 j *PP*), la moyenne globale indique un retard dans la mise à la reproduction. L'analyse des facteurs responsables est basée sur le constat au niveau des pratiques des fermes et sur les facteurs d'influence individuelle des animaux. Soit les animaux ne manifestent pas réellement les chaleurs (anœstrus vrai) ; soit ils les manifestent mais ne sont pas repérées par l'éleveur (anœstrus d'observation). Sur le plan individuel, les

facteurs de risques de l'anœstrus vrai sont d'ordre nutritionnel qui interviennent le plus souvent à une période bien antérieure à la mise à la reproduction et que leurs effets sont suffisamment durables pour empêcher la reprise du cycle œstral (Vallet et al., 1998).

Bien que nous n'ayant pas évalué la précision de détection des chaleurs par les paramètres usuels, toutefois, l'IVS1 peut renseigner fidèlement l'IVC1 qui est parfaitement superposables. D'après les pratiques actuelles des élevages, la période d'attente volontaire n'est pas connue et dans le cas échéant elle est peu respectée. Hormis les facteurs de risque du faux anœstrus comme les conditions d'observation des chaleurs et les facteurs de stress et environnementaux, les vaches sont inséminées dès qu'elles manifestent les chaleurs sans tenir compte du délai d'involution utérine ou de l'état corporel. Selon Souames et al (2013), la reprise de cyclicité post-partum des vaches laitières du nord algérien est proche des normes. Cependant, cette reprise semble indépendante de la parité, de l'état corporel et de la saison de vêlage (Souames et al., 2013). Ce qui pourrait discriminer les vaches dans le retard d'insémination et plutôt incriminer les pratiques de l'éleveur vis-à-vis l'observation des chaleurs.

Tableau 10 : Étude de l'IVS1 en fonction des fermes (jours).

IVS1	N	Moyenne	Ecart-Type	Erreur-Standard	IC Moyenne
Ferme 1	272	104,31 <sup>c</sup>	42,58	2,58	99,25-109,37
Ferme 2	258	76,86 <sup>b</sup>	38,68	2,41	72,14-81,579
Ferme 4	137	62,62 <sup>a</sup>	32,21	2,75	57,23-68,013
Ferme 5	41	94,98 <sup>c</sup>	44,20	6,90	81,45-108,50
Ferme 6	125	103,0 <sup>c</sup>	50,97	4,56	94,09-111,96
Ferme 7	23	68,04 <sup>b</sup>	34,59	7,21	53,85-82,225
<b>Total</b>	<b>856</b>	<b>87,76</b>	<b>44,27</b>	<b>1,45</b>	<b>84,79-90,725</b>

*Le changement des valeurs a, b, c en exposant entre les lignes signifie une différence significative ( $P < 0,05$ ).*

## 1.2. Intervalle Vêlage Saillie fécondante

L'IVSF représente le paramètre de fécondité le plus cité dans les bilans de reproduction du fait qu'il y a une gestation effective par rapport à l'IVS1 et de par sa précocité par rapport à l'IVV. La figure 9 représente la fréquence de distribution de l'IVSF avec un minimum de 24 j et un maximum qui peut atteindre les 300 j. Elle montre aussi que l'IVSF suit la loi normale avec une moyenne globale de  $125,67 \pm 66,68$  j. On remarque que 49 % des saillies fécondantes ont été obtenues avant les 110 j (soit une moyenne de  $71,17 \pm 22,82$  j pour ce groupe) et 51 % sont au-delà de la norme (soit  $178,8 \pm 50,5$  j pour ce groupe). Néanmoins, on peut noter que la fréquence des IVSF pendant la période «  $\leq 110$  j » est au-dessus de la courbe de tendance de la loi normale. Cela indique que des « aides » ou « facteurs externes » ont contribué pour avoir un meilleur résultat. On peut supposer, comme pour l'IVS1, d'un côté l'intervention de l'éleveur qui cherche à faire reproduire les vaches très tôt et qui a donné une suite favorable sanctionnée par une fécondation.

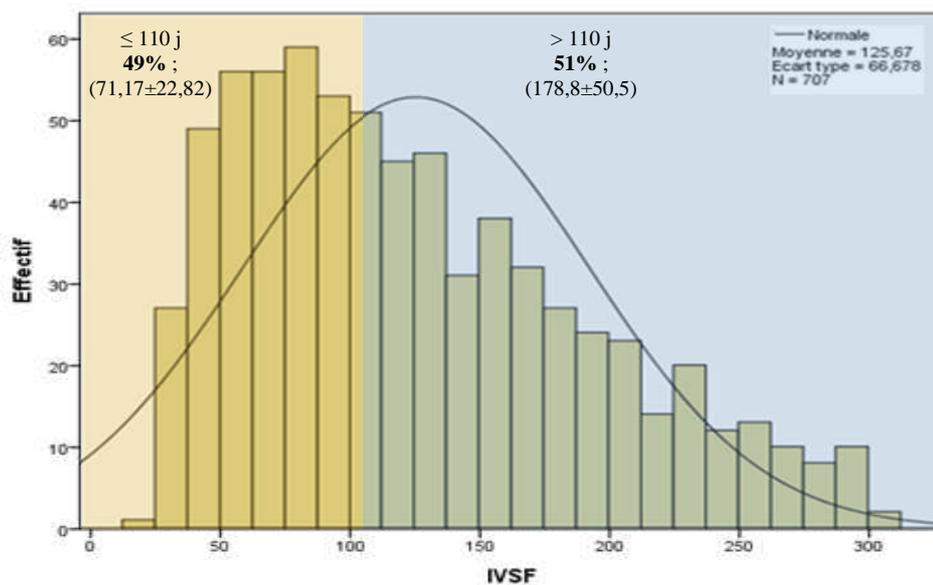


Figure 9 : histogramme représentant la fréquence de distribution de l'IVSF ainsi que la courbe de la loi normale associée.

Les résultats obtenus sont supérieurs à ceux observés en dehors de l'Algérie: au Malawi (2012) et au Maroc (2005) ; et à ceux rapportés par (Semara et al., 2014) et (Mouffok et al., 2011). A l'opposé, l'IVSF calculé dans notre étude est inférieur à celui obtenu par (Ghozlane et al., 2003), (Miroud et al., 2014) et (Mefti Korteby et al., 2016) (tableau 2).

L'analyse de variance de l'IVSF des 07 fermes montre une différence très significative ( $P < 0,0001$ ). La moyenne globale de toutes les fermes est de  $125,67 \pm 66,28$  j qui est au-delà

de l'objectif de saillie fécondante à 110 j PP mais elle reste acceptable. Le tableau 11 montre qu'il y a des fermes qui enregistrent des moyennes très satisfaisantes. À l'instar de la Ferme 4 et la Ferme 2 ( $83,21 \pm 46,98$  et  $116,36 \pm 61,65$  j respectivement). Contrairement, la Ferme 6 a enregistré la mauvaise performance avec une moyenne de  $168,56 \pm 64,99$  j. Ces résultats sont inférieurs à ceux obtenus en Tunisie (**Ben Salem et al., 2009**) avec un IVSF de  $144 \pm 60,6$  j dans une étude conduite sur la race Holstein. En Corée, une étude réalisée sur 1012 vaches laitières, l'IVSF était  $147,4 \pm 89,6$  j (**Kim and Kang, 2006**).

Un retard de fécondité implique un allongement d'une ou des deux parties qui le constituent à savoir l'IVS1 et l'intervalle entre la 1ère saillie et la saillie fécondante. A tous les facteurs influençant la reprise de l'activité ovarienne et la détection des chaleurs, s'ajoute l'efficacité de l'insémination et les mortalités embryonnaires (ME). L'enquête menée sur les pratiques de l'IA bovine en Algérie a montré qu'elles sont bien respectées par les inséminateurs (**Souames et al., 2015**). Cela peut discriminer la technicité des inséminateurs mais pas le moment de l'IA qui est tributaire de l'efficacité de l'éleveur à détecter les chaleurs au bon moment. En effet, dans l'étude réalisée à Béjaïa par Ayad et al (2007), 16 sur 154 vaches d'études (soit 10,4 %) présentaient des taux de progestérone  $> 1$  ng/ml au moment de l'IA (**Ayad et al., 2007**). D'un autre côté, l'incidence des mortalités embryonnaires précoces ou tardives en Algérie n'est pas bien connue. En effet, pour la ME précoce, le dosage de la P4 ou des PAG ne se font pas de routine. Seule la ME tardive qui peut être mise en évidence soit par échographie ou par déduction en cas de retour en chaleurs entre 21 et 42 j post insémination. Néanmoins, Ayad et al (2007) ont observé 3 ME sur 40 vaches confirmées gestantes (soit 7,5 %) ce qui avoisine les taux de ME d'autres pays, estimée de 6 à 7 % dans les élevages laitiers (**Diskin and Morris, 2008, Zobel et al., 2011**). Les causes des ME sont multiples : les agents infectieux spécifiques (*BVDV, Toxoplasma gondii*..), les anomalies génétiques, le stress thermique et déficit hormonal surtout en progestérone (**Ayad et al., 2012**).

Tableau 11 : Étude de l'IVSF en fonction des fermes (jours).

IVSF	N	Moyenne	Ecart-Type	Erreur-Standard	IC Moyenne
Ferme 1	226	140,77 <sup>c</sup>	69,00	4,59	131,77-149,76
Ferme 2	231	116,36 <sup>b</sup>	61,15	4,02	108,47-124,24
Ferme 3	36	149,61 <sup>c,d</sup>	72,98	12,16	125,77-173,44
Ferme 4	107	083,21 <sup>a</sup>	46,98	4,54	074,31-092,11
Ferme 5	32	130,81 <sup>b,c</sup>	60,53	10,70	109,84-151,78
Ferme 6	55	168,56 <sup>d</sup>	64,99	8,76	151,38-185,73
Ferme 7	20	120,45 <sup>b,c</sup>	55,19	12,34	096,26-144,63
<b>Total</b>	<b>707</b>	<b>125,67</b>	<b>66,28</b>	<b>2,51</b>	<b>120,75-130,59</b>

*Le changement des valeurs a, b, c ... en exposant entre les lignes signifie une différence significative ( $P < 0,05$ ).*

*La présence de la même lettre dans deux lignes indique : différence non-significative entre ces lignes ( $P > 0,05$ ).*

### 1.3. Intervalle Vêlage-Vêlage

Bien qu'il soit tardif par rapport à l'IVSF et qu'il est expliqué par ce dernier à 95 %, c'est le paramètre technico-économique le plus significatif dans les bilans de reproduction. Puisqu'il traduit le nombre de veaux nait réellement à la ferme. La figure 10 représente la distribution de la fréquence des IVV qui suit la loi normale avec un étendu de 294 j jusqu'à 700 j. La courbe de la loi normale est obtenue à partir de la moyenne (422,58 j) et de l'écart-type (94,01 j). La figure rapporte aussi que 52 % des IVV étaient au-deçà de 400 j équivalent à 13,2 mois (soit  $351,85 \pm 27,72$  j pour ce groupe) et que 48 % étaient au-delà de 400 j (soit  $498,77 \pm 79,57$  j pour ce groupe). Les principales influences qui interviennent sur les variations de l'IVV sont d'abord liées à l'IVSF et aussi à celles imputables au milieu (conditions climatiques, alimentation, conditions de vêlage ...).

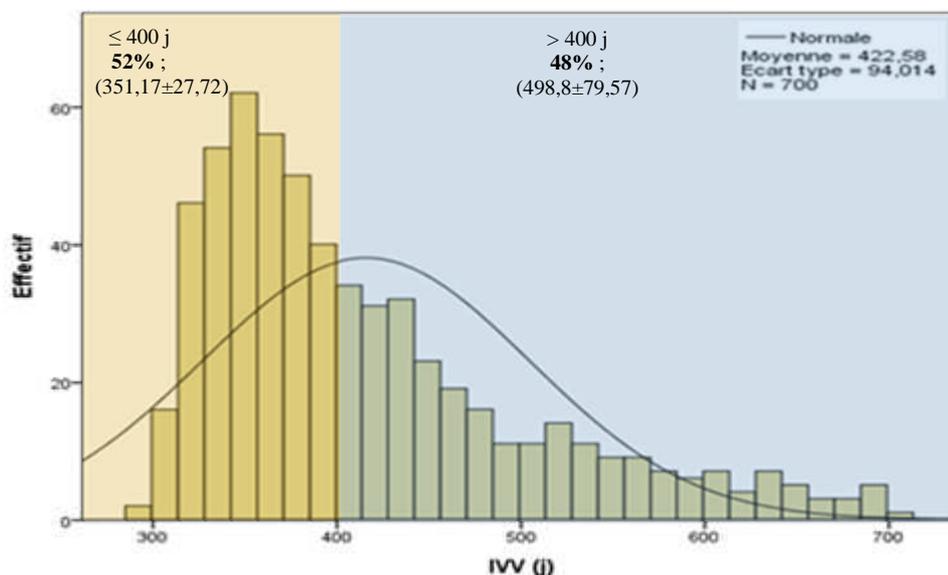


Figure 10 : histogramme représentant la fréquence de distribution de l'IVV ainsi que la courbe de la loi normale associée.

Les résultats rapportés dans notre étude sont similaires à ceux rapportés en Inde (2015) et ceux rapportés par (Bouamra et al., 2016). Ils sont supérieurs à ceux observés aux Royaume-Uni (2002), en Irlande (2002) et en Iran (2010) ; ainsi que ceux enregistrés localement par (Semara et al., 2014) et (Merdaci and Chemmam, 2016). Cependant, ils sont inférieurs à ceux obtenus au Pakistan (2004), à la Tunisie (2009) et au Malawi (2012) et au niveau national : (Miroud et al., 2014), (Merdaci and Chemmam, 2016), (Mefti Korteby et al., 2016) et (Kaouche-Adjlane et al., 2016). D'après (Bouamra et al., 2016), il semble que la saison de vêlage n'influence pas les performances de reproduction entre autres l'IVV.

L'IVV est calculé sur 700 intervalles enregistrés dans notre étude est de  $422,58 \pm 94,01$  j. On remarque qu'elle est loin des 365 j recherchés pour atteindre l'objectif théorique de « un veau par vache et par an ». Cependant, en pratique cette moyenne est satisfaisante comparée aux performances publiées. L'ANOVA montre une différence très significative entre les IVV du facteur « Ferme » ( $P < 0,0001$ ). L'IVV de la Ferme 4 et la Ferme 7 enregistrés sont inférieurs à 400 j ( $363,07 \pm 46,79$  et  $397,40 \pm 58,26$  j respectivement) contrairement aux fermes 1 et 3 qui ont enregistré les intervalles les plus élevés ( $452,50 \pm 102,55$  j et  $459,44 \pm 105,42$  j respectivement) (tableau 12).

Comme dans la plupart des troupeaux laitiers, l'IVV dépasse les 365 j. Mais dans notre cas d'étude, il les dépasse de 57 j pour toutes les fermes confondues. Cet écart combine entre un temps de mise à la reproduction plus long et un moindre succès de l'insémination. Ainsi les mêmes causes entravant la fertilité pendant ces deux périodes clés seront retenues ici. Et à cela s'ajoute la gestion de l'état corporel en fonction de la production laitière. En effet, l'inévitable balance énergétique négative des vaches juste après la mise-bas se traduit par une perte du BCS expliqué principalement par la production laitière surtout chez les hautes productrices.

Peut-on retenir cette relation entre le BCS et la fertilité dans notre contexte de production ? La réponse à cette question est très délicate et mérite d'être approfondie. En effet, les résultats apportés par Laouadi et al (2011) dans une étude portée sur 22 vaches PNH, la production moyenne au 1<sup>er</sup> mois de lactation ne dépassait pas 17 L/j/vache et qui était en continuelle baisse jusqu'à atteindre 8 L/j/vache à la 7<sup>ème</sup> mois de lactation. En parallèle, le BCS moyen des vaches variait entre 3,5 et 2,5 le long de la même période (**Laouadi et al., 2011**). Une autre étude typologique des élevages en Algérie a montré que les présumés meilleurs élevages produisent moins de 4500 L/vache/an (**Belhadia et al., 2009**). La reproduction réussie débute au cours de la gestation précédente avec une évaluation du BCS environ 5 mois avant la parturition ou 3 mois avant le tarissement. Des modifications devraient être apportées au programme de nutrition pour permettre aux vaches d'atteindre le niveau de consommation approprié en fin de lactation. Une nutrition équilibrée et la santé de la vache en transition sont la solution d'une capacité d'ingestion maximale après le vêlage qui garantissent la production de lait, la reprise de la cyclicité œstrale et le début de la gestation peut avoir lieu rapidement, si la détection efficace de l'œstrus est en place (**Stevenson, 2001**). L'infertilité et/ou l'infécondité se traduisent par un allongement de l'écart entre vêlages, avec pour conséquence : une baisse de production de veaux et de lait par jour de présence ce qui entraîne des pertes économiques certaines. Selon l'étude technico-économique réalisée dans les élevages de Sétif et Béjaïa, le seuil de rentabilité

(i.e. le nombre de litres pour lesquels l'élevage à réaliser un bénéfice comme apporté par (Tatlidil and Aktürk, 2009)) des élevages opérant en coopératives (présumés avoir une bonne maîtrise technique) est près de 4200 L/vache/an, soit 14 L/vache/jour équivaut à 660 DA/vache/jour (Bellil and Boukrif, 2017).

Tableau 12 : Étude de l'IVV en fonction des fermes (jours).

IVV	N	Moyenne	Ecart-Type	Erreur-Standard	IC Moyenne
Ferme 1	200	452,50 <sup>e,f</sup>	102,55	7,25	438,28-466,71
Ferme 2	184	407,01 <sup>b,c</sup>	77,32	5,70	395,83-418,18
Ferme 3	32	459,44 <sup>e</sup>	105,42	18,64	422,91-495,96
Ferme 4	108	363,07 <sup>a</sup>	46,79	4,50	354,24-371,89
Ferme 5	30	409,67 <sup>b,c,d</sup>	64,45	11,77	386,60-432,73
Ferme 6	126	446,55 <sup>d,e</sup>	109,11	9,72	427,49-465,60
Ferme 7	20	397,40 <sup>b</sup>	58,26	13,03	371,86-422,93
<b>Total</b>	<b>700</b>	<b>422,58</b>	<b>94,01</b>	<b>3,55</b>	<b>415,61-429,54</b>

*Le changement des valeurs a, b, c ... en exposant entre les lignes signifie une différence significative ( $P < 0,05$ ).*

*La présence de la même lettre dans deux lignes indique : différence non-significative entre ces lignes ( $P > 0,05$ ).*

#### 1.4. Taux de réussite à la 1ère Saillie (TRIA1)

Le taux de réussite à la 1<sup>ère</sup> saillie est bon indicateur de la fertilité et de la reproduction. Il représente le rapport entre le nombre de vaches diagnostiquées comme gravides et le nombre de vaches inséminées pour la première fois. Un total de 629 saillies effectuées dans les 06 fermes 52,78±3,9 % ont été fécondantes dès la 1<sup>ère</sup> saillie. Ce taux est similaire à celui obtenu au Maroc, en 2005, sur 11 élevages (599 vaches laitières) où TRIA1 est égal à 53,2 % (Haddada et al., 2005) qui est en légère régression depuis les travaux de Lakhdissi en 1988 avec un taux de 55,6 % sur un effectif de 678 vaches (Lakhdissi et al., 1988). Par contre, il est nettement supérieur à celui enregistré en Irlande (2002). Le même constat est observé dans notre pays à l'instar (Miroud et al., 2014), (Merdaci and Chemmam, 2016), (Mefti Korteby et al., 2016) et (Abdelli and Iguer-Ouada, 2017) sauf pour les études de (Bouamra et al., 2016) et (Kaouche-Adjlane et al., 2016) où ils ont enregistré des taux très satisfaisants 67,4±9,1 % et 70±11 % respectivement. .

Les taux des fermes « 6 », « 4 » et « 1 » ont été supérieurs au TRIA1 global (65,22 %, 58,82 % et 57,89 % respectivement). Contrairement aux taux des fermes « 7 », « 2 » et « 5 » qui ont enregistré des taux les plus faibles à au pourcentage global (20,00 %, 46,36 % et 46,88 % respectivement) (tableau 13). L'intervalle de confiance est un indicateur mathématique qui

permet de chiffrer la zone d'incertitude d'une proportion (ou une moyenne observée) d'un échantillon d'une population donnée. Plus cet échantillon est représentatif, plus l'intervalle de confiance sera réduit et plus le résultat de l'enquête sera proche de la réalité (**Schwartz, 1993**).

Tableau 13 : représentant le TRIA1 total (%) et en fonction des fermes.

	<b>Nombre S1 réussites</b>	<b>Nombre total des S1</b>	<b>TRIA1 (%)</b>	<b>IC (95%)</b>
Ferme 1	121	209	57,89	51,20-64,59
Ferme 2	102	220	46,36	39,77-52,95
Ferme 4	60	102	58,82	49,27-68,37
Ferme 5	15	32	46,88	29,58-64,17
Ferme 6	30	46	65,22	51,45-78,98
Ferme 7	04	20	20,00	02,47-37,53
<b>Total</b>	<b>332</b>	<b>629</b>	<b>52.78</b>	<b>48,88-56,68</b>

## 2. Classification ascendante hiérarchisée (CAH) des fermes

L'arbre de classification hiérarchique a été réalisé en prenant en compte les performances de reproduction à savoir : IVS1, IVSF, IVV et TRIA1, représenté dans la Figure 11. Deux groupes, représentés dans le tableau 14, ont été constitués sur la base des caractéristiques semblables de point de vue des résultats réalisés dans les sept fermes.

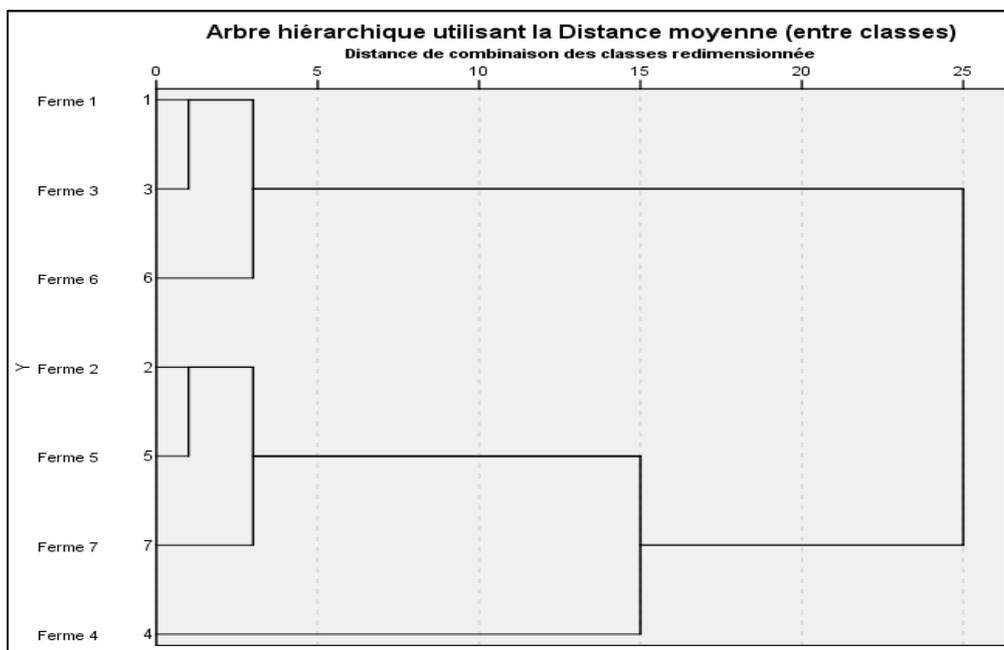


Figure 11 : Arbre de Classification Hiérarchique Ascendante des fermes en fonction des performances de reproduction.

La CAH a permis de répartir les 07 fermes en deux (02) groupes (I et II) représentés dans la figure 11. Leurs performances moyennes sont représentées dans le tableau 13. **Le groupe I** : les fermes du groupe I, au nombre de trois (03) se caractérisent par des valeurs supérieures aux performances globales des fermes. On enregistre un IVS1 (103,65 vs 87,76 j), IVSF (152,98 vs 125,67 j), IVV (452,83 vs 422,6 j) et TRIA1 (59,22 vs 52,78 %). Au contraire, **le groupe II** : au nombre de quatre (04), se caractérise par des valeurs inférieures à ceux des sept fermes. On enregistre un IVS1 (75,63 vs 87,76 j), IVSF (112,71 vs 125,67 j), IVV (394,30 vs 422,6 j) et TRIA1 (48,40 vs 52,78 %). Sur la base de cette classification nous pouvons admettre vraisemblablement que le groupe I représente les fermes ayant de faibles performances reproductives par rapport à la moyenne globale et le groupe II représente les fermes ayant de bonnes performances. Notant que le TRIA1 fait exception à cette généralisation. Il est au-dessus du pourcentage global dans le groupe I et au-dessous pour le groupe II. Néanmoins, la CAH a donné la même classification des fermes lorsqu'on a exclu le TRIA1 des variables du calcul. Sur cette classification, nous considérons, pour la suite des résultats, ces deux groupes comme

éléments de comparaison concernant les facteurs de variation des performances de reproduction dans les fermes. En effet, on estime voir les mêmes influences des facteurs de variations sur les fermes qui se ressemblent de point de vue performances de reproduction.

Tableau 14 : représentation des données des performances de reproduction utilisées dans le Classement Hiérarchique Ascendant des fermes.

	IVS1 (j)	IVSF (j)	IVV (j)	TRIA1 (%)
<b>Groupe I</b>				
<b>Ferme 1</b>	104,3	140,77	452,5	57,89
<b>Ferme 3</b>	-	149,61	459,4	-
<b>Ferme 6</b>	103,0	168,56	446,6	65,22
<b>Moyenne</b>	<b>103,65</b>	<b>152,98</b>	<b>452,83</b>	<b>59,22</b>
<b>Groupe II</b>				
<b>Ferme 2</b>	76,86	116,36	407,0	46,36
<b>Ferme 4</b>	62,62	83,21	363,1	58,82
<b>Ferme 5</b>	94,98	130,81	409,7	46,88
<b>Ferme 7</b>	68,04	120,45	397,4	20,00
<b>Moyenne</b>	<b>75,63</b>	<b>112,71</b>	<b>394,30</b>	<b>48,40</b>
<b>Global</b>	<b>87,76</b>	<b>125,67</b>	<b>422,6</b>	<b>52,78</b>

Notre approche pour générer des groupes diffère, tant sur le plan objectif de la classification dans notre étude que sur la méthode statistique utilisée, de celle utilisée par **(Belhadia et al., 2009)** , **(Ghozlane et al., 2010)** et **(Belkheir et al., 2014)**. Les variables retenues dans leur étude sont les principaux indicateurs de structure, de fonctionnement et de productivité des exploitations étudiées en utilisant l'ACP (Analyse des Composantes Principales) et AFCM (Analyse Factorielle des Correspondances Multiples). Il en ressort de ces études 04 types d'exploitations :

1. Exploitations de petite taille à faible location des terres ;
2. Exploitations de taille moyenne ;
3. Exploitations de taille intermédiaire à forte location des terres ;
4. Exploitations de grande taille.

### 3. Facteurs de variation de la reproduction en fonction des groupes

#### 3.1. La parité

La parité est souvent évoquée comme un facteur influençant les performances de reproduction. Au fur à mesure que les femelles accumulent des vêlages et d'être soumises à des conditions de production intenses, le risque de diminution des performances s'accroît. Toutefois, le tableau 15 ne montre globalement aucune différence significative entre les primipares et les multipares. Ce résultats est en concordance avec **(Bouamra et al., 2016)**. L'exception est faite pour l'IVS1 où une différence très significative à la faveur des primipares ( $79,13 \pm 41,70$  vs  $91,97 \pm 44,91$  j). Selon Lopez-Gatius et al (2006) les primipares ont plus de chance de concevoir avant 90 j PP que les multipares (*Odd Ratio* = 2,86) **(Lopez-Gatius et al., 2006)**. En revanche, en Floride (USA), les vaches avancées dans les parités 4 à 7 ont le taux de gestation le plus élevé. Ces vaches matures sont les plus productives du troupeau, car la sélection annuelle et les pratiques de réforme font en sorte que la population de vaches saines et fertiles persiste dans le troupeau **(Rae et al., 1993)**. Cependant, de faibles performances ont été enregistrées dans certaines exploitations chez les vaches ayant une parité supérieure à 4. Les performances de reproduction diminuées chez ce groupe de bovins normalement très productifs suggèrent la nécessité d'une étude clinique approfondie du troupeau **(Sattar et al., 2004)**.

La comparaison intragroupe montre une différence significative concernant l'IVS1 à la faveur des primipares dans le groupe I seulement ( $88,11 \pm 50,04$  vs  $109,29 \pm 42,36$  j). Les résultats démontrent que dans les élevages présentant des performances médiocres, l'augmentation de l'effectif des primipares améliorerait les performances notamment pour l'IVS1. Cela est étayé par le fait que les multipares n'influencent pas significativement le TRIA1 entre les deux groupes.

Tableau 15 : étude des performances de reproduction en fonction de la parité totale ainsi que intra et intergroupe (m ± écart-type (n) ; % (N)).

	Parité		P valeur
	Primipares	Multipares	
<b>Total</b>			
IVS1 (j)	79,13±41,70 (281)	91,97±44,91 (575)	< <b>0,0001</b>
IVSF (j)	122,58±67,07 (224)	127,10±66,52 (483)	0,4018
IVV (j)	428,93±103,31 (266)	418,69±87,73 (434)	0,1621
TRIA1 (%)	50,52 (194)	53,79 (435)	0,4470
<b>Groupe I</b>			
IVS1 (j)	88,11±50,04 (101) **	109,29±42,36 (296) **	< <b>0,0001</b>
IVSF (j)	137,43±75,99 (76) **	149,49±67,05 (241) **	0,1870
IVV (j)	454,92±69,66 (135) **	448,66±95,17 (223) **	0,5853
TRIA1 (%)	69,81 (53) **	56,44 (202) <sup>NS</sup>	0,0778
<b>Groupe II</b>			
IVS1 (j)	74,09±35,35 (180) **	73,59±40,01 (279) **	0,8926
IVSF (j)	114,95± 60,87 (148) **	104,81±58,07 (242) **	0,1013
IVV (j)	402,15±74,78 (131) **	387,01±65,81 (342) **	0,05
TRIA1 (%)	43,26 (141) **	51,50 (233) <sup>NS</sup>	0,1223

(\*) indique une différence significative entre groupes  $P < 0,05$ .

(\*\*) indique une différence très significative entre groupes  $P < 0,01$ .

(<sup>NS</sup>) indique : pas de différence significative entre groupes  $P \geq 0,05$ .

### 3.2. La taille du troupeau

L'augmentation de la taille du troupeau retournera une grande productivité en lait et en veaux pour l'exploitation et diminuera le coût des charges fixes. En contrepartie, un tel troupeau génère des volumes très importants de travail surtout pendant les périodes clés de l'année (récoltes, moissons ...). Cela pourrait se traduire par une baisse de la vigilance de l'éleveur notamment pour la surveillance des chaleurs et de tout événement sanitaire. Il apparaît dans le tableau 16 que globalement la taille du troupeau influence significativement certains paramètres de reproduction. Il s'agit de l'IVS1 et l'IVV à la faveur des élevages de petite taille (82,57±45,94 vs 90,95±42,94 j ; 412,71±108,17 vs 430,70±94,01 j respectivement). Il ressort de la comparaison intragroupe que la taille du troupeau impacte significativement les performances reproductives (IVS1, IVSF et IVV) des élevages ayant de bonnes performances (groupe II) toujours à la faveur de la petite taille (69,84±37,33 vs 76,86±38,68 j ; 97,48±54,73 vs 116,36±61,15 j ; 376,27±55,31 vs 407,01±77,32 j respectivement). Par contre, aucune différence significative dans le groupe I n'est enregistrée sauf pour l'IVSF qui est à la faveur cette fois-ci aux fermes ayant une grande taille (140,77±69,00 vs 161,07±68,50 j). Enfin, la comparaison intergroupe révèle qu'il n'y a pas de différence significative dans les exploitations à petit effectif que ce soit dans le groupe I ou dans le groupe II.

Selon l'étude de Benhadia et al (2009), la production annuelle, de 41 exploitations est de 3725 Kg/vache (soit 12,13 Kg/vache/jour), est au-dessous des potentialités génétiques des vaches. La comparaison entre les petits et grands élevages réside dans la production laitière et non spécifiquement dans les performances de reproduction soit respectivement : 3657 vs 4350 Kg/an et un IVV de 13 à 18 mois vs 13 à 16 mois (**Belhadia et al., 2009**).

Tableau 16 : étude des performances de reproduction en fonction de la taille du troupeau total ainsi qu'en intra et intergroupes (m ± écart-type (n) ; % (N)).

	Taille du troupeau		P valeur
	Petite taille	Grande taille	
<b>Total</b>			
IVS1 (j)	82,57±45,94 (326)	90,95±42,94 (530)	<b>0,0071</b>
IVSF (j)	120,62±67,35 (250)	128,43±66,22 (457)	0,1367
IVV (j)	412,71±108,17 (316)	430,70±94,01 (384)	<b>0,0117</b>
TRIA1 (%)	54,50 % (200)	51,98 % (429)	0,5557
<b>Groupe I</b>			
IVS1 (j)	103,03±50,97 (125) **	104,31±42,58 (272) **	0,7953
IVSF (j)	161,07±68,50 (91) **	140,77±69,00 (226) **	<b>0,0182</b>
IVV (j)	449,16±108,17 (158) **	452,50±102,55 (200) **	0,7656
TRIA1 (%)	65,22 % (46) <sup>NS</sup>	57,89 % (209) **	0,3602
<b>Groupe II</b>			
IVS1 (j)	69,84±37,33 (201) **	76,86±38,68 (258) **	<u>0,0506</u>
IVSF (j)	97,48±54,73 (159) **	116,36±61,15 (390) **	<b>0,0019</b>
IVV (j)	376,27±55,31 (158) **	407,01±77,32 (184) **	<b>&lt; 0,0001</b>
TRIA1 (%)	51,30 % (154) <sup>NS</sup>	46,36 % (220) **	0,4373

(\*) indique une différence significative entre groupes  $P < 0,05$ .

(\*\*) indique une différence très significative entre groupes  $P < 0,01$ .

(<sup>NS</sup>) indique : pas de différence significative entre groupes  $P \geq 0,05$ .

### 3.3. Les Races

On remarque globalement dans le tableau 17 qu'il y a un effet « race » sur les différents paramètres de reproduction sauf pour le TRIA1. En effet, la race Montbéliarde a enregistré les meilleurs délais de reproduction par rapport à la Holstein et les autres races (Fleckvieh et Brune des alpes). Cet avantage de la race MB n'est pas constaté pour le groupe I. Contrairement au groupe II, la race MB est nettement meilleure et pour tous les paramètres. La comparaison intergroupe montre que la PNH a des difficultés à se reproduire où elle affiche des IVSF et IVV très longs dans les 2 groupes. A l'opposé, en dépit que la MB ne présente pas une différence significative entre les 2 groupes concernant l'IVV et TRIA1 elle continue d'être performante même dans le groupe I. C'est-à-dire, qu'elle est prolifique même dans les fermes à faibles performances. Nos constatations vont de pair avec ceux de **Merdaci et Chemmam (2016)**, où

ils ont enregistré une différence significative entre la race PNH et la race MB concernant les performances de reproduction (145±12 vs 115±17 j pour l'IVSF et 20 % vs 35 % pour le TRIA1 respectivement). Selon les mêmes auteurs la PNH n'a pas montré son potentiel de production devant la MB qui réputée d'être une race « mixte » (5180±400 vs 5700±530 kg/305 j soit un maximum 18±2 vs 22±3 kg/j respectivement). Le même constat a été relevé dans l'étude de **Kaouche-Adjlane et al (2016)** avec la race PNH enregistrant une production près de 4600 kg/305j et des performances de reproduction : IVS1, IVSF, IVV, TRIA1 sont 166±59 j ; 188±47 j ; 458±95 j et 70±11 % respectivement).

Tableau 17 : étude des performances de reproduction en fonction des races, le total ainsi que intra et intergroupe (m ± écart-type (n) ; % (N)).

	Races			P valeur
	PN Holstein	Montbéliarde	Autres (FL, BA)	
<b>Total</b>				
IVS1 (j)	97,94±45,13 (420) <sup>a</sup>	70,27±36,17 (330) <sup>b</sup>	101,85±46,42 (106) <sup>a</sup>	< <b>0,0001</b>
IVSF (j)	140,42±66,78 (340) <sup>a</sup>	101,66±58,16 (280) <sup>b</sup>	145,31±69,41 (87) <sup>a</sup>	< <b>0,0001</b>
IVV (j)	427,97±90,39 (171) <sup>a</sup>	381,53±60,86 (243) <sup>b</sup>	454,24±105,83 (286) <sup>c</sup>	< <b>0,0001</b>
TRIA1 (%)	50,33 (300) <sup>NS</sup>	53,73 (268) <sup>NS</sup>	60,66 (61) <sup>NS</sup>	0,3110
<b>Groupe I</b>				
IVS1 (j)	104,76±45,66 (272) <sup>a, **</sup>	103,11±34,70 (19) <sup>a **</sup>	101,85±46,42 (106) <sup>a</sup>	0,8524
IVSF (j)	146,05±68,45 (208) <sup>a, NS</sup>	156,86±79,77 (22) <sup>a, **</sup>	145,31±69,41 (87) <sup>a</sup>	0,7703
IVV (j)	443,85±104,32 (62) <sup>a, NS</sup>	403,50±71,65 (10) <sup>a, NS</sup>	454,24±105,83 (286) <sup>a</sup>	0,2720
TRIA1 (%)	58,33 (179) <sup>a, **</sup>	60,00 (15) <sup>a, NS</sup>	60,66 (61) <sup>a</sup>	0,9612
<b>Groupe II</b>				
IVS1 (j)	85,39±41,43 (148) <sup>a **</sup>	68,27±35,33 (311) <sup>b **</sup>	/	< <b>0,0001</b>
IVSF (j)	131,55±63,30 (132) <sup>a, NS</sup>	96,95±53,56 (258) <sup>b, **</sup>	/	< <b>0,0001</b>
IVV (j)	418,94±80,54 (109) <sup>a, NS</sup>	380,58±60,35 (233) <sup>b, NS</sup>	/	< <b>0,0001</b>
TRIA1 (%)	38,02 (121) <sup>a, **</sup>	53,36 (253) <sup>b, NS</sup>	/	<b>0,0053</b>

Changement des lettres indique une différence significative dans la même ligne pour la comparaison entre races deux par deux.

(\*) indique une différence significative entre groupes  $P < 0,05$ .

(\*\*) indique une différence très significative entre groupes  $P < 0,01$ .

(<sup>NS</sup>) indique : pas de différence significative entre groupes  $P \geq 0,05$ .

## 4. Elaboration du modèle d'analyse de survie

### 4.1. Présentation du modèle de Cox

Les premiers modèles d'analyse de survie ont été développés afin de modéliser, d'une manière unifactorielle. Puis, devant les besoins cliniques, épidémiologiques et expérimentaux de prendre en compte simultanément plusieurs facteurs, le modèle régressif semi-paramétrique de Cox a été développé par « David Cox » en 1972. Le type de données ainsi étudiées ne se limite pas à l'événement fatal d'une pathologie létale (la survenue du décès) mais peut s'étendre à tout autre événement faisant intervenir le temps (**Giorgi et al., 2005**). Le modèle de Cox est une méthode de régression uni ou multivariée qui consiste à modéliser le phénomène étudié, c'est-à-dire la variable Y caractérisant l'événement par une fonction de plusieurs autres variables caractérisant les facteurs de risque et de confusion potentiels. La variable Y est souvent appelée variable dépendante, tandis que les autres sont appelées variables indépendantes (ou prédicteurs). Il exprime la fonction de risque instantané  $h(t)$  de l'individu  $i$  ayant un vecteur de  $k$  variables explicatives sous une forme multiplicative (**Timsit et al., 2005**).

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_k x_{ki}) \quad \text{----- Équation 2}$$

Le modèle de Cox s'écrit :

Le modèle de Cox est un modèle log-linéaire, après transformation logarithmique, il s'écrit

$$\ln h(t) = \ln h_0(t) + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_k x_{ki} \quad \text{----- Équation 3}$$

Où :

- $h(t)$  : est le risque instantané de survenue de l'évènement attendu. c'est-à-dire, la probabilité de survenue de la 1<sup>ère</sup> insémination ou la fécondation à un moment donné.
- $h_0(t)$  : est le risque basal de survenue de l'évènement, obtenu lorsque toutes les variables explicatives  $x_k$  sont fixées à 0.
- $\beta_k$  : les coefficients des «  $k$  » effets fixes des variables explicatives  $x_k$ .
- $x_k$  : la valeur de la  $k^{\text{ème}}$  variable explicative.

L'avantage du modèle de Cox réside dans le fait que la fonction  $h_0(t)$  qui ne dépend que du temps, n'a pas à être spécifié. Le rapport des risques instantanés permet de calculer le risque ratio HR (*Hazard Ratio* en anglais) de 2 individus  $i$  et  $i'$  s'écrit :

$$= \frac{(\ )}{(\ )} = \frac{(\ )}{(\ )} \dots = (\ ) (\ ) \dots (\ ) \text{ --- Équation 4}$$

L'originalité de la méthode de Cox est de permettre l'estimation des paramètres  $\beta_k$  où le test de l'influence d'un facteur revient alors à tester la nullité du ou des coefficients  $\beta_k$  correspondants (**Estève, 1992**). Les coefficients  $\beta_k$  représentent l'effet de la variable  $x_k$  et la survenue de l'événement. Si  $\beta_k$  est nul, la k-ième variable n'a pas d'influence sur l'événement considéré. Si  $\beta_k$  est positif et si 2 sujets ne diffèrent que par la k-ième variable, des valeurs élevées de la k-ième variable sont associées à un risque instantané plus élevé. Inversement, si  $\beta_k$  est négatif, des valeurs élevées de la k-ième variable sont associées à un risque instantané plus faible. En résumé, le principe pour le modèle de Cox est de n'estimer que les coefficients  $\beta_k$  puis l'exponentiel de ( $\beta_k$ ) qui représente le HR (*Hazard Ratio*). On ne cherche pas à estimer la fonction  $h_0(t)$  (**Jacqmin-Gadda et al., 2004**).

#### 4.2. Définition des évènements attendus

Dans notre étude nous avons retenu 04 principaux évènements liés à la réussite de la reproduction. Le choix de ces évènements était motivé par les normes de reproduction à atteindre :

- IVS1 nous avons retenu 02 évènements qui se définissent par :
  - Obtention (survenue) de la 1<sup>ère</sup> insémination avant 60 j.
  - Obtention (survenue) de la 1<sup>ère</sup> insémination avant 90 j PP.
- IVSF nous avons retenu aussi 02 évènements qui se définissent par :
  - Obtention (survenue) d'une fécondation avant 90 j PP
  - Obtention (survenue) d'une fécondation avant 110 j PP.

#### 4.3. Description des variables et co-variables explicatives

Quartes variables sont utilisées dans l'élaboration du modèle de Cox. Il s'agit des facteurs de variation qui ont servi à l'étude des paramètres de reproduction. Ces variables et les Co-variables (lorsque deux ou plusieurs variables sont combinées dans la même équation) ainsi que leurs modalités sont représentées dans le tableau 18. Il est à noter qu'on peut qualifier ces variables de « variables fixes » c'est-à-dire varient peu ou pas avec le temps. Notamment pour l'ordre de vêlage, la parité, la race, taille du troupeau, le groupe. Contrairement aux variables dites « non-fixes » comme le BCS, la production laitière (quantité et qualité), le statut biochimique et hormonal.

Tableau 18 : les variables et co-variables explicatives avec leurs modalités utilisées dans le modèle de Cox.

(Co-) variables	Modalités	Fréquence observations	Codage des variables		
Ordre du vêlage	(1-2)	498	1	0	0
	(3)	129	0	1	0
	<b>(4 et plus)</b>	<b>157</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Parité	(Primipare)	281	1	0	
	<b>(Multipare)</b>	<b>575</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
Groupe (CAH)	<b>(Groupe I)</b>	<b>503</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
	(Groupe II)	476	1	0	
Taille du troupeau	(Petite)	326	1	0	
	<b>(Grande)</b>	<b>530</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
Race (1)	(HPN)	420	1	0	
	<b>(Autres races)</b>	<b>326</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
Race (2)	(MB)	330	1	0	
	<b>(Autres races)</b>	<b>471</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	

*Les modalités de références pour le modèle de Cox sont représentées en gras.*

#### 4.4. Elaboration du modèle de Cox à une variable explicative

Le modèle de régression de Cox, dit aussi modèle à hasards proportionnels de Cox, permet de calculer un rapport de *Risque (hazard ratio, HR)* qui exprime le risque relatif estimé de l'étude et qui tient compte de ces facteurs de confusion (variation). L'élaboration de ce modèle a été réalisée avec l'aide du logiciel SPSS. Seulement les variables et les co-variables présentant une significativité au seuil 5 % qui seront retenues dans le modèle et seront présentées ci.

Citons un exemple d'interprétation du coefficient ( $\beta_{\text{race MB}}$ ) et  $\text{HR}_{\text{race MB}} = \text{Exp}(\beta_{\text{race MB}})$  pour la variable explicative (Race MB) sur l'évènement (Y) attendu, ici c'est d'avoir une 1<sup>ère</sup> saillie avant 60 j PP. Le tableau 19 note la valeur de  $\beta_{\text{race MB}}$  égale à (+ 0,890) et  $\text{HR}_{\text{race MB}} = \text{Exp}(+ 0,890) = 2,435$  (illustré dans équation 5 ci-dessous). Le signe positif (+) associé au coefficient  $\beta$  indique que le facteur (Race MB) est favorable pour la survenue de la 1<sup>ère</sup> saillie **avant** 60 j PP. Par analogie, le signe négative (-) indique que le facteur étudié est

favorable pour la survenue de la 1<sup>ère</sup> saillie **après** 60 j PP. Par conséquent, le calcul de  $HR_{\text{race MB}}$  indique qu'on a significativement 2,435 de chance d'avoir une 1<sup>ère</sup> saillie avant 60 j PP pour les vaches de race MB par rapport aux vaches d'autres races (ou les vaches « non-MB ») avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre [1,926-3,079].

$$= \frac{(\quad)}{(\quad)} \frac{(\quad)}{(\quad)} = (\quad, \quad) = 2,435 \text{ ----- Équation 5}$$

#### 4.5. Elaboration du modèle de Cox à deux co-variables explicatives ou plus

Prenons le même évènement (Y) qui est la survenue de la 1<sup>ère</sup> saillie avant 60 j PP, expliqué par deux variables simultanément à savoir l'ordre du vêlage et la race MB représentées dans le tableau 20. Si on veut déterminer le HR des vaches (MB) et en 3<sup>ème</sup> rang de vêlage ou rang de lactation (noté vêlage (3)), on lit sur le tableau 20 les valeurs de  $\beta$  associées significativement à la modalité de chaque variable. Le calcul du  $HR_{\text{MB} \times \text{vêlage (3)}}$  est donné par l'équation 6 montre qu'il y a 1,350 fois de chance d'avoir une 1<sup>ère</sup> saillie avant 60 j PP pour les vaches de race MB et en 3<sup>ème</sup> lactation par rapport aux autres races et à différent rang de lactation. Notons ici que le coefficient  $\beta_{\text{vêlage (3)}}$  est négatif renseignant que la modalité « 3<sup>ème</sup> lactation » diminue les chances de la survenue de la 1<sup>ère</sup> saillie avant 60 j PP des vaches MB.

$$\times \hat{e} (\quad) = (\quad) (\hat{e} (\quad)) = (\quad, \quad) (\quad, \quad) = (\quad, \quad) = 1,350 \text{ Équation 6}$$

Il existe une autre méthode plus simple pour le calcul du HR pour plusieurs co-variables en se référant aux tableaux. En l'occurrence dans le tableau 12 pour le  $HR_{\text{MB} \times \text{vêlage (3)}}$ , en multipliant  $HR_{\text{MB}}$  par  $HR_{\text{vêlage (3)}}$  donnés dans l'équation 7. Ainsi pour l'intervalle de confiance en multipliant les limites inférieures et les limites supérieures des modalités des co-variables incluses dans le modèle, exprimé dans l'équation 8 et l'équation 9 de notre exemple qui est égal à 0,703-2,593.

$$\times \hat{e} (\quad) = \times \hat{e} (\quad) = 2,273 \times 0,594 = 1,350 \text{ ----- Équation 7}$$

$$\times \hat{e} (\quad) = \times \hat{e} (\quad) = 1,778 \times 0,393 = 0,703 \text{ ---- Équation 8}$$

$$\times \hat{e} (\quad) = \times \hat{e} (\quad) = 2,891 \times 0,897 = 2,593 \text{ --- Équation 9}$$

#### 4.6. Interprétation du modèle de Cox

Il ressort de l'étude du modèle de Cox que certaines modalités des facteurs ont une valeur négative du coefficient ( $\beta$ ) ce qui signifie que ces facteurs ont un effet retardateur de l'avènement d'une saillie ou une fécondation à une date précise. Effectivement, lorsque ( $\beta$ ) est négatif, le HR associé à ( $\beta$ ), c'est-à-dire l'Exp( $\beta$ ), est inférieur à zéro. Donc, il y aurait une diminution des chances équivalente à cette fraction. D'une autre manière, on peut l'interpréter autrement en calculant l'inverse de HR (1/HR) qui sera supérieur à « 1 ». Ainsi, ce facteur sera interprété comme étant un facteur qui augmente la chance de **retarder** l'avènement d'une saillie ou une fécondation à une date voulue. Prenons l'exemple de la race PNH dans le tableau 18 où  $\beta = -1,032$  et  $HR_{PNH} = 0,356$ . En calculant  $1/HR_{PNH}$  qui égal à 2,809. Cela veut dire que le facteur « race PNH » diminue les chances d'avoir la 1<sup>ère</sup> saillie avant 60 j PP de 0,356 fois ou autrement dit, qu'il augmentent les chances d'avoir la 1<sup>ère</sup> saillie **après** 60 j PP de 2,809 fois par rapport à d'autres races. Donc ce facteur joue un rôle retardateur sur la variable à expliquer. Ensuite et après avoir construit un modèle avec une seule variable, on a combiné ces variables par paires puis par triades. Tous les prédicteurs, seuls ou combinés, présentés dans les tableaux ci-dessous (11-20) testés dans le modèle de Cox étaient significatifs.

Il a été constaté que la race NPH par rapport aux autres races, ordre de vêlage (1-2) et ordre de vêlage (3), influencent négativement pour tous les événements de reproduction retenu ici. En effet, la race NPH présente des IVS1, IVSF plus longs que ceux d'autres races surtout par rapport à la race MB. Ces résultats sont cohérents avec les études des troupeaux de vaches laitières réalisées dans notre pays. Au contraire, ceux qui influencent positivement sont la race MB par rapport aux autres races, les primipares par rapport aux multipares, Taille de troupeau petite par rapport la grande taille et l'appartenance au groupe II (préssumé avoir une meilleure moyenne des performances) par rapport au groupe I.

Dans la littérature, ce modèle est peu utilisé du fait qu'il soit relativement récent en médecine vétérinaire, malgré sa pertinence en reproduction bovine dans laquelle tous les événements sont conditionnés par le temps. A titre d'exemple, ce modèle a été utilisé par une équipe de chercheurs en République Tchèque pour estimer le risque de réformes des vaches Holstein liées à leur conformation (**Zavadilova et al., 2011**). Récemment, une étude canadienne portée sur 12 676 vaches issues de 261 exploitations, a montré que le risque de réforme est 1,50 fois plus élevé chez les vaches en 4<sup>ème</sup> lactation par rapport à celles du 2<sup>ème</sup>, il est 1,17 fois plus chez les vaches produisant en dessous de la moyenne et il est presque le double (HR = 1,96) lors des mammites (**Haine et al., 2017**).

L'introduction du modèle de Cox en reproduction bovine à notre connaissance, a été initié par l'étude de **(Meadows et al., 2006)**, dans laquelle ils ont montré que les exploitations qui utilisent des détecteurs de chaleurs ont significativement 1,315 fois le risque d'avoir des gestations par rapport à ceux qui ne l'utilisent pas. Puis par une étude Iranienne que l'incidence des maladies après vêlage augmente de 2,05 fois le risque d'avoir une conception après les 120 j PP que celles n'ayant pas présenté des maladies **(Ansari-Lari and Abbasi, 2008)**. Dans le même pays, dans une étude portant sur 1988 lactations que le risque de prolongation des jours ouverts est 1,163 fois chez les vaches en 4<sup>ème</sup> lactation que les chez primipares **(Bahonar et al., 2009)**. Cependant, à notre sens, l'étude algérienne menée par **Kalem et collaborateurs (2017)** qui ont exploité ce modèle en étudiant les facteurs biochimiques (facteurs non-fixes) qui influeraient sur le risque de reprise de la cyclicité 12 semaines PP. Les concentrations de K et de Mg au cours de la deuxième semaine ont eu une incidence significative sur  $HR_K = 0,45$  et  $HR_{Mg} = 1,22$ , contrairement à la saison du vêlage **(Kalem et al., 2017)**. Au final, nos résultats sont en concordance et en cohérence avec les études dont on a les mêmes facteurs de variations.

Tableau 19 : estimation des coefficients  $\beta$  et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à une seule variable pour avoir une 1<sup>ère</sup> saillie avant 60 j PP.

Une (01) Variable dans l'équation (1 <sup>ère</sup> Saillie à 60 j PP)						
Variables : Modalités	$\beta$	E.S.	P-valeur	HR = Exp( $\beta$ )	95,0% IC pour Exp( $\beta$ )	
					Inférieure	Supérieure
<b>Ordre du vêlage :</b>						
(1-2)	- 0,345	0,138	0,012	0,708	0,540	0,928
(3)	- 0,687	0,205	0,001	0,503	0,337	0,753
<b>Parité :</b>						
(Primipare)	+ 0,383	0,118	0,001	1,466	1,163	1,849
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 1,009	0,130	0,000	2,744	2,124	3,543
<b>Taille du troupeau</b>						
(Petite)	+ 0,324	0,117	0,006	1,382	1,099	1,739
<b>Race (1) :</b>						
(HPN)	- 1,032	0,122	0,000	0,356	0,280	0,453
(HPN =1/HPN)	+ 1,032	0,122	0,000	2,807	2,209	3,568
<b>Race (2) :</b>						
(MB)	+ 0,890	0,120	0,000	2,435	1,926	3,079

Tableau 20 : estimation des coefficients  $\beta$  et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à deux co-variables pour avoir une 1<sup>ère</sup> saillie avant 60 j PP.

Deux (02) Co-Variables dans l'équation (1 <sup>ère</sup> Saillie à 60 j PP)						
Co-Variables : Modalités	$\beta$	E.S.	P-valeur	HR = Exp( $\beta$ )	95,0% IC pour Exp( $\beta$ )	
					Inférieure	Supérieure
<b>Ordre du vêlage :</b>						
(1-2)	- 0,294	0,142	0,038	0,745	0,564	0,984
(3)	- 0,536	0,210	0,011	0,585	0,388	0,884
<b>Race (1) :</b>						
(HPN)	- 0,812	0,125	0,000	0,444	0,348	0,567
<b>Ordre du vêlage :</b>						
(1-2)	- 0,288	0,142	0,043	0,750	0,568	0,991
(3)	- 0,521	0,210	0,013	0,594	0,393	0,897
<b>Race (2) :</b>						
(MB)	+ 0,821	0,123	0,000	2,273	1,788	2,891
<b>Parité :</b>						
(Primipare)	+ 0,337	0,118	0,001	1,458	1,156	1,839
<b>Taille du troupeau</b>						
(Petite)	+ 0,318	0,117	0,007	1,374	1,092	1,728
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 0,483	0,162	0,003	1,622	1,180	2,228
<b>Race (1) :</b>						
(HPN)	- 0,623	0,142	0,000	0,537	0,406	0,709
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 0,385	0,185	0,037	1,469	1,023	2,110
<b>Race (2) :</b>						
(MB)	+ 0,631	0,158	0,000	1,879	1,377	2,563

Tableau 21 : estimation des coefficients  $\beta$  et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à trois co-variables pour avoir une 1<sup>ère</sup> saillie avant 60 j PP.

Trois (03) Co-Variabiles dans l'équation (1 <sup>ère</sup> Saillie à 60 j PP)						
Co-Variabiles : Modalités	$\beta$	E.S.	P-valeur	HR = Exp( $\beta$ )	95,0% IC pour Exp( $\beta$ )	
					Inférieure	Supérieure
<b>Ordre du vêlage :</b>						
(1-2)	- 0,397	0,142	0,005	0,672	0,509	0,889
(3)	- 0,575	0,210	0,006	0,563	0,373	0,849
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 0,695	0,147	0,000	2,004	1,502	2,673
<b>Taille du troupeau</b>						
(Petite)	+ 0,357	0,127	0,005	1,429	1,115	1,832
<b>Ordre du vêlage :</b>						
(1-2)	- 0,294	0,142	0,039	0,745	0,564	0,985
(3)	- 0,524	0,210	0,013	0,592	0,392	0,895
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 0,479	0,163	0,003	1,614	1,173	2,221
<b>Race (1) :</b>						
(HPN)	- 0,586	0,143	0,000	0,556	0,420	0,737
<b>Ordre du vêlage :</b>						
(1-2)	- 0,295	0,142	0,038	0,745	0,564	0,984
(3)	- 0,525	0,211	0,013	0,592	0,392	0,894
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 0,392	0,185	0,034	1,480	1,030	2,126
<b>Race (2) :</b>						
(MB)	+ 0,587	0,160	0,000	1,798	1,315	2,458

Tableau 22 : estimation des coefficients  $\beta$  et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à une seule variable pour avoir une 1<sup>ère</sup> saillie avant 90 j PP.

Une (01) Variable dans l'équation (1 <sup>ère</sup> Saillie à 90 j PP)						
Variables : Modalités	$\beta$	E.S.	P-valeur	HR = Exp( $\beta$ )	95,0% IC pour Exp( $\beta$ )	
					Inférieure	Supérieure
<b>Parité :</b>						
(Primipare)	+ 0,293	0,093	0,002	1,341	1,117	1,610
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 0,922	0,096	0,000	2,514	2,083	3,035
<b>Taille du troupeau</b>						
(Petite)	+ 0,351	0,091	0,000	1,420	1,189	1,696
<b>Race (1) :</b>						
(HPN)	- 0,695	0,093	0,000	0,499	0,416	0,599
(HPN=1/HPN)	+ ,695	0,093	0,000	2,003	1,668	2,405
<b>Race (2) :</b>						
(MB)	+ 0,784	0,093	0,000	2,190	1,827	2,626

Tableau 23 : estimation des coefficients  $\beta$  et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à deux co-variables pour avoir une 1ère saillie avant 90 j PP.

Deux (02) Co-Variabiles dans l'équation (1 <sup>ère</sup> Saillie à 90 j PP)						
Co-Variabiles : Modalités	$\beta$	E.S.	P-valeur	HR = Exp( $\beta$ )	95,0% IC pour Exp( $\beta$ )	
					Inférieure	Supérieure
<b>Parité :</b> (Primipare)	+ 0,214	0,094	0,023	1,238	1,029	1,489
<b>Groupe (CAH) :</b> (Groupe II)	+0,878	0,098	0,000	2,406	1,985	2,916
<b>Parité :</b> (Primipare)	+ 0,407	0,092	0,000	1,502	1,253	1,800
<b>Taille du troupeau</b> (Petite)	+ 0,350	0,091	0,000	1,418	1,188	1,694
<b>Parité :</b> (Primipare)	+ 0,348	0,094	0,000	1,416	1,177	1,704
<b>Race (1) :</b> (HPN)	- 0,671	0,094	0,000	0,511	0,425	0,614
<b>Parité :</b> (Primipare)	+ 0,302	0,095	0,001	1,353	1,123	1,629
<b>Race (2) :</b> (MB)	+ 0,747	0,093	0,000	2,112	1,759	2,535
<b>Groupe (CAH) :</b> (Groupe II)	+ 0,893	0,097	0,000	2,442	2,021	2,952
<b>Taille du troupeau</b> (Petite)	+ 0,242	0,091	0,008	1,274	1,066	1,524
<b>Groupe (CAH) :</b> (Groupe II)	+ 0,760	0,111	0,000	2,138	1,721	2,658
<b>Race (1) :</b> (HPN)	- 0,385	0,102	0,000	0,681	0,557	0,831
<b>Groupe (CAH) :</b> (Groupe II)	+ 0,701	0,123	0,000	2,015	1,584	2,563
<b>Race (2) :</b> (MB)	+ 0,383	0,112	0,001	1,467	1,178	1,826

Tableau 24 : estimation des coefficients  $\beta$  et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à trois co-variables pour avoir une 1ère saillie avant 90 j PP.

Trois (03) Co-Variabiles dans l'équation (1 <sup>ère</sup> Saillie à 90 j PP)						
Co-Variabiles : Modalités	$\beta$	E.S.	P-valeur	HR = Exp( $\beta$ )	95,0% IC pour Exp( $\beta$ )	
					Inférieure	Supérieure
<b>Parité :</b> (Primipare)	+ 0,203	0,095	0,032	1,225	1,018	1,475
<b>Groupe (CAH) :</b> (Groupe II)	+ 0,848	0,099	0,000	2,336	1,923	2,837
<b>Taille du troupeau</b> (Petite)	+ 0,233	0,091	0,011	1,263	1,056	1,511
<b>Parité :</b> (Primipare)	+ 0,216	0,096	0,025	1,241	1,028	1,498
<b>Groupe (CAH) :</b> (Groupe II)	+ 0,713	0,113	0,000	2,041	1,634	2,548
<b>Race (1) :</b> (HPN)	- 0,387	0,102	0,000	0,679	0,556	0,830
<b>Parité :</b> (Primipare)	+ 0,212	0,096	0,027	1,236	1,024	1,493
<b>Groupe (CAH) :</b> (Groupe II)	+ 0,657	0,125	0,000	1,928	1,510	2,463
<b>Race (2) :</b> (MB)	+ 0,382	0,112	0,001	1,466	1,177	1,826

Tableau 25 : estimation des coefficients  $\beta$  et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à une seule variable pour avoir une saillie fécondante avant 90 j PP.

Une (01) Variable dans l'équation (Fécondation à 90 j PP)						
Variables : Modalités	$\beta$	E.S.	P-valeur	HR = Exp( $\beta$ )	95,0% IC pour Exp( $\beta$ )	
					Inférieure	Supérieure
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 0,819	0,134	0,000	2,269	1,745	2,950
<b>Taille du troupeau</b>						
(Petite)	+ 0,292	0,125	0,019	1,339	1,049	1,710
<b>Race (1) :</b>						
(HPN)	- 0,809	0,131	0,000	0,445	0,344	0,576
(HPN=1/HPN)	+ 0,809	0,131	0,000	2,245	1,737	2,903
<b>Race (2) :</b>						
(MB)	+ 0,911	0,129	0,000	2,486	1,932	3,199

Tableau 26 : estimation des coefficients  $\beta$  et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à deux co-variables pour avoir une saillie fécondante avant 90 j PP.

Deux (02) Co-Variabiles dans l'équation (Fécondation à 90 j PP)						
Co-Variabiles : Modalités	$\beta$	E.S.	P-valeur	HR = Exp( $\beta$ )	95,0% IC pour Exp( $\beta$ )	
					Inférieure	Supérieure
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 0,801	0,134	0,000	2,228	1,712	2,899
<b>Taille du troupeau</b>						
(Petite)	+ 0,240	0,127	0,059	1,271	0,991	1,631
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 0,605	0,154	0,000	1,831	1,355	2,475
<b>Race (1) :</b>						
(HPN)	- 0,593	0,140	0,000	0,553	0,420	0,728
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 0,453	0,170	0,008	1,573	1,126	2,196
<b>Race (2) :</b>						
(MB)	+ 0,675	0,153	0,000	1,964	1,456	2,649

Remarque : le seuil de significativité n'est pas atteint dans les variables pour construire un modèle à trois (03) variables.

Tableau 27 : estimation des coefficients  $\beta$  et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à une seule variable pour avoir une saillie fécondante avant 110 j PP.

Une (01) Variable dans l'équation (Fécondation à 110 j PP)						
Variables : Modalités	$\beta$	E.S.	P-valeur	HR = Exp( $\beta$ )	95,0% IC pour Exp( $\beta$ )	
					Inférieure	Supérieure
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 0,781	0,115	0,000	2,183	1,743	2,735
<b>Taille du troupeau</b>						
(Petite)	+ 0,232	0,110	0,035	1,261	1,017	1,564
<b>Race (1) :</b>						
(HPN)	- 0,713	0,113	0,000	0,490	0,393	0,611
(HPN=1/HPN)	+ 0,713	0,113	0,000	2,040	1,636	2,544
<b>Race (2) :</b>						
(MB)	+ 0,877	0,111	0,000	2,264	1,821	2,816

Tableau 28 : estimation des coefficients  $\beta$  et Hazard Ratio (HR) du modèle de Cox à deux co-variables pour avoir une saillie fécondante avant 110 j PP.

Deux (02) Co-Variables dans l'équation (Fécondation à 110 j PP)						
Co-Variables : Modalités	$\beta$	E.S.	P-valeur	HR = Exp( $\beta$ )	95,0% IC pour Exp( $\beta$ )	
					Inférieure	Supérieure
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 0,796	0,123	0,000	2,217	1,744	2,820
<b>Taille du troupeau</b>						
(Petite)	+ 0,193	0,112	0,085	1,213	0,974	1,510
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 609	0,131	0,000	1,838	1,422	2,377
<b>Race (1) :</b>						
(HPN)	- 0,497	0,120	0,000	0,608	0,480	0,770
<b>Groupe (CAH) :</b>						
(Groupe II)	+ 0,487	0,145	0,001	1,627	1,226	2,160
<b>Race (2) :</b>						
(MB)	+ 0,564	0,131	0,000	1,758	1,360	2,273

## Deuxième expérimentation

### 1 Statistiques descriptives

#### 1.1 L'état du BCS et paramètres de reproduction des vaches

Le tableau 29 décrit la note de l'état corporel et les performances de reproduction des 40 vaches enregistrées au moment de l'étude. On remarque que le BCS moyen est de  $2,74 \pm 0,68$  qui fort acceptable puisqu'il dépasse la valeur moyenne (2,5). Toutefois, on observe les deux extrémités du BCS (la note 1 et 4). Il indique une disponibilité nutritionnelle permettant aux vaches de constituer des réserves. Cependant, le BCS ne doit pas être interprété sur sa juste valeur mais en fonction de l'état physiologique. L'IVS1 moyen enregistré est dans les normes ( $66,95 \pm 13,63$  j). La période d'attente volontaire de 40 j PP est bien respectée où on a enregistré un minimum de 44 j et un maximum de 94 j. Par contre l'IVSF est supérieur à la norme de 110 j ( $167,55 \pm 104,21$  j) du fait de l'enregistrement d'intervalles très allongés (maximum 337 j) ce qui est expliqué par l'augmentation du nombre d'inséminations. En effet, le SPC peut atteindre la valeur 4. Néanmoins, sa valeur moyenne reste acceptable ( $1,93 \pm 1,12$ ).

Tableau 29 : statistique descriptive du BCS et des paramètres de reproduction des vaches de l'étude.

	Statistiques descriptives					
	Moy.	Dév. Std	Erreur Std	Nombre	Minimum	Maximum
BCS	2,74	0,68	0,11	40	1,5	4
IVS1	66,95	13,63	3,05	20	44	94
IVSF	167,55	104,21	31,42	11	54	337
SPC	1,93	1,12	0,21	28	1	4

#### 1.2 Paramètres du statut oxydant (MDA et GST) et biochimiques

Le malondialdéhyde (MDA) est l'un des principaux métabolites du produit final du stress oxydatif et de la peroxydation des lipides qui révèle essentiellement les effets du stress oxydatif sur la membrane cellulaire. La GST, une enzyme antioxydante, est également considérée comme l'une des principales biomolécules directement liées à l'ampleur du stress oxydatif. Le MDA est issu de l'action des dérivés réactifs de l'oxygène sur les acides gras polyinsaturés. La moyenne globale est de  $82,61 \pm 32,16$   $\mu$ Mole avec un étendu de 191,03. L'activité enzymatique de la GST est de  $17,92 \pm 7,25$  nMol/min avec un étendu de 41,74. Le dosage des paramètres biochimiques visait à explorer les statuts énergétiques et lipidiques (Glu, Chol, Trigly et Lipides Totaux), le

statut protéique (Protéines Totaux et albumine), la fonction rénale (urée et créatinine), la fonction hépatique (bilirubine, ALAT, ASAT et PAL) et le statut minéral est représenté par le calcium. Ces différents paramètres biochimiques sont en accord avec ceux décrits par (Brcsic et al., 2015) et (Kalem et al., 2017) car ils ont été réalisés sur des vaches en bonne santé (tableau 30).

Tableau 30 : statistique descriptive des paramètres biochimiques et du statut oxydant (MDA et GST) des vaches de l'étude.

	Statistiques descriptives					
	Moy.	Dév. Std	Erreur Std	Nombre	Minimum	Maximum
MDA ( $\mu$ Mole)	82,61	32,16	5,08	40	44,23	235,26
GST (nMol/min)	17,92	7,25	1,15	40	9,72	51,46
Glu (mg/dl)	62,62	12,92	2,04	40	43,89	104,98
Lipides Totaux (mg/dl)	942,8	286,5	45,3	40	430	1571
Chol (mg/dl)	186,84	63,58	10,05	40	66,12	442,62
Trigly (mg/dl)	21,16	6,62	1,05	40	8,61	41,63
Albu (g/dl)	3,65	0,27	0,04	40	3,14	4,31
Prot totale (g/dl)	7,57	1,03	0,16	40	5,75	9,5
Calcium (mg/dl)	12,63	2,53	0,4	40	7,33	17,53
Urée (mg/dl)	36,6	8,17	1,34	37	5	58,33
Créatinine (mg/dl)	1,34	0,19	0,03	37	1	1,8
Bilirubine D (mg/dl)	0,29	0,17	0,03	40	0,08	0,85
ASAT (U/L)	45,37	29,7	4,7	40	3,5	148,6
ALAT (U/L)	40,13	31,66	5,07	39	7,4	142
ALP (U/I)	31,65	18,76	2,97	40	0,3	76,6

## 2 Corrélation entre la biochimie et le stress oxydatif

Les corrélations entre la concentration de MDA, l'activité de la GST et les paramètres biochimiques sont présentées dans le tableau 31. Aucune corrélation statistiquement significative n'a été trouvée entre le MDA et la GST. Cependant, il y avait des corrélations positives entre MDA et Glu ( $r = 0,389$ ;  $p < 0,05$ ), Glu et Cal ( $r = 0,473$ ;  $p < 0,002$ ), Lip T et Chol ( $r = 0,343$ ;  $p < 0,05$ ), Chol et D bilirubine ( $r = 0,321$ ;  $p < 0,05$ ) et Pro T et ALP ( $r = 0,435$ ;  $p < 0,005$ ). De manière significative, des corrélations négatives entre MDA et Chol ( $r = -0,336$ ;  $p < 0,05$ ), Chol et Créa ( $r = -0,445$ ;  $p < 0,006$ ), l'urée et Bili D ( $r = -0,420$ ;  $p < 0,01$ ) ont été observées.



### 3 Etude des performances de reproduction en fonction du statut oxydant

Différentes études ont indiqué qu'une augmentation de la production de ROS générant un stress oxydatif qui pourrait contribuer aux troubles et aux maladies du métabolisme et de la reproduction (**Turk et al., 2008**) (**Folnozic et al., 2015**) essentiellement par la diminution des activités des enzymes antioxydantes (**Al-Gubory et al., 2010**). Dans la présente étude, nous étudions les relations existantes entre le statut oxydant, exploré à travers les concentrations de MDA et l'activité de la GST en fonction des différents paramètres de succès de la reproduction. Nous avons particulièrement considéré l'IVS1 et l'IVSF.

#### 3.1 L'Intervalle Vêlage-Première Saillie

Les concentrations de MDA et l'activité de la GST en fonction de l'IVS1 sont illustrées à la figure 12. La concentration MDA et l'activité de la GST n'étaient pas significativement différentes entre les groupes étudiés. Néanmoins, le MDA avait tendance à présenter les valeurs les plus basses du groupe 1 ( $65,92 \pm 6,02 \mu\text{mol} / \text{ml}$ ) correspondant à des IVS1 de 44-60 j. Pour des intervalles plus élevés, nous avons observé plus de peroxydation lipidique exprimée avec des valeurs plus élevées de MDA. La GST présentait un schéma inverse avec une tendance à présenter les valeurs les plus élevées chez les vaches inséminées 44-60 jours après vêlage ( $18,34 \pm 1,76 \text{ nmol/min}$ ) dans le groupe 1. Ces résultats corroborent les conclusions de (**Turk et al., 2008**) et (**Colakoglu et al., 2017**) concernant la concentration de MDA mesurée juste après le vêlage jusqu'à la mi-lactation. De nombreuses études s'accordent pour dire que des modifications significatives du stress oxydatif sont observées, en particulier, par rapport à la période de transition (**Bernabucci et al., 2005**, **Colakoglu et al., 2017**, **Folnozic et al., 2015**, **Turk et al., 2008**). En fait, une supplémentation en glutamine au cours de la période de tarissement a des effets efficaces sur l'augmentation de la capacité antioxydante et peut entraîner aussi une augmentation de la capacité d'ingestion juste après le part (**Tanh et al., 2011**).

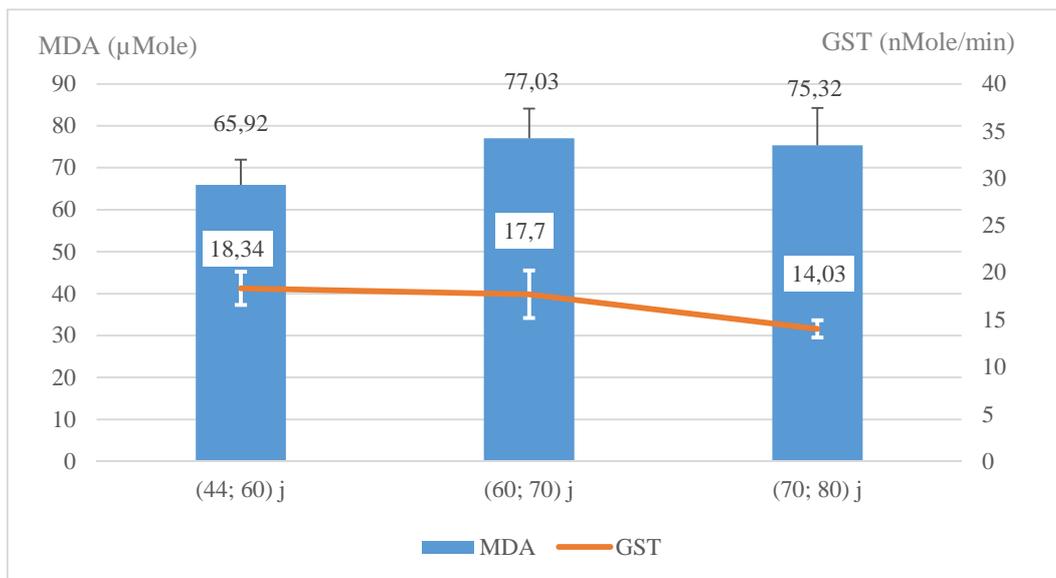


Figure 12 : Concentrations plasmatiques de MDA et l'activité de la GST chez les vaches selon les groupes de l'IVS1 ( $M \pm SE$ ).

### 3.2 L'Intervalle Vêlage-Saillie fécondante

La concentration de MDA et l'activité de la GST selon l'IVSF sont représentées à la figure 13. En ce qui concerne la MDA, des valeurs proches ont été observées chez les vaches en âge de procréer avant ou après 110 jours post-partum ( $74,36 \pm 4,01$  vs  $77,67 \pm 5,71$   $\mu\text{mol} / \text{ml}$ ). L'activité de la GST a montré des valeurs largement supérieures chez les vaches concevant avant 110 ( $19,99 \pm 2,79$   $\text{nmol} / \text{mn}$ ) par rapport à celles concevant plus tard ( $> 110$  jours) avec  $14,38 \pm 0,61$   $\text{nmol} / \text{mn}$ , même si la différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,06$ ). De même, nos résultats sont en accord avec ceux rapportés par (Celi et al., 2012) qui ont découvert que la concentration plasmatique de métabolites oxydants réactifs et le potentiel antioxydant biologique (PAB) n'étaient pas liés au succès de l'insémination artificielle. Castro et al (2018) démontrent que l'activité de la paraoxonase 1 (PON1), en tant qu'inhibiteur de l'oxydation des lipoprotéines de basse densité et des membranes cellulaires, n'est pas associée au diamètre du follicule ni au moment de l'ovulation (Castro et al., 2018). De plus, aucune différence d'activité de PON1 sérique n'a été observée entre les vaches ayant ovulé et n'ayant pas ovulé.

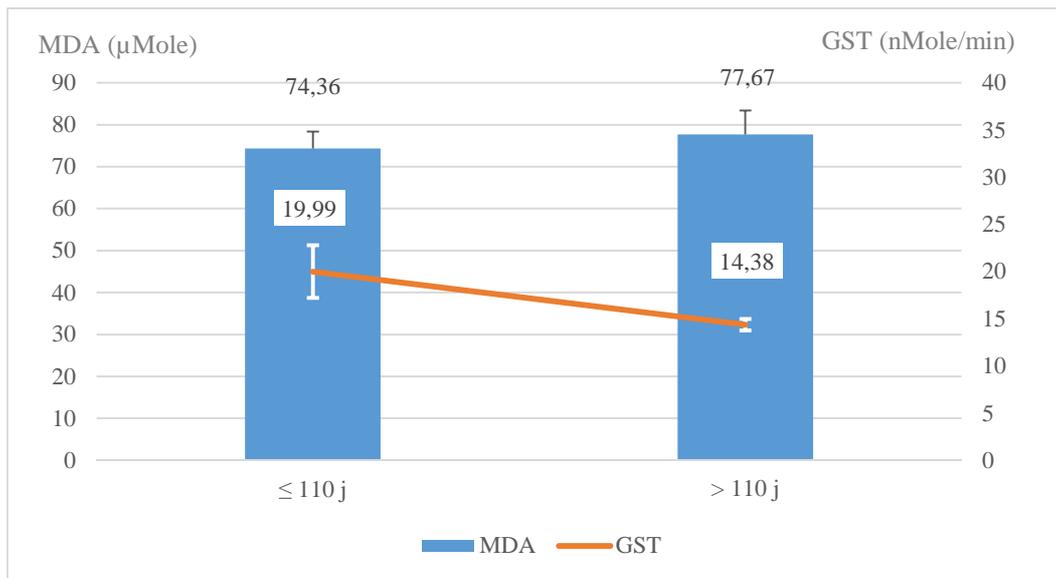


Figure 13 : Concentrations plasmatiques de MDA et l'activité de la GST chez les vaches selon les groupes de l'IVSF.

### 3.3 Service Par Conception (SPC)

Le nombre de services n'a pas eu d'incidence significative sur la concentration de MDA et sur l'activité de la TPS (figure 14). Les concentrations de MDA ont légèrement fluctué entre les valeurs proches  $68,16 \pm 12,11$  et  $77,58 \pm 5,87$   $\mu\text{mol} / \text{ml}$ . Les valeurs les plus élevées d'activité de la GST ( $17,89 \pm 1,55$   $\text{nmol} / \text{mn}$ ) ont été observées chez les vaches en âge de procréer lors du premier service. Talukder et al (2014) ont remarqué une augmentation significative du PAB chez les vaches non-ovulées à 48 h et à 60 h du traitement par  $\text{PGF}2\alpha$ . Les auteurs ont émis l'hypothèse que le traitement par  $\text{PGF}2\alpha$  était incapable de générer des quantités adéquates de radicaux libres chez les vaches ovulées et entraînant par conséquent un échec de l'ovulation (Talukder et al., 2014).

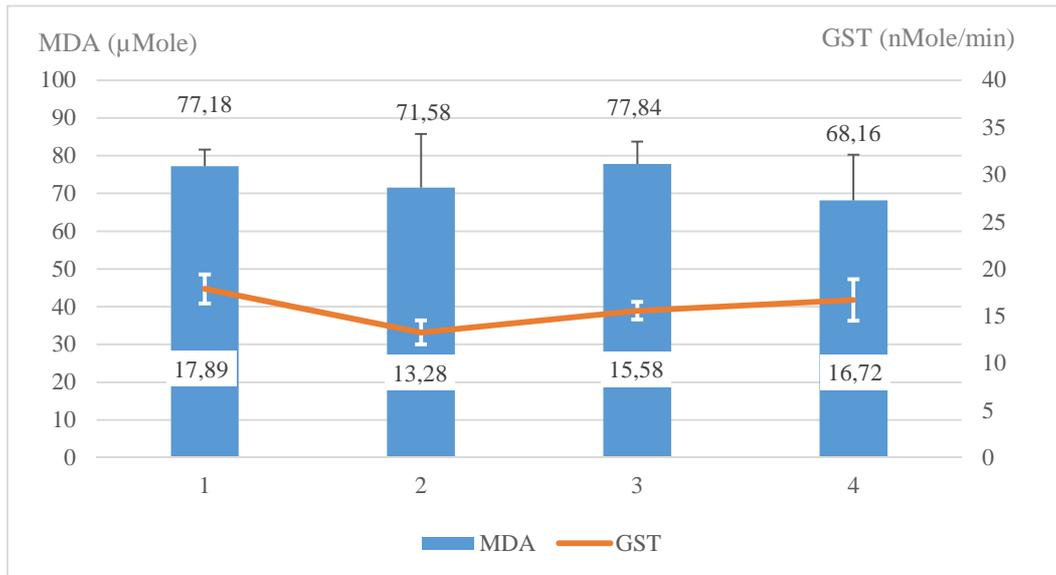


Figure 14 : Concentrations plasmatiques de MDA et l'activité de la GST chez les vaches selon le nombre de SPC (M ± SE).

### 3.4 Le score d'état corporel

Le BCS reste un outil informatif pratique dans la gestion de l'élevage et de la nutrition des vaches. Il fournit des informations sur l'état des réserves corporelles et leur mobilisation. En revanche, la peroxydation lipidique est l'une des expressions les plus importantes du stress oxydatif induit par les ROS. Par conséquent, le MDA est le biomarqueur le plus fréquemment utilisé et le plus indiquant avec l'ampleur du stress oxydatif induit par les ROS (Al-Gubory et al., 2010, Celi et al., 2012). Les valeurs MDA et l'activité GST dans chacun des trois groupes BCS sont présentées à la figure 15. Les vaches avec 1,5 de BCS présentaient les valeurs les plus faibles ( $50,0 \pm 3,03 \mu\text{mol} / \text{ml}$ ) ( $p < 0,05$ ) comparées aux vaches avec la note de 2,5 ( $72,58 \pm 3,54 \mu\text{mol} / \text{ml}$ ) et de 3,5 ( $90,32 \pm 8,62 \mu\text{mol} / \text{ml}$ ) ( $p < 0,05$ ). Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes avec la notation du BCS 2,5 et 3,5. D'autre part, malgré l'absence de signification statistique, l'activité de la GST a tendance à être élevée avec l'augmentation du BCS. Cependant, on avait tendance à observer des valeurs de GST plus élevées avec une augmentation du BSC avec  $14,71 \pm 3,0$  ;  $16,1 \pm 1,44$  et  $16,6 \pm 1,55 \text{ nmol/mn}$  dans les groupes 1,5, 2,5 et 3,5 respectivement. Pour la concentration du MDA, les résultats montrent qu'il existe une différence significative en fonction des groupes de l'état corporel. Les vaches avec un BCS de 1,5 présentaient la concentration de MDA la plus faible par rapport aux vaches avec 2,5 et 3,5 de BCS. Ce constat est similaire à celui rapporté par (Castillo et al., 2005, O'Boyle et al., 2006). En fin de lactation, les vaches le plus souvent ont un BCS égal ou

supérieur à 2,5 suggérant que les niveaux de ROS pourraient ne pas être suffisants pour provoquer une peroxydation lipidique accrue.

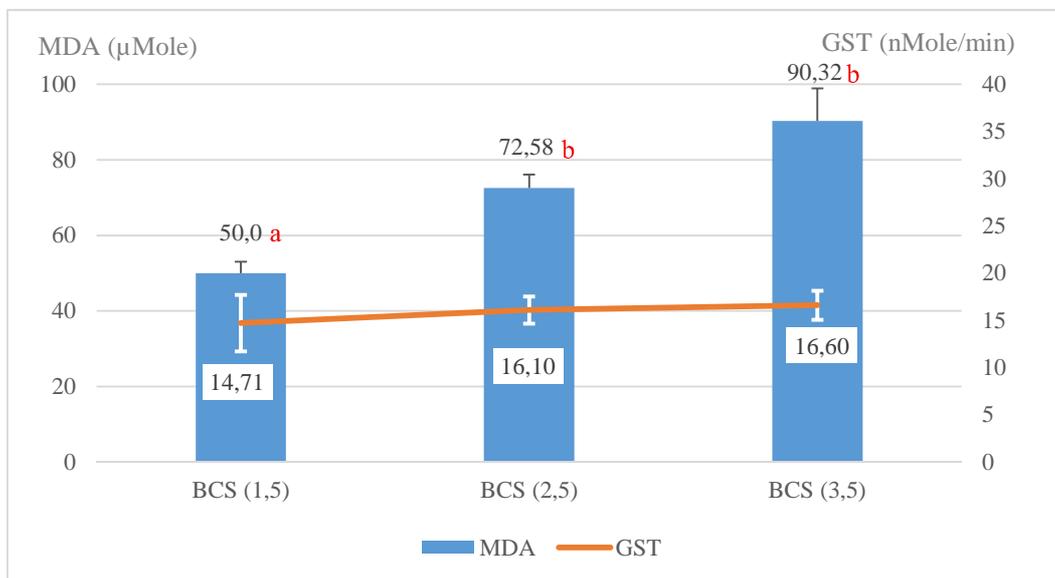


Figure 15 : Concentrations plasmatiques de MDA et l'activité de la GST chez les vaches selon le BCS ( $M \pm SE$ ).

# Conclusion & Recommandations

## Conclusion

Au terme de notre travail, il est important de signaler que l'infertilité et/ou l'infécondité constituent, pour les fermes bovines laitières, un véritable challenge qu'il faut surmonter afin d'atteindre les objectifs de reproduction et à moindre coûts de production surtout pour l'Algérie qui n'arrive toujours pas à assurer l'autosuffisance en matière de production laitière.

Les performances de reproduction estimées dans les fermes de notre étude sont relativement supérieures aux normes, toutefois elles restent satisfaisantes. Cependant, on a enregistré une grande variance dans les résultats montrée par un écart-type très élevé par rapport à la moyenne, notamment pour l'IVS1 ( $87,76 \pm 44,27$  j), l'IVSF ( $125,67 \pm 66,27$  j) et l'IVV ( $422,58 \pm 94,01$  j). Ceci qui indique la coexistence, dans nos élevages et au sein du même troupeau, de vaches présentant de bonnes performances avec d'autres qui sont de mauvaises reproductrices. A cet effet, une marge de progrès considérable pourrait être espérée principalement lors d'une gestion judicieuse.

L'explication cohérente des performances de reproduction nécessite une approche systémique intégrant plusieurs compétences afin de formuler une liste de facteurs de risque potentiels et pertinents. L'analyse de variance et le calcul du risque ratio (HR) nous ont permis d'identifier certains facteurs qui influencent significativement les performances de reproduction à l'instar de la parité, la race, la taille du troupeau. Ainsi, le modèle de Cox peut être utilisé comme un outil prédictif des performances et servir dans la gestion de la reproduction particulièrement lorsque le modèle est formé de trois variables.

Bien qu'il n'ait pas été décelé la relation directe entre les paramètres du stress oxydatifs dosés dans notre étude (MDA et GST) et les performances de reproduction, son implication n'est pas à écarter du fait de sa relation étroite avec le BCS et sa corrélation significative avec les paramètres biochimiques sanguins. Des études plus approfondies et élargies à plusieurs périodes du cycle de reproduction de vaches laitières, apporteront des éclaircissements quant aux mécanismes reliant les faibles performances reproductives et le statut oxydant.

## Recommandations

Un effort continu devrait être concentré sur la réduction de divers facteurs de stress qui réduisent l'efficacité de la reproduction et l'introduction des outils permettant d'améliorer la gestion globale de nos élevages. A cet effet, le présent travail peut aboutir à un certain nombre de recommandations :

- L'instauration d'un système d'identification nationale des vaches laitières.
- La création d'une base de données nationale concernant la production laitière (ONIL) et la reproduction (CNIAAG) pour une meilleure estimation des performances et la précision des modèles prédictives.
- L'implication de l'éleveur dans les travaux de recherche puisqu'il constitue la première source de l'information.
- Une meilleure gestion qualitative et quantitative de l'alimentation qui permettra d'avoir des notes d'embonpoint adéquates pendant les périodes clés de la vie des femelles.
- L'introduction par les structures étatiques compétentes du transfert embryonnaire à grand échelle dans nos élevages.

A l'issue de ce travail, des perspectives intéressantes pourraient être envisagées, notamment :

- L'intégration de la gestion de la lactation dans l'étude des performances de reproduction notamment dans l'élaboration des modèles de prédiction.
- L'évaluation d'autres paramètres du stress oxydatif qui peuvent approfondir nos connaissances sur les perturbations au niveau cellulaire chez les vaches présentant des problèmes de reproduction.

## Références bibliographiques

1. Abdelli, A. and M. Iguer-Ouada. 2017. Characterization of dairy cattle feeding systems in Algeria : impact on productive and reproductive performance. *Livestock Research for Rural Development* 29(1).
2. Abuelo, A., J. C. Gandy, L. Neuder, J. Brester, and L. M. Sordillo. 2016. Short communication: Markers of oxidant status and inflammation relative to the development of claw lesions associated with lameness in early lactation cows. *J Dairy Sci* 99(7):5640-5648.
3. Abuelo, A., J. Hernandez, J. L. Benedito, and C. Castillo. 2013. Oxidative stress index (OSi) as a new tool to assess redox status in dairy cattle during the transition period. *Animal* 7(8):1374-1378.
4. Abuelo, A., J. Hernandez, J. L. Benedito, and C. Castillo. 2015. The importance of the oxidative status of dairy cattle in the periparturient period: revisiting antioxidant supplementation. *Journal of animal physiology and animal nutrition* 99(6):1003-1016.
5. Al-Gubory, K. H., C. Garrel, L. Delatouche, Y. Heyman, and P. Chavatte-Palmer. 2010. Antioxidant adaptive responses of extraembryonic tissues from cloned and non-cloned bovine conceptuses to oxidative stress during early pregnancy. *Reproduction* 140(1):175-181.
6. Andersen, F., O. Osteras, O. Reksen, N. Toft, and Y. T. Grohn. 2011. Associations between the time of conception and the shape of the lactation curve in early lactation in Norwegian dairy cattle. *Acta veterinaria Scandinavica* 53:5.
7. Ansari-Lari, M. and S. Abbasi. 2008. Study of reproductive performance and related factors in four dairy herds in Fars province (southern Iran) by Cox proportional-hazard model. *Preventive veterinary medicine* 85(3-4):158-165.
8. Ansari-Lari, M., M. Kafi, M. Sokhtanlo, and H. N. Ahmadi. 2010. Reproductive performance of Holstein dairy cows in Iran. *Tropical animal health and production* 42(6):1277-1283.
9. Aurousseau, B. 2002. Les radicaux libres dans l'organisme des animaux d'élevage : conséquences sur la reproduction, la physiologie et la qualité de leurs produits. *INRA Prod. Anim* 15(1):67-82.
10. Aurousseau, B., D. Durand, and D. Gruffat. 2004. Contrôle des phénomènes oxydatifs pendant la gestation chez les monogastriques et les ruminants INRA. *Prod. Anim* 17(5):339-354.
11. Ayad, A., N. M. Sousa, J. Sulon, J. L. Hornick, J. Watts, F. Lopez-Gatius, M. Iguer-Ouada, and J. F. Beckers. 2007. Influence of progesterone concentrations on secretory functions of trophoblast and pituitary during the first trimester of pregnancy in dairy cattle. *Theriogenology* 67(9):1503-1511.
12. Ayad, A., K. Touati, M. Iguer-Ouada, and H. Benbarek. 2012. Different factors affecting the embryonic mortality in cattle *Res. Opin. Anim. Vet. Sci.* 2(11):559-572.
13. Bahonar, A. R., M. Azizzadeh, M. A. Stevenson, V. M., and M. M. 2009. Factors affecting days open in Holstein dairy cattle in Khorasan Razavi province, Iran : A cox proportional hazard model. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 8(4):747-754.
14. Ball, P. J. H. and A. R. Peters. 2007. *Reproduction in Cattle*. 3ème ed.
15. Banda, L. J., L. A. Kamwanja, M. G. Chagunda, C. J. Ashworth, and D. J. Roberts. 2012. Status of dairy cow management and fertility in smallholder farms in Malawi. *Tropical animal health and production* 44(4):715-727.
16. Bascom, S. S. and A. J. Young. 1998. A summary of the reasons why farmers cull cows. *J Dairy Sci* 81:2299-2305.

17. Beam, S. and W. Butler. 1997. Energy balance and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat. *Biol Reprod* 56(1):133-142.
18. Beaudeau, J. L., J. Peynet, D. Bonnefont-Rousselot, P. Therond, J. Delattre, and A. Legrand. 2006. Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 64(6):373-381.
19. Beaumont, S. 2015. *Biochimie UE1*. 4 ed. Editions Dunod.
20. Belhadia, M., M. Saadoud, H. Yakhlef, and A. Bourbouze. 2009. La production laitière bovine en Algérie : Capacité de production et typologie des exploitations des plaines du Moyen Cheliff. *Revue Nature et Technologie* 01:54-62.
21. Belkheir, B., Y. Salhi, N. Moussaoui, A. Mouhous, F. Toudert, M. Benidir, N. Benahmed, and A. Bousbia. 2014. Caractéristiques des exploitations bovines laitières en zone de montagne de Bejaia (Algérie) *Renc. Rech. Ruminants* 21:360.
22. Bellil, K. and M. Boukrif. 2017. Impact de l'organisation en coopératives sur la performance économique de l'élevage laitier en Algérie. Comparaison entre des éleveurs de la coopérative COOPSEL de Sétif et des éleveurs individuels de Bejaia. . *مجلة الدراسات المالية والمحاسبية و الإدارية* 69-07:55.
23. Ben Salem, M., R. Bouraoui, and M. Hammami. 2009. Performances reproductives et longévité moyennes de la vache Frisonne-Holstein en Tunisie. *Renc.Rech. Ruminants* (16):321.
24. Bernabucci, U., B. Ronchi, N. Lacetera, and A. Nardone. 2005. Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 88:2017-2026.
25. Berry, D. P., E. Wall, and J. E. Pryce. 2014. Genetics and genomics of reproduction performance in dairy and beef cattle. *Animal* 8(1):105-121.
26. Beuscart, R., J. Bénichou, P. Roy, and C. Quantin. 2009. *Biostatistique*. OmniScience.
27. Bindari, Y. R., S. Shrestha, N. Shrestha, and T. N. Gaire. 2013. Effects of nutrition on reproduction - A review *Advances in Applied Science Research* 4(1):421-429.
28. Blavy, P. N. C., K. R. Friggens, J. Nielsen, M. Christensen, and M. Derks. 2018. Estimating probability of insemination success using milk progesterone measurements. *J Dairy Sci* 101(2):1648-1660.
29. Bouamra, M., F. Ghozlane, and M. K. Ghozlane. 2016. Facteurs influençant les performances de reproduction de vaches laitières en Algérie. *Livestock Research for Rural Development* 28(4).
30. Bozukluhan, K., O. Merhan, O. Celebi, F. Buyuk, M. Ogun, and G. G. 2018. Levels of certain biochemical and oxidative stress parameters in cattle with Brucellosis. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society* 68(3):285.
31. Britt, J. H., R. G. Scott, J. D. Armstong, and M. D. Whitacre. 1986. Determinants of estrous behavior in lactating holstein cows. *J Dairy Sci* 69:2195-2202.
32. Brscic, M., G. Cozzi, I. Lora, A. L. Stefani, B. Contiero, L. Ravarotto, and F. Gottardo. 2015. Short communication: Reference limits for blood analytes in Holstein late-pregnant heifers and dry cows: Effects of parity, days relative to calving, and season. *J Dairy Sci* 98(11):7886-7892.
33. Buckley, F., K. O'Sullivan, J. F. Mee, R. D. Evans, and P. Dillon. 2003. Relationships among milk yield, body condition, cow weight, and reproduction in spring-calved Holstein-Friesians. *J. Dairy Sci.* 86:2308-2319.
34. Burns, B. M., G. Fordyce, and R. G. Holroyd. 2010. A review of factors that impact on the capacity of beef cattle females to conceive, maintain a pregnancy and wean a calf- Implications for reproductive efficiency in northern Australia. *Animal reproduction science* 122(1-2):1-22.

35. Butler, W. R. 2000. Nutritional interactions with reproductive performance in dairy cattle. *Animal reproduction science* 60-61:449-457.
36. Castillo, C., J. Hernandez, A. Bravo, M. Lopez-Alonso, V. Pereira, and J. L. Benedito. 2005. Oxidative status during late pregnancy and early lactation in dairy cows. *Vet J* 169(2):286-292.
37. Castro, N. A., L. F. M. Pfeifer, J. S. Andrade, J. A. A. Rincon, L. M. C. Pegoraro, and A. Schneider. 2018. Effect of serum paraoxonase-1 (PON1) activity on follicular development and pregnancy rate in cattle. *Animal reproduction science* 188:130-136.
38. Cauty, I. and J.-M. Perreau. 2003. La conduite du troupeau laitier.
39. Celi, P., M. Merlo, O. Barbato, and G. Gabai. 2012. Relationship between oxidative stress and the success of artificial insemination in dairy cows in a pasture-based system. *Vet J* 193(2):498-502.
40. Colakoglu, H. E., M. O. Yazlik, U. Kaya, E. C. Colakoglu, S. Kurt, B. Oz, R. Bayramoglu, M. R. Vural, and S. Kuplulu. 2017. MDA and GSH-Px Activity in Transition Dairy Cows Under Seasonal Variations and their Relationship with Reproductive Performance. *Journal of veterinary research* 61(4):497-502.
41. Colazo, M. G. and J. P. Kastelic. 2012. Reproductive management in cattle and sheep. Page 24 in *Animal reproduction in livestock. Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)* ed. Agriculture and Agri-Food Canada.
42. Crowe, M. 2008. Resumption of ovarian cyclicity in post-partum beef and dairy cows. *Reprod Dom Anim* 43(5):20-28.
43. Crowe, M. A., M. Hostens, and G. Opsomer. 2018. Reproductive management in dairy cows - the future. *Irish veterinary journal* 71:1.
44. DesCôteaux, L. and D. Vaillancourt. 2012. Gestion de la reproduction des bovins laitiers.
45. Diskin, M. and J. Sreenan. 2000. Expression and detection of oestrus in cattle. *Reprod Nutr Dev* 40(5):481-491.
46. Diskin, M. G. 2008. Reproductive management of dairy cows: A review (part D). *Irish Veterinary Journal* Volume 61 Number 5 61(5):326-332.
47. Diskin, M. G., D. R. Mackey, J. F. Roche, and J. M. Sreenan. 2003. Effects of nutrition and metabolic status on circulating hormones and ovarian follicle development in cattle. *Animal reproduction science* 78(3-4):345-370.
48. Diskin, M. G. and D. G. Morris. 2008. Embryonic and early foetal losses in cattle and other ruminants. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene* 43 Suppl 2:260-267.
49. Dobson, H., R. Smith, M. Royal, C. Knight, and I. Sheldon. 2007. The high-producing dairy cow and its reproductive performance. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene* 42 Suppl 2:17-23.
50. Doyle, R. L., A. S. Da Silva, C. B. Oliveira, R. T. Franc, F. B. Carvalho, F. H. Abdalla, P. Costa, G. M. Klafke, J. R. Martins, A. A. Tonin, V. S. P. Castro, F. G. B. Santos, S. T. A. Lopes, and C. M. Andradea. 2016. Cholinesterases as markers of the inflammatory process associated oxidative stress in cattle infected by *Babesia bigemina*. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 46:1-6.
51. Drion, P. V., F. J. Ectors, C. Hanzen, J.-Y. Houtain, and P. Lonergan. 1996. Régulation de la croissance folliculaire et lutéale : 1. Folliculogénèse et Atrésie. *Point Vétérinaire* 28(N° Spécial):881-8891.
52. Dziuk, P. J. and R. A. Bellows. 1983. Management of reproduction of beef cattle, sheep and pigs. *J Anim Sci* 57:355-379.
53. Dzoyem, J. P., V. Kuete, and J. N. Eloff. 2014. Biochemical Parameters in Toxicological Studies in Africa: Significance, Principle of Methods, Data

- Interpretation, and Use in Plant Screenings. *Toxicological Survey of African Medicinal Plants* 23:659-715.
54. Estève, J. 1992. L' Analyse des données de survie dans le contexte épidémiologique. *Gaceta Sanitaria* 6(29):78-85.
  55. Favier, A. 2003. Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *l'actualité chimique* 6:108-115.
  56. Faye, B., J. C. Fayet, M. B. Brochart, J., and P. Paccard. 1986. Mise en évidence des associations pathologiques en élevage bovin laitier : Données individuelles. *Ann. Rech. Vet* 17(3):265-286.
  57. Folnozic, I., R. Turk, D. Duricic, S. Vince, J. Pleadin, Z. Flegar-Mestric, H. Valpotic, T. Dobranic, D. Gracner, and M. Samardzija. 2015. Influence of Body Condition on Serum Metabolic Indicators of Lipid Mobilization and Oxidative Stress in Dairy Cows During the Transition Period. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene* 50(6):910-917.
  58. Freret , S., G. Charbonnier, V. Congnard, N. Jeanguyot, P. Dubois, J. Levert, P. Humblot, and C. Ponstar 2005. Expression et détection des chaleurs, reprise de la cyclicité et perte d'état corporel après vêlage en élevage laitier. *Renc. Rech. Ruminants* 12:149-152.
  59. Fricke, P. M. 2002. Ultrasonography as a reproductive management tool for dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 85:1918-1926.
  60. Funes, A., B. Corinne, B. Anne, B. Laure, C. Isabelle, D. Monique, H. François-Xavier, K. Pascal, L. Isabelle, L. Patricia, M. Laurence, M. Marie, M. Martine, M. Hossain, O. Didier, P. Jean-Dominique, S.-T. Sylvie, and T. Sabine. 2003. Guide des analyses Spécialisées. 4ème ed. Laboratoire PASTEUR CERBA.
  61. Gardès-Albert, M., D. Bonnefont-Rousselot, Z. Abedinzadeh, and D. Jore. 2003. Espèces réactives de l'oxygène : Comment l'oxygène peut-il devenir toxique? *l'actualité chimique* 1:91-96.
  62. Ghazlane, F., B. Belkheir, and H. Yakhlef. 2010. Impact du fonds national de régulation et de développement agricole sur la durabilité du bovin laitier dans la wilaya de Tizi-Ouzou (Algérie). *New Medit* 3:22-27.
  63. Ghazlane, F., H. Yakhlef, and S. Yaici. 2003. Performances de reproduction et de production laitière des bovins laitiers en Algérie. *Annales de l'Insbtul National Agronomique* 24(1-2):55-68.
  64. Gillund, P., O. Reksen, Y. T. Gröhn, and K. Karlberg. 2001. Body condition related to ketosis and reproductive performance in Norwegian dairy cows. *J Dairy Sci* 84:1390-1396.
  65. Giorgi, R., A. Armanet, J. Gouvernet, P. Bonnier, and M. Fieschi. 2005. Revue comparative des modèles régressifs de survie brute et de survie relative. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 53(4):409-417.
  66. Gouttenoire, L., J. L. Fiorelli, J. M. Trommenschlager, X. Coquil, and S. Cournut. 2010. Understanding the reproductive performance of a dairy cattle herd by using both analytical and systemic approaches: a case study based on a system experiment. *Animal* 4(6):827-841.
  67. Gröhn, Y. T. and P. J. Rajala-Schultz. 2000. Epidemiology of reproductive performance in dairy cows. *Animal reproduction science* 60-61:605-614.
  68. Grummer, R. R. and D. J. Carroll. 1991. Effects of dietary fat on metabolic disorders and reproductive performance of dairy cattle. *J ANIM SCI* 69:3838-3852.

69. Gumen, A., A. Keskin, G. Yilmazbas-Mecitoglu, E. Karakaya, and M. Wiltbank. 2011. Dry period management and optimization of post-partum reproductive management in dairy cattle. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene* 46 Suppl 3:11-17.
70. Haag, M., N. Frossard, and F. Pons. 2001. Cytochromes P450 et glutathion S-transférases pulmonaires : des liens possibles avec l'inflammation et l'asthme ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 41:579-586.
71. Habig, W. H., M. J. Pabst, and W. B. Jakoby. 1974. Glutathione S-transferases : The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 249:7130-7139.
72. Haddada, B., B. Grimard, A. Elaloui Hachimi, J. Najdi, H. Lakhdissi, A. A. Ponter, and J. P. Mialot. 2005. Performances de reproduction des vaches laitières natives et importées dans la région du Tadla (Maroc). *Renc. Rech. Ruminants* 12:173.
73. Haïne, D., H. Delgado, R. Cue, A. Sewalem, K. Wade, R. Lacroix, D. Lefebvre, J. Arsenault, E. Bouchard, and J. Dubuc. 2017. Marginal structural Cox model to estimate the causal effect of clinical mastitis on Quebec dairy cow culling risk. *Preventive veterinary medicine* 147:124-131.
74. Haleng, J., J. Pincemai, J. O. Defraigne, C. Charlier, and J. P. Chapelle. 2007. Le stress oxydant. *Rev Med Liege* 62(10):628-638.
75. Hansen, P. J. 2011. Challenges to fertility in dairy cattle from ovulation to the fetal stage of pregnancy. *Rev Bras Reprod Anim* 35(2):229-238.
76. Hanzen, C., J. Y. Houtain, Y. Laurent, and F. Ectors. 1996. Influence des facteurs individuels et de troupeau sur les performances de reproduction bovine *Ann. Méd. Vét* 140:195-210.
77. Hayes, D. P., D. U. Pfeiffer, and R. S. Morris. 1998. Production and reproductive responses to use of DairyMAN: A management information system for New Zealand dairy herds. *J Dairy Sci* 81:2362-2368.
78. Hazout, A., Y. Menezo, P. Madelenat, C. Yazbeck, J. Selva, and P. Cohen-Bacrie. 2008. Causes et implications cliniques des altérations de l'ADN des spermatozoïdes. *Gynecologie, obstetrique & fertilité* 36(11):1109-1117.
79. Heersche, G. J. and R. L. Nebel. 1994. Measuring efficiency and accuracy of detection of estrus. *J Dairy Sci* 77:2754-2761.
80. ITELV. 2012. Bulletin Infos Elevage : Présentation et rôle de l'Institut Technique des Elevages Bulletin Trimestriel 1:1-4.
81. Jacqmin-Gadda, H., R. Thiébaud, and J. F. Dartigues. 2004. Modélisation conjointe de données longitudinales quantitatives et de délais censurés. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 52(6):502-510.
82. Jolicoeur, M. S., A. F. Brito, D. E. Santschi, D. Pellerin, D. Lefebvre, R. Berthiaume, and C. L. Girard. 2014. Short dry period management improves peripartum ruminal adaptation in dairy cows. *J Dairy Sci* 97(12):7655-7667.
83. Kalem, A., C. Hanzen, A. Abdelli, and R. Kaidi. 2017. Body condition score, some nutritional parameters in plasma, and subsequent reproductive performance of Montbéliarde cows in Algeria. *Livestock Research for Rural Development* 29(1).
84. Kaouche-Adjlane, S., F. Habi, R. Benhacine, and A. Ait El Hadi. 2016. Etude de quelques paramètres zootechniques de reproduction et de lactation chez des troupeaux de bovins laitiers de la région Est d'Algérie. *Livestock Research for Rural Development* 28(4).
85. Khang'mate, A. B., A. Lahlou-Kassi, B. M. Bakana, and M. Kahungu. 2000. Performances de reproduction des bovins N'Dama dans le diocèse d'Idiofa au Congo. *Revue Méd. Vét* 151(6):511-516.
86. Kim, I.-H. and H.-G. Kang. 2006. Risk factors for delayed conception in Korean dairy herds. *Journal of veterinary science* 7(4):381-385.

87. Klootwijk, C. W., C. E. Van Middelaar, P. B. M. Berentsen, and I. J. M. de Boer. 2016. Dutch dairy farms after milk quota abolition: Economic and environmental consequences of a new manure policy. *J Dairy Sci* 99(10):8384-8396.
88. Kumar, J., Y. P. Singh, S. Kumar, R. Singh, and P. Kumar. 2015. Genetic analysis of reproductive performance of Frieswal cattle at military farm, Ambala. *Veterinary world* 8(8):1032-1037.
89. Lakhdissi, H., A. Lahlou-Kassi, and M. Thibier. 1988. Conduite de la reproduction en grands troupeaux laitiers dans les conditions marocaines. 1. Influence du programme d'action vétérinaire intégré de reproduction sur les bilans de fertilité. *Revue Elev Méd vét Pays trop* 41(3):293-299.
90. Laouadi, M., S. Tennah, S. Bouzerd, and T. Madani. 2011. Relation entre l'état corporel et la production laitière dans un élevage bovin au nord Algérien *European Journal of Scientific Research* 58(4):570-581.
91. LeBlanc, S. J. 2012. Interactions of metabolism, inflammation, and reproductive tract health in the postpartum period in dairy cattle. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene* 47 Suppl 5:18-30.
92. Leborgne, M. C., J. M. Tangyu, J. M. Foisseau, I. Selin, G. Vergonzanne, and E. Wimmer. 2013. *Reproduction des animaux d'élevage*. 3ème édition ed.
93. Leverve, X. 2009. Stress oxydant et antioxydants ? *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 44(5):219-224.
94. Li, Y., H. Y. Ding, X. C. Wang, S. B. Feng, X. B. Li, Z. Wang, G. W. Liu, and X. W. Li. 2016. An association between the level of oxidative stress and the concentrations of NEFA and BHBA in the plasma of ketotic dairy cows. *Journal of animal physiology and animal nutrition* 100(5):844-851.
95. Lopez-Gatius, F., I. Garcia-Ispuerto, P. Santolaria, J. Yaniz, C. Nogareda, and M. Lopez-Bejar. 2006. Screening for high fertility in high-producing dairy cows. *Theriogenology* 65(8):1678-1689.
96. Lopez, H., L. D. Satter, and M. C. Wiltbank. 2004. Relationship between level of milk production and estrous behavior of lactating dairy cows. *Animal reproduction science* 81(3-4):209-223.
97. Lucy, M. C. 2001. Reproductive loss in high-producing dairy cattle: Where will It end? *J. Dairy Sci.* 84:1277-1293.
98. Lucy, M. C., J. D. Savio, L. Badinga, R. L. De La Sota, and W. W. Thatchers. 1992. Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *J Anim Sci* 70:3615-3626.
99. MADRP. 2017. *Ministre de l'Agriculture et du Développement rural et de la Pêche*.
100. Mayne, C. S., M. A. McCoy, S. D. Lennox, D. R. Mackey, M. Verner, D. C. Catney, W. J. McCaughey, A. R. Wylie, B. W. Kennedy, and F. J. Gordon. 2002. Fertility of dairy cows in Northern Ireland. *Veterinary Record* 150(23):707-712.
101. McDougall, S. 2006. Reproduction performance and management of dairy cattle. *Journal of reproduction and development* 52(1):185-194.
102. Meadows, C., P. J. Rajala-Schultz, G. S. Frazer, R. W. Meiring, and K. H. Hoblet. 2006. Evaluation of a contract breeding management program in selected Ohio dairy herds with event-time analysis I. Cox proportional hazards models. *Preventive veterinary medicine* 77(3-4):145-160.
103. Mefti Korteby, H., A. Bredj, S. Maouche, and B. Deradji. 2016. Comparaison des performances de reproduction des vaches la Fleckvieh et la Montbéliarde dans les conditions d'élevage Algérienne *Revue Agriculture* 11:15-22.
104. Merdaci, L. and M. Chemmam. 2016. Evolution comparée des performances de vaches laitières Prim'Holsteins et Montbéliardes au Nord-Est algérien. *Livestock Research for Rural Development* 28(2).

105. Migdal, C. and M. Serres. 2011. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Medecine sciences : M/S* 27(4):405-412.
106. Miller, J. K., E. Brzezinska-Slebozinska, and F. C. Madsen. 1993. Oxidative stress, Antioxidants, and animal function. *J Dairy Sci* 76:2812-2823.
107. Miroud, K., A. Hadeif, D. Khelef, S. Ismail, and R. Kaidi. 2014. Bilan de reproduction de la vache laitière dans le Nord-est de l'Algérie. *Livestock Research for Rural Development* 26(6).
108. Moges, N. 2012. Study on reproductive performance of crossbred dairy cows under small holder conditions in and around gondar, north western Ethiopia. *Journal of Reproduction and Infertility* 3(3):34-41.
109. Morena, M., M. Martin Mateo, J.-P. Cristol, and B. Canaud. 2002. Stress oxydant, hémoincompatibilité et complications de la dialyse au long cours. *Néphrologie* 23(5):201-208.
110. Mouffok, C., T. Madani, L. Smara, M. Baitiche, L. Allouche, and F. Belkasmi. 2011. Relationship between body condition score, body weight, some nutritional metabolites changes in blood and reproduction in Algerian Montbeliard cows. *Veterinary world*:461.
111. Nakada, K. 2006. How to improve reproduction efficacy from now in japan find out the factors of late lactation to predict postpartum reproductive diseases. *Journal of reproduction and Development* 52(1):177-183.
112. Nath, R., R. L. Prasad, and S. Sarma. 2014. Oxidative stress biomarkers in cross bred cows affected with foot and mouth disease. *Indian Journal of Animal Research* 48(6):628.
113. Nebel, R. L. and M. L. McGillaiard. 1993. Interactions of high milk yield and reproductive performance In dairy cows. *J Dairy Sci* 76:3257-3268.
114. O'Boyle, N., C. M. Corl, J. C. Gandy, and L. M. Sordillo. 2006. Relationship of body condition score and oxidant stress to tumor necrosis factor expression in dairy cattle. *Veterinary immunology and immunopathology* 113(3-4):297-304.
115. OCDE/FAO. 2016. « Lait et produits laitiers », dans *Perspectives agricoles de l'OCDE et de la FAO 2016-2025*. Éditions OCDE, Paris.
116. Ohkawa, H., W. Ohishi, and K. Yagi. 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 95(2):351-358.
117. Olori, V. E., T. H. E. Meuwissen, and R. F. Veerkamp. 2002. Calving interval and survival breeding values as measure of cow fertility in a pasture-based production system with seasonal calving. *J Dairy Sci* 85:689-696.
118. Overton, T. R., J. A. A. McArt, and D. V. Nydam. 2017. A 100-Year Review: Metabolic health indicators and management of dairy cattle. *J Dairy Sci* 100(12):10398-10417.
119. Pajaud, J., S. Kumar, C. Rauch, F. Morel, and C. Aninat. 2012. Regulation of signal transduction by glutathione transferases. *International journal of hepatology* 2012:137676.
120. Patton, J., D. A. Kenny, S. McNamara, J. F. Mee, F. P. O'Mara, M. G. Diskin, and J. J. Murphy. 2007. Relationships among milk production, energy balance, plasma analytes, and reproduction in Holstein-Friesian cows. *J. Dairy Sci.* 90:649-658.
121. Poisson, C. 2013. Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité de l'uranium après exposition chronique. Page 417 in *Ecole Doctorale : Pharmacologie et Toxicologie*. Vol. Doctorat. Université Paris-Sud 11 France.
122. Pryce, J. E., M. P. Coffey, and G. Simm. 2001. The relationship between Body Condition Score and reproductive performance. *J. Dairy Sci.* 84:1508-1515.
123. Pryce, J. E. and R. F. Veerkamp. 2001. The incorporation of fertility indices in genetic improvement programmes. *BSAS Occ. Publ.* 26:237-250.

124. Pursley, J. R., M. R. Kosorok, and M. Wiltbank. 1997. Reproductive management of lactating dairy cows using synchronization of ovulation. *J Dairy Sci* 80:301-306.
125. Rae, D. O., W. E. Kunkle, P. J. Chenoweth, R. S. Sand, and T. Tran. 1993. Relationship of parity and body condition score to pregnancy rates in Florida beef cattle. *Theriogenology* 39:1143-1152.
126. Rahman, M. M. and M. M. Rahman. 2006. Productive and reproduction performances of native cows under farm conditions. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances* 1(1):65-69.
127. Rajala-Schultz, P. J. and G. S. Frazer. 2003. Reproductive performance in Ohio dairy herds in the 1990s. *Animal reproduction science* 76:127-142.
128. Randel, R. D. 1990. Nutrition and postpartum rebreeding in cattle. *J ANIM SCI* 68:853-862.
129. Rastani, R. R., R. R. Grummer, S. J. Bertics, A. Gümen, M. C. Wiltbank, D. G. Mashek, and C. Schwab. 2005. Reducing dry period length to simplify feeding transition cows : Milk production, energy balance, and metabolic profiles. *J Dairy Sci* 88:1004-1014.
130. Rhodes, F. M., S. McDougall, C. R. Burke, G. A. Verkerk, and K. L. Macmillan. 2003. Invited Review : Treatment of cows with an extended *post partum* anestrous interval. *J. Dairy Sci.* 86:1876-1894.
131. Riecka, Z. and J. Candrák. 2011. Analysis of relationship between production and reproduction Traits of Holstein cattle population in the Slovak Republic *Animal Science and Biotechnologies* 44(1):332-336.
132. Roche, J. F. 2006. The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency. *Animal reproduction science* 96(3-4):282-296.
133. Roussel, A.-M. and M. Ferry. 2002. Nutrition et stress oxydant : Stress oxydant et vieillissement. *Nutrition clinique et métabolisme* 16:285-291.
134. Royal, M. D., J. E. Pryce, J. A. Woolliams, and A. P. F. Flint. 2002. The genetic relationship between commencement of luteal activity and calving interval, body condition score, production, and linear type traits in Holstein-Friesian dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 85:3071-3080.
135. Sablonnière, B. 2010. *Chimie, biochimie & biologie moléculaire*. 2 ed. Editions Omniscience,.
136. Sakaguchi, M. 2011. Practical aspects of the fertility of dairy cattle. *Jornal of Reproduction and Development* 57(1):17-33.
137. Salem, N. Y., S. G. Yehia, H. Farag, and M. A. Elkhia. 2016. Clinical, hemato-biochemical alterations and oxidant-antioxidant biomarkers in Babesia-infected calves. *International Journal of Veterinary Science and Medicine* 4:17-22.
138. Sattar, A., R. H. Mirza, and I. Ahmad. 2004. Reproductive efficiency of jersey cows under subtropical conditions of the Punjab. *Pakistan Vet. J.* 24(3):129-133.
139. Schwartz, D. 1993. *Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes*. 4ème Edition ed. Flammarion.
140. Seegers, H. 1998. Performances de reproduction du troupeau bovin laitier : variations dues aux facteurs zootechniques autres que liés à l'alimentation. *Groupements Techniques Vétérinaires Volume spécial*:57-66.
141. Semara, L., C. Mouffok, T. Madani, F. Radi, and N. Rezig. 2014. Environmental factors affecting reproductive traits in cows on Algerian smallholder farms. *Int. J. Agric.Sc & Vet.Med.* 2(1):85-95.
142. Sheldon, I. M., G. S. Lewis, S. LeBlanc, and R. O. Gilbert. 2006. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 65(8):1516-1530.
143. Short, R. and D. Adams. 1988. Nutritional and hormonal interrelationships in beef cattle reproduction. *Canadian Journal of Animal Science* 68:29-39.

144. Shrestha, H. K., T. Nakao, T. Suzuki, M. Akita, and T. Higaki. 2005. Relationships between body condition score, body weight, and some nutritional parameters in plasma and resumption of ovarian cyclicity postpartum during pre-service period in high-producing dairy cows in a subtropical region in Japan. *Theriogenology* 64(4):855-866.
145. Sordillo, L. M. and S. L. Aitken. 2009. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Veterinary immunology and immunopathology* 128(1-3):104-109.
146. Souames, S., A. Abdelli, and Z. Berrama. 2018. Factors associated with abnormal resumption of ovarian activity after calving of Holstein-Friesian cows reared in northern Algeria. *Livestock Research for Rural Development* 30(3).
147. Souames, S., Z. Berrama, and R. Kaidi. 2013. Reprise de la cyclicité ovarienne post partum dans un élevage laitier du nord algérien. *Renc. Rech. Ruminants* 20:372.
148. Souames, S., C. Hanzen, J. Detilleux, and R. Kaidi. 2015. Survey of Artificial Insemination Practices in Algeria. *Research Journal for Veterinary Practitioners* 3(1):1-9.
149. Spears, J. W. and W. P. Weiss. 2008. Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. *Vet J* 176(1):70-76.
150. Spicer, L. J. and R. E. Stewart. 1996. Interaction among bovine somatotropin, insulin, and gonadotropins on steroid production by bovine granulosa and thecal cells. *J Dairy Sci* 79:813-821.
151. Sraïri, M. T., M. Ben Salem, A. Bourbouze, M. Elloumi, B. Faye, T. Madani, and H. Yakhlef. 2007. Analyse comparée de la dynamique de la production laitière dans les pays du Maghreb. *Cahiers Agricultures* 16(4):251-257.
152. Sraïri, M. T., M. T. Benyoucef, and K. Kraiem. 2013. The dairy chains in North Africa (Algeria, Morocco and Tunisia): from self sufficiency options to food dependency? *Springer Open Journal* 2(162):1-13.
153. Stevenson, J. S. 2001. Reproductive management of dairy Cows in high milk-producing herds. *J. Dairy Sci.* 84(Edition. Suppl):128-143.
154. Takahashi, M. 2012. Oxidative stress and redox regulation on in vitro development of mammalian embryos. *Journal of Reproduction and Development* 58(1):1-9.
155. Talukder, S., K. L. Kerrisk, L. Ingenhoff, G. Gabai, S. Garcia, and P. Celi. 2014. Changes in plasma oxidative stress biomarkers in dairy cows after oestrus synchronisation with controlled internal drug release (CIDR) and prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>). *Anim. Prod. Sci.* 54(9):1490-1496.
156. Tanh, T., H. Amanlou, M. Chamani, Y. Ebrahimnezhad, R. Salamatdost, N. Maheri, and M. Fathi. 2011. Effect of glutamine enhancement on oxidative stress and reproduction in Holstein dairy cows during transition period. *J. Anim. Vet. Adv.* 10(21):2838-2845.
157. Tatlidil, F. F. and D. Aktürk. 2009. Comparative analysis of dairy cattle-breeding farms on member and non-member of breeder's association. *Agricultural Journal* 4(1):36-40.
158. Thomas, M. G., B. Bao, and G. L. Williams. 1997. Dietary fats varying in their fatty acid composition differentially influence follicular growth in cows fed isoenergetic diets. *J ANIM SCI* 75:2512-2519.
159. Timsit, J. F., C. Alberti, and S. Chevret. 2005. Le modèle de Cox. *Revue des Maladies Respiratoires* 22(6):1058-1064.
160. Turk, R., D. Juretic, D. Geres, A. Svetina, N. Turk, and Z. Flegar-Mestric. 2008. Influence of oxidative stress and metabolic adaptation on PON1 activity and MDA level in transition dairy cows. *Animal reproduction science* 108(1-2):98-106.

161. UNCEIA. 2010. Les connaissances et les conseils indispensables pour améliorer la fertilité dans les élevages : Impact économique des résultats de reproduction. 3ème édition ed.
162. Vallet, A., P. Paccard, P. Dumonthier, and J. Lucbert. 1998. Méthode d'analyse des causes de l'infécondité d'un troupeau laitier.
163. Vizcarra, J. A., R. P. Wettemann, J. C. Spitzer, and D. G. Morrison. 1998. Body condition at parturition and postpartum weight gain influence luteal activity and concentrations of glucose, insulin, and nonesterified fatty acids in plasma of primiparous beef cows. *J ANIM SCI* 76:927-936.
164. Wathes, D. C., M. Fenwick, Z. Cheng, N. Bourne, S. Llewellyn, D. G. Morris, D. Kenny, J. Murphy, and R. Fitzpatrick. 2007. Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow. *Theriogenology* 68:232-241.
165. Wildman, E. E., G. M. Jones, P. E. Wagner, and R. L. Boman. 1982. A dairy cow body condition scoring system and its relationship to selected production characteristics. *J Dairy Sci* 65:795-501.
166. Wolter, R. 1997. Alimentation de la vache laitière. France Agricole ed.
167. Xu, C., S. Shu, X. Cheng., B. Wang, H.-Y. Zhang, and B. Jun. 2014. Investigation on the Relationship of Insulin Resistance and Ketosis in Dairy Cows. *Journal of Veterinary Science & Technology* 05(02):1-4.
168. Zavadilova, L., E. Nemcova, and M. Stipkova. 2011. Effect of type traits on functional longevity of Czech Holstein cows estimated from a Cox proportional hazards model. *J Dairy Sci* 94(8):4090-4099.
169. Zobel, R., S. Tkalcic, I. Pipal, and V. Buic. 2011. Incidence and factors associated with early pregnancy losses in Simmental dairy cows. *Animal reproduction science* 127(3-4):121-125.

## Reproduction performance and blood biochemical parameters in dairy cows: Relationship with oxidative stress status

Sofiane Boudjellaba<sup>1</sup>, Lynda Ainouz<sup>2</sup>, Safia Tennah<sup>1</sup>, Soraya Temim<sup>3</sup> and Mokrane Iguer-Ouada<sup>4</sup>

1. Laboratoire de Recherche Gestion des Ressources Animales Locales, École Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger, Algeria; 2. Laboratoire de Biologie et Physiologie Animale, ENS, Kouba, Alger, École Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger, Algeria; 3. Laboratoire de Recherche Santé et Production Animales, École Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger, Algeria; 4. Laboratoire Associé en écosystèmes Marins et Aquacoles, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université de Béjaia, Bejaia 06000, Algeria.

**Corresponding author:** Sofiane Boudjellaba, e-mail: [boudjellaba.sofiane@gmail.com](mailto:boudjellaba.sofiane@gmail.com)

**Co-authors:** LA: [ainouzlynda@gmail.com](mailto:ainouzlynda@gmail.com), ST: [tensaf2004@yahoo.fr](mailto:tensaf2004@yahoo.fr), SoT: [stemim.ensv@gmail.com](mailto:stemim.ensv@gmail.com), MI: [imokrane@gmail.com](mailto:imokrane@gmail.com)

**Received:** 31-03-2018, **Accepted:** 25-05-2018, **Published online:** 30-06-2018

**doi:** 10.14202/vetworld.2018.883-888 **How to cite this article:** Boudjellaba S, Ainouz L, Tennah S, Temim S, Iguer-Ouada M (2018) Reproduction performance and blood biochemical parameters in dairy cows: Relationship with oxidative stress status, *Veterinary World*, 11(6): 883-888.

### Abstract

**Background and Aim:** During the last decades, reproduction performances declined dramatically worldwide, but little is known concerning the involvement of oxidative stress as a causative factor. Oxidative stress may act at different levels, with negative impacts on cell membrane integrity and other active molecules with potential subsequent effects on reproduction. The aim of the current study was to investigate the oxidative stress status in cows according to their reproductive performances.

**Materials and Methods:** Peripheral blood concentration of two oxidative stress biomarkers, glutathione S-transferase (GST) and malondialdehyde (MDA), and other biochemical parameters (glucose, total lipids, cholesterol, triglycerides, albumin, total proteins, calcium, urea, creatinine, direct bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and alkaline phosphatase) were determined in 40 healthy cows. Body condition score (BCS), calving to first service interval (FSI), calving to conception interval (CCI), and the number of service per conception (SPC) were simultaneously recorded for each cow.

**Results:** Concerning FSI, three groups were established: Group 1 (from 44 to 60 days), Group 2 (from 60 to 70 days), and Group 3 (from 70 to 80 days). For CCI, two groups were considered: Group 1 (<110 days) and Group 2 (>110 days). MDA showed significant high values only in cows with the lowest BCS (1.5) compared to cows with BCS note of 2.5 and 3.5. No significant difference was observed in cows oxidative stress status (MDA and GST) according to reproductive performances (FSI, CCI, and SPC) in all studied groups.

**Conclusion:** The results revealed relatively altered oxidative stress status in cows with abnormal reproductive performances; however, no significant difference was recorded whatever the considered reproductive parameter.

**Keywords:** cow, glutathione S-transferase, malondialdehyde, reproduction performance.

### Introduction

Oxidative stress has been termed as the unbalance between oxidants (reactive oxygen species [ROS] or free radicals) and antioxidants defenses in favor of oxidants, which may lead to tissue injury. Free radicals are any chemical species that contain unpaired electrons and considers as inherently unstable and highly reactive molecules [1]. Particularly, the adverse effects of oxidative stress to reproduction system involve damage to oocyte DNA, ovary, and endometrium with consequent impacts on fertility outputs [2]. Overall, reports suggested a role of oxidative stress in the etiologies of dairy cattle disorders and showed that supplementation with active antioxidants could ameliorate

metabolic and infectious diseases [3]. It is established a dynamic relationship between oxidant and antioxidant status during estrus cycle in healthy cows, and it is speculated that oxidative stress has a crucial physiological role in facilitating the ovulation process in estrus synchronized dairy cows [4]. In addition, a relationship between the physiological status associated with parturition and the breakdown in overall antioxidant potential is established both in humans and dairy cow [5,6]. The impact of oxidative stress during the transition period may be a major underlying factor of inflammatory and immune dysfunction in dairy cattle as supported by *in vivo* and *in vitro* studies [7]. Internationally, reproductive performance of dairy cattle is declining, and it is well recognized that high milk production, low body condition, energy deficiency, disease, inbreeding, and management failures affect reproduction negatively [8]. Lucy, 2001, confirmed that the reproductive physiology of dairy cows has changed over the past 50 years [9]. Consequently, management practices during periparturient period have been the focus of different research groups offering

Copyright: Boudjellaba, *et al.* Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

several clinical and biochemical markers as indicators of metabolic and health disorders [10].

Concerning reproduction, different parameters are commonly used to measure cow's performances as the interval from calving to first service (CFS) and the interval from calving to conception (CCI). Similarly, it is well known that several factors related to the animal itself or its environmental impact significantly reproductive performances; however, little research has paid particular attention to the relationship between oxidative stress and reproductive performances.

Therefore, the objective of our study was to demonstrate whether reproductive performances were affected by cows oxidative stress status throughout the peripartum period. The experimental design consisted of studying the relationship between calving to first service interval (FSI) and CCI (mean±standard error [SE]), number of service per conception (SPC) (mean±SE), and cows BCS on one side and two oxidative stress biomarkers glutathione-S-transferase (GST) and malondialdehyde (MDA) on the other side.

## Materials and Methods

### Ethical approval

The experiment was carried out in accordance with the guidelines laid down by the Directive 2010/63/EU of the European Parliament for Animal Ethics Committee for the use of animal experimentation.

### Animal's experimental location

The study was carried out on 40 dairy cows (Holstein Friesian, French Montbeliard, and Brown Swiss cows) in the Technical Livestock Institute (iTELV) located in Baba Ali, Algiers (Algeria). All animals were kept under identical conditions of feeding and reproductive management. The cows were tied to stalls and exercise was allowed in a large paddock. Grass, hay, and concentrate were fed every day, and milking was realized twice a day. The voluntary waiting period was 40 days. To evaluate reproductive performance, we recorded calving to FSI, CCI, and the number of SPC. Concerning FSI, three groups were established: Group 1 (from 44 to 60 days), Group 2 (from 60 to 70 days), and Group 3 (from 70 to 80 days). For CCI, two groups were considered: Group 1 (<110 days) and Group 2 (>110 days). Body condition score (BCS) was estimated the day of blood sampling on the basis of 1-5 scale [11].

### Blood sampling

Blood samples were obtained by coccygeal venipuncture with EDTA-anticoagulated vacutainer tubes. Tubes for plasma collection were rapidly cooled on crushed ice and transported to the laboratory. Blood samples were then centrifuged at 3000×g for 10 min, and the supernatant plasma was frozen at -20°C until analysis.

### Oxidative stress markers and biochemical parameters analysis

Oxidative stress parameters were measured by spectrophotometry (Jenway spectrophotometer, UK)

and the biochemical parameters with AE-600 Biochemical analyzer, (Erma Inc. - Japan). Plasma was also analyzed for glucose (Glu), total lipids (Lip T), cholesterol (Chol), triglycerides, albumin, total proteins (Pro T), calcium (Cal), urea, creatinine (Crea), direct bilirubin (DB), glutamic pyruvic transaminase (GPT), glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), and alkaline phosphatase (ALP).

### MDA concentration

Plasma MDA concentration (μmol/mL) was measured according to the method of Ohkawa *et al.* [12]. An aliquot of 100 μL was added to a reaction mixture containing 50 μL of 8.1% sodium dodecyl sulfate, 375 μL of 20.0% acetic acid (pH 3.5), 375 μL of 0.8% thiobarbituric acid. Samples were then boiled for 1 h at 95°C and centrifuged at 3000 g for 10 min. The absorbance of the supernatant was measured at 532 nm, and MDA content was expressed as μmol/ml ( $\epsilon = 1.56 \times 10^5$  mmol/L/cm).

### GST activity

The activity of GST was measured according to the method of Habig *et al.* [13]. The enzyme activity was expressed as nmol glutathione oxidation per minute at 25°C and was calculated using a molar extinction coefficient of  $9.6 \times 10^3$ /M/cm at 340 nm wavelength.

### Statistical analysis

The results were analyzed using SPSS software for Windows (version 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The effect of reproduction traits and the BCS on MDA concentration and GST activity in the cows were analyzed using ANOVA. Differences were considered significant at  $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ . Shapiro-Wilk's test was performed to examine whether variables were distributed normally. Correlation coefficients between MDA concentration and GST activity and biochemical parameters in plasma were calculated by Spearman's method. Statistical significance of the correlation coefficients was tested at the level of  $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ .

## Results

### MDA plasma concentration and GST activity

#### Calving to FSI

MDA concentrations and GST activity according to FSI are shown in Figure-1. Both MDA and GST activity were not significantly different between the studied groups. Nevertheless, MDA tended to present lowest values in Group 1 (65.92±6.02 μmol/ml) corresponding to intervals from 44 to 60 days of FSI. For higher intervals, we observed more lipid peroxidation expressed with higher values of MDA.

GST showed inversely patterns with a tendency to present highest values in cows inseminated 44-60 days postpartum (18.34±1.76 nmol/mn in Group 1).

#### CCI

MDA concentration and GST activity according to CCI are represented in Figure-2. Concerning MDA,

close values were observed for cows conceiving before or after 110 days postpartum ( $74.36 \pm 4.01$  vs.  $77.67 \pm 5.71$   $\mu\text{mol/ml}$ ). GST activity showed largely higher values in cows conceiving before 110 ( $19.99 \pm 2.79$  nmol/mn) than those conceiving later (>110 days) with  $14.38 \pm 0.61$  nmol/mn, even if the difference did not achieve statistical significance ( $p=0.06$ ).

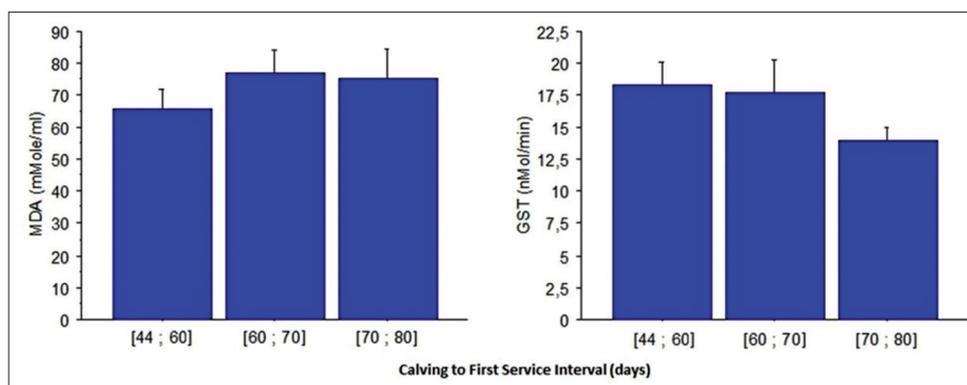
**Number of SPC**

The number of services did not affect MDA concentration and GST activity (Figure-3) significantly. MDA concentrations fluctuated slightly between close values  $68.16 \pm 12.11$  and  $77.58 \pm 5.87$   $\mu\text{mol/ml}$ . The

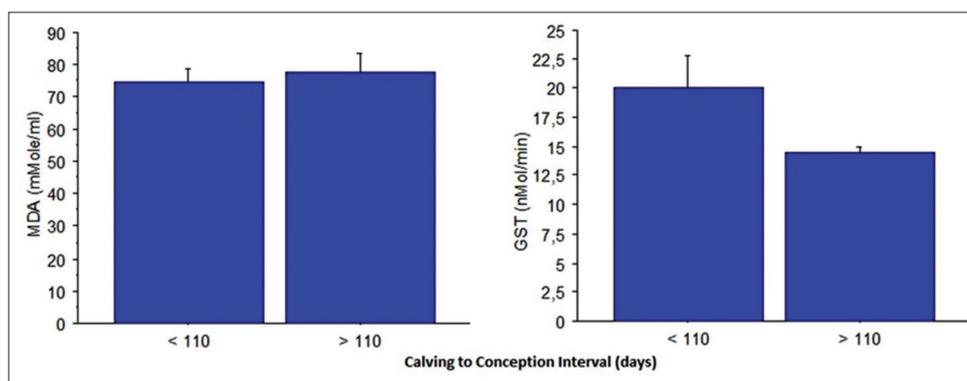
highest values of GST activity ( $17.89 \pm 1.55$  nmol/mn) were observed in cows conceiving at the first service.

**BCS**

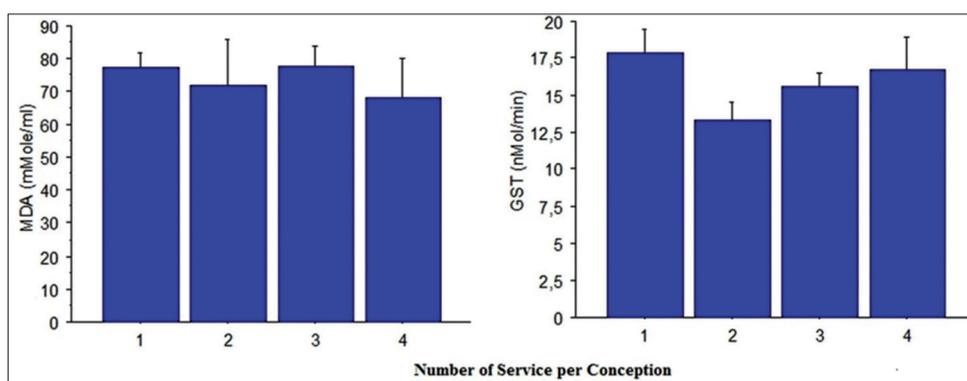
MDA values and GST activity in each of the three BCS groups are presented in Figure-4. Cows with 1.5 of BCS showed the lowest values ( $50.0 \pm 3.03$   $\mu\text{mol/ml}$ ) ( $p < 0.05$ ) compared to cows with 2.5 ( $72.58 \pm 3.54$   $\mu\text{mol/ml}$ ) and 3.5 of BCS ( $90.32 \pm 8.62$   $\mu\text{mol/ml}$ ) ( $p < 0.05$ ). Not significantly different was found between the groups with BCS notation 2.5 and 3.5. In another hand, despite the absence of statistical significance, GST activity showed a tendency to be elevated with the increased BCS. However, a tendency



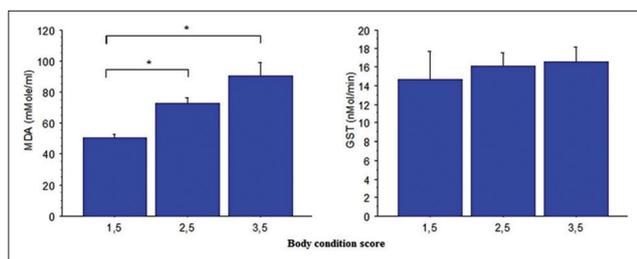
**Figure-1:** Plasma malondialdehyde concentration and glutathione S-transferase activity in cows according to calving to first service interval (mean±standard error).



**Figure-2:** Plasma malondialdehyde concentration and glutathione S-transferase activity in cows according to calving to conception interval (mean±standard error).



**Figure-3:** Plasma malondialdehyde concentration and glutathione S-transferase activity in cows according to service number (mean±standard error).



**Figure-4:** Plasma malondialdehyde concentration and glutathione S-transferase activity according to cows body condition score notes (mean±standard error).

was to observe higher GST values with increased BSC with 14.71±3.0, 16.1±1.44, and 16.6±1.55 nmol/min in 1.5, 2.5, and 3.5 BCS groups, respectively.

**Correlation between MDA concentration and GST activity with biochemical parameters**

Correlations between MDA concentration and GST activity and biochemical parameters are shown in Table-1. No statistically significant correlations were found concerning GST. There were positive correlations between MDA and Glu (r=0.389; p<0.05), Glu and Cal (r=0.473; p<0.002), Lip T and Chol (r=0.343; p<0.05), Chol and D bilirubin (r=0.321; p<0.05), and Pro T and ALP (r=0.435; p<0.005). Significantly, negative correlations between MDA and Chol (r=-0.336; p<0.05), Chol and Crea (r=-0.445; p<0.006), urea and Bili D (r=-0.420; p<0.01) were observed (Table-1).

**Discussion**

Different studies have indicated that increased production of ROS generating oxidative stress may contribute to peripartal metabolic and reproductive disorders and diseases [14,15] essentially through the decrease of enzymatic antioxidant activities [16]. In the current study, we investigate existing relationships between oxidative stress status, explored through MDA concentrations and GST activity on the one hand, and different reproductive success parameters on the other hand. We particularly considered intervals from CFS and CCI, parameters indicating resumption of estrus and ovulation and hence reproductive efficiency in dairy cows. MDA is one of the most major metabolites of lipids peroxidation and oxidative stress endpoint product that reveals essentially the impacts on cell membrane. GST, an antioxidant enzyme, is also considered as one of the keys biomolecules directly related to the extent of oxidative stress. These data support the findings of Turk *et al.* [14] and Colakoglu *et al.* [5] concerning MDA concentration measured during early puerperium and late puerperium until mid-lactation. All previous studies agree that significant changes in oxidative stress are observed, especially during the transition period [5,14,15,17]. In fact, increasing the amount of glutamine in the transition period has effective effects on increasing antioxidant capacity and can lead to increased dry matter intake [18].

Similarly, our results are in agreement with those reported by Celi *et al.* [19] who found that plasma

**Table-1:** Spearman correlation coefficients for MDA and GST activity and biochemical plasma parameters.

	MDA	GST	Glu	Lip T	Chol	Trigly	Albu	Prot T	Urea	Crea	GOT	GPT	ALP	DB	Cal
MDA	1	0.021	0.389*	-0.144	-0.336*	-0.087	0.178	-0.041	-0.094	0.021	0.095	-0.306	-0.046	-0.065	0.133
GST		1	0.092	0.204	0.171	-0.216	0.100	-0.066	-0.124	-0.315	0.198	-0.236	0.111	0.108	0.108
Glu			1	0.087	-0.176	-0.015	-0.075	-0.174	-0.111	-0.049	0.111	-0.192	-0.155	-0.087	0.473**
Lip T				1	0.343*	0.019	-0.070	0.011	-0.093	-0.215	-0.127	0.059	-0.022	0.288	0.184
Chol					1	-0.012	-0.028	-0.200	-0.026	-0.445**	0.191	0.012	-0.113	0.321*	0.056
Trig						1	0.285	-0.005	-0.143	0.195	0.052	0.212	-0.079	0.026	0.144
ALB							1	-0.290	-0.045	0.111	0.080	0.012	-0.244	0.102	0.031
Prot T								1	-0.177	-0.083	-0.162	0.057	0.435**	-0.205	-0.107
Urea									1	-0.116	0.100	0.063	-0.183	-0.420**	0.120
Crea										1	-0.177	0.173	0.122	-0.074	-0.041
GOT											1	-0.129	-0.139	0.066	0.156
GPT												1	-0.100	-0.151	-0.100
ALP													1	-0.109	-0.042
DB														1	-0.080
Cal															1

\*Indicate p<0.05 and \*\*indicate p<0.01. MDA=Malondialdehyde, GST=Glutathione S-transferase, Lip T=Total lipids, Chol=Cholesterol, Trig=Triglycerides, ALB=Albumin, Prot T=Total proteins, Crea=Creatinine, GOT=Glutamic oxaloacetic transaminase, GPT=Glutamic pyruvic transaminase, DB=Direct bilirubin, Cal=Calcium, ALP=alkaline phosphatase, Glu=Glucose

concentration of reactive oxidant metabolites and biological antioxidant potential (BAP) is not related to the success of artificial insemination. Castro *et al.* [20] demonstrate that paraoxonase 1 (PON1) activity, as an inhibitor of oxidation of low-density lipoprotein and cell membranes, is not associated with follicle diameter and time of ovulation [20]. Furthermore, no difference in serum PON1 activity was observed between ovulating and non-ovulating cows. However, Talukder *et al.* [4] indicated a significant increase of BAP in an-ovulated cows at 48 h and 60 h of PGF<sub>2α</sub> treatment. The authors hypothesized that PGF<sub>2α</sub> treatment was unable to generate adequate amounts of free radicals in an-ovulated cows and consequently resulted to ovulation failure.

BCS remains a convenient informative tool in the management of cow breeding and nutrition. It provides information on the state of body reserves and their mobilization. On the other hand, lipid peroxidation is one of the most important expressions of oxidative stress induced by ROS. Therefore, MDA is the most frequently used biomarker indicating the extent of ROS-induced oxidative stress [16,19]. From MDA concentration, the present work showed that there was a significant difference among BCS groups. Cows with BCS=1.5 showed the lowest MDA concentration compared to cows with 2.5 and 3.5 of BCS. This finding is similar to those reported by Castillo *et al.* [21] and O'Boyle *et al.* [22] in late-lactation cows suggesting that the ROS levels may not be sufficient to cause increased lipid peroxidation.

In our study, there were no significant differences in MDA concentration and GST activity according to different reproductive parameters. In fact, no significant correlation was observed between MDA and GST independently of the studied group. Similarly, no significant correlation was observed between GST and blood biochemical parameters. In contrast, MDA showed, on the one hand, positive correlation with Glu and on the other hand negative correlation with Chol. This is rationally understandable; as more lipid oxidation is important, less lipid substrates are abundant. In fact, metabolic status is a reflection of the whole physiological interactions involving simultaneously different biomolecules [21].

### Conclusion

The results of the present study revealed no significant effect of oxidative stress status on dairy cattle reproductive performances. However, the results revealed a tendency to observe relatively exacerbated oxidative stress in cows with altered reproduction performances. The current results reinforce the contradictory debate concerning the existing relationships between oxidative stress and reproduction performances.

### Authors' Contributions

MI and SB have conceived and designed the study. SB was responsible for sample collection and the

manuscript writing under the guidance of MI. ST, LA, SoT, and SB worked out a major part of the analysis protocols and carried out the laboratory examinations. All authors read and approved the final manuscript.

### Acknowledgments

The authors would like to thank Hamza Nedjimi, Kahina Chabane, and Amine Khan. The authors also thank the staff of the iTELV (Baba Ali, Alger, Algérie) for their assistance. All the authors express their sincere thanks to the staff of the Associated Laboratory in Marine and Aquaculture Ecosystems, Faculty of Nature and Life Sciences, University of Bejaia, Algeria, for providing all necessary facilities to execute the research work. This study was supported by internal funding.

### Competing Interest

The authors declare that they have no competing interest.

### References

1. Betteridge, J. (2000) What is oxidative stress? *Metabolism*, 49(2) Suppl 1: 3-8.
2. Zhong, R. and Zhou, D. (2013) Oxidative stress and role of natural plant-derived antioxidants in animal reproduction. *J. Integr. Agric.*, 12(10): 1826-1838.
3. Sordillo, L.M. and Aitken, S.L. (2009) Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 128: 104-109.
4. Talukder, S., Kerrisk, K.L., Ingenhoff, L., Gabai, G., Garcia, S. and Celi, P. (2014) Changes in plasma oxidative stress biomarkers in dairy cows after oestrus synchronization with controlled internal drug release (CIDR) and prostaglandinF2α (PGF2α). *Anim. Prod. Sci.*, 54(9): 1490-1496.
5. Colakoglu, H.E., Yazlik, M.O., Kaya, U., Colakoglu, E.C., Kurt, S., Oz, B., Bayramoglu, R., Vural, M.R. and Kuplul, S. (2017) MDA and GSH-Px activity in transition dairy cows under seasonal variations and their relationship with reproductive performance. *J. Vet. Res.*, 61: 497-502.
6. Nayki, C., Nayki, U., Gunay, M., Kulhan, M., Çankaya, M., Humeyra, T.K.A. and Balci, G. (2017) Oxidative and antioxidative status in the endometrium of patients with benign gynaecological disorders. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.*, 46: 243-247.
7. Aydilek, N., Varişli, Ö., Selek, Ş., Korkmaz, Ö., Atli, M.O. and Taşkin, A. (2014) The effect of estrus cycle on oxidant and antioxidant parameters in dairy cows. *Kafkas. Univ. Vet. Fak. Derg.*, 20(5): 703-709.
8. McDougall, S. (2006) Reproduction performance and management of dairy cattle. *J. Reprod. Dev.*, 52(1): 185-194.
9. Lucy, M.C. (2001) Reproductive loss in high-producing dairy cattle: Where will it end? *J. Dairy. Sci.*, 84: 1277-1293.
10. Chebel, R.C., Silva, P.R.B., Endres, M.I., Ballou, M.A. and Luchterhand, K.L. (2016) Social stressors and their effects on immunity and health of periparturient dairy cows. *J. Dairy. Sci.*, 99: 1-12.
11. Wildman, E.E., Jones, G.M., Wagner, P.E. and Boman, R.L. (1982) A dairy cow body condition scoring system and its relationship to selected production characteristics. *J. Dairy. Sci.*, 65: 495-501.
12. Ohkawa, H., Ohishi, W., Yagi, K. (1979) Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.*, 95(2): 351-358.
13. Habig, W.H., Pabst, M.J., Jakoby, W.B. (1974) Glutathione S-transferases: The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J. Biol. Chem.*, 249: 7130-7139.

14. Turk, R., Juretić, D., Gereš, D., Svetina, A., Turk, N. and Flegar-Meštrić, Z. (2008) Influence of oxidative stress and metabolic adaptation on PON1 activity and MDA level in transition dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.*, 108: 98-106.
15. Folnožić, I., Turk, R., Duričić, D., Vince, S., Pleadin, J., Flegar-Meštrić, Z., Valpotić, H., Dobranić, T., Gračner, D. and Samardžija, M. (2015) Influence of body condition on serum metabolic indicators of lipid mobilisation and oxidative stress in dairy cows during the transition period. *Reprod. Domest. Anim.*, 50: 910-917.
16. Al-Gubory, K.H., Garrel, C., Delatouche, L., Heyman, Y. and Chavatte-Palmer, P. (2010) Antioxidant adaptive responses of extraembryonic tissues from cloned and non-cloned bovine conceptuses to oxidative stress during early pregnancy. *Reproduction*. 140: 175-181.
17. Bernabucci, U., Ronchi, B., Lacetera, N. and Nardone, A. (2005) Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows. *J. Dairy. Sci.*, 88: 2017-2026.
18. Tanh, T., Amanlou, H., Chamani, M., Ebrahimzad, Y., Salamatdost, R., Maheri, N. and Fathi, M. (2011) Effect of glutamine enhancement on oxidative stress and reproduction in Holstein dairy cows during transition period. *J. Anim. Vet. Adv.*, 10(21): 2838-2845.
19. Celi, P., Merlo, M., Barbato, O. and Gabai, G. (2012) Relationship between oxidative stress and the success of artificial insemination in dairy cows in a pasture-based system. *Vet. J.*, 193: 498-502.
20. Castro, N.A., Pfeifer, L.F.M., Andrade, J.S., Rincón, J.A.A., Cantarelli, P.L.M. and Schneider A. (2018) Effect of serum araoxonase-1 (PON1) activity on follicular development and pregnancy rate in cattle. *Anim. Prod. Sci.*, 188: 130-136.
21. Castillo, C., Hernandez, J., Bravo, A., Lopez-Alonso, M., Pereira, V. and Benedito, J.L. (2005) Oxidative status during late pregnancy and early lactation in dairy cows. *Vet. J.*, 169: 286-292.
22. O'Boyle, N., Corl, C.M., Gandy, J.C. and Sordillo, L.M. (2006) Relationship of body condition score and oxidant stress to tumor necrosis factor expression in dairy cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 113: 297-304.

\*\*\*\*\*