

**RÉSUMÉ** La période de transition se caractérise et notamment par un bilan énergétique négatif (BEN) à savoir que l'énergie dépensée par l'animal pour assurer ses besoins de production et d'entretien est supérieure à celle ingérée. Ce BEN résulte d'une réduction de l'ingestion alimentaire, du déclenchement de la lactation ou encore d'une réaction inflammatoire physiologique ou pathologique. Les facteurs responsables tout comme leurs mécanismes d'effet sont de mieux en mieux identifiés et connus. Leur régulation est indispensable pour assurer une récupération utérine aussi rapide que possible, une croissance folliculaire capable d'assurer l'expulsion d'un ovocyte fécondable et enfin un dialogue optimal entre l'utérus et l'embryon. Le BEN est au carrefour d'influences multiples qui constituent autant d'hypothèses diagnostiques possibles de l'infertilité pouvant déboucher sur leur traitement curatif et préventif. Penser que l'infertilité peut se résoudre au moyen de traitements hormonaux et/ou anti-infectieux serait une erreur. Une approche holistique du problème est indispensable. Elle nous invite plus que jamais à systématiser le recueil et la gestion des multiples données cliniques et zootechniques auxquelles nous avons quotidiennement accès.

# Facteurs de risque et effets sur la reproduction de la vache laitière d'un bilan énergétique négatif

L'ingestion, le déclenchement de la lactation et la réaction inflammatoire sont des éléments clés de la période de transition et du bilan énergétique négatif qui la caractérise. Ces trois groupes de facteurs influencent les périodes d'attente et de reproduction. Leur compréhension facilite la mise en place d'une démarche plus rationnelle pour optimiser la fécondité.

Par **Christian HANZEN**

Professeur honoraire

Département de Gestion Vétérinaire des Ressources Animales, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, B42 Sart Tilman, B - 4000 Liège, Belgique

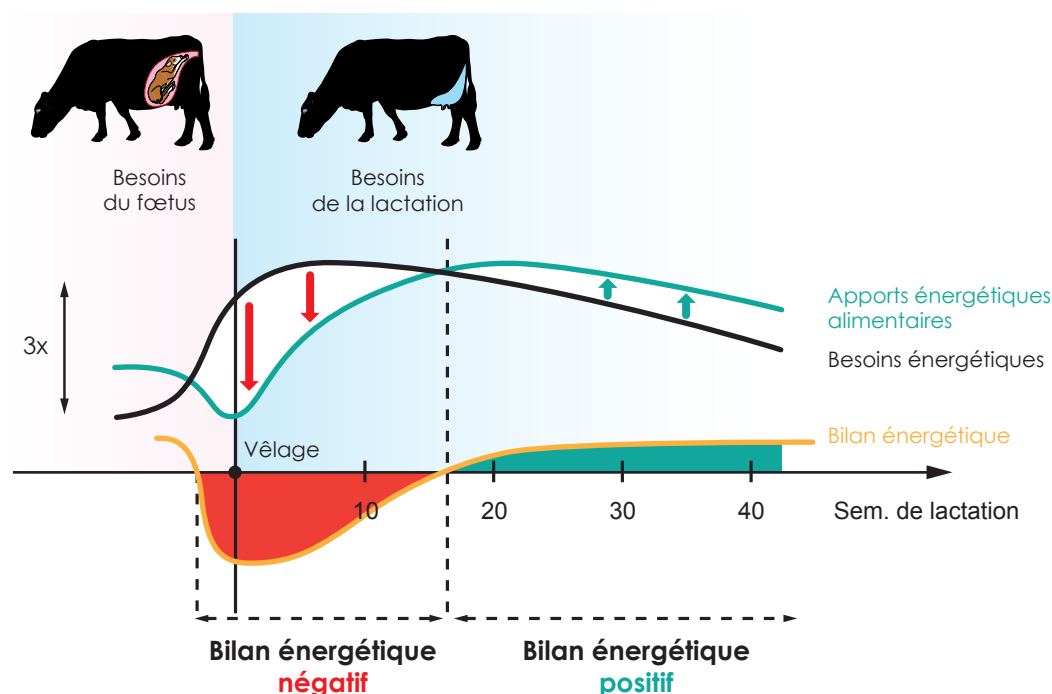
[christian.hanzen@uliege.be](mailto:christian.hanzen@uliege.be)

La majorité (60 à 80 %) des affections utérines (rétention placentaire, métrite, endométrite), ou non (pneumonie, mammite, boiterie, diarrhée) s'observent au cours des trois premières semaines du postpartum, 4 vaches sur 10 en présentant au moins une (Ribeiro et al. 2016). Elles contribuent de manière directe ou indirecte à réduire de 30 % les chances de gestation lors de la 1ère insémination (Ribeiro et al. 2016). Ces affections ont un dénominateur commun à savoir la réaction inflammatoire dont le caractère physiologique ou pathologique dépend de multiples

facteurs, hormonaux, environnementaux, sociaux, nutritionnels et infectieux dont les effets vont s'exercer en période de tarissement mais surtout après le vêlage, à court terme, durant la période de transition mais également à moyen et long terme au cours des périodes d'attente et de reproduction voire à très long terme sur la descendance de l'animal concerné (Carvalho et al. 2017, Carvalho et al. 2020).

Par période de transition, il faut entendre les 3 semaines précédant et les 3 semaines suivant le vêlage (Drackley et al. 1999). Le postpartum peut se définir par la période comprise entre le vêlage et la dernière insémination fécondante ou non. Il se subdivise en période d'attente comprise entre le vêlage et la 1ère insémination et en période de reproduction comprise entre la 1ère insémination et la dernière insémination fécondante ou non, le caractère fécondant ou non d'une insémination requérant un constat précoce et/ou tardif de la gestation.

**Figure 1.**  
Evolution du bilan énergétique chez la vache laitière



Les objectifs de la présente synthèse sont (1) de définir le bilan énergétique, (2) d'en présenter les facteurs de risque et (3) d'en expliquer les conséquences sur la fertilité et la fécondité.

### Définir le bilan énergétique négatif ?

Sensu stricto, le bilan énergétique exprime le rapport entre l'énergie ingérée et celle dépensée. Quand la première est supérieure à la seconde, on parle de bilan énergétique positif. A l'inverse, quand la seconde est supérieure à la première, on parle de bilan énergétique négatif (BEN).

Au moment du tarissement, la vache présente le plus souvent un bilan énergétique positif. Trois semaines avant la parturition, compte tenu des besoins supplémentaires requis par le développement fœtal et la constitution du colostrum (Bell 1995, Dingwell et al. 2001), ce bilan énergétique peut devenir négatif d'autant que, sous l'effet de l'augmentation des œstrogènes et des corticoïdes et de la réduction du volume ruminal disponible, l'ingestion alimentaire diminue de 10 à 30 % (Bell 1995). Cette réduction débute en moyenne dès 3 semaines avant vêlage pour les multipares et 7 à 10 jours avant pour les primipares. Elle atteint sa valeur minimale au vêlage. Cette diminution de l'ingestion alimentaire s'accompagne d'un BEN et d'une augmentation du relargage sanguin d'acides gras non estérifiés (AGNE) sans que pour autant la glycémie soit modifiée (Mezzeti et al. 2020).

Après le vêlage, cette capacité d'ingestion augmente plus lentement que la production laitière et elle atteint sa valeur maximale 10 à 12 semaines après le vêlage (NRC 2001) c'est-à-dire après le pic de lactation. Elle ne permet d'assurer en moyenne que 75 % des besoins requis par la lactation. On estime que les besoins en glucose, acides gras et acides aminés, sont respectivement multipliés par 2.7, 4.5 et 2.0 (Bell 1995). Dans le même temps, le déclenchement de la lactation (lactogénèse) s'accompagne d'un triplement des besoins en énergie nécessaires pour la production de lait. Ces besoins sont estimés à plus de 12 MCal par jour au cours des 3 premières semaines chez une vache produisant 45 kg de lait (Rastani et al. 2001). Cette différence entre les apports et les besoins se traduit par ce que l'on appelle un bilan énergétique négatif (BEN) (Beam et Buttler 1998, Butler 2000). Celui-ci atteint sa valeur maximale 14 jours après le vêlage et dure 70 jours environ (Doepel et al. 2002, Jorristma et al. 2003), mais de grandes variations individuelles peuvent être observées.

### Enoncer les facteurs de risque d'un bilan énergétique négatif

Les facteurs de risque d'un bilan énergétique négatif peuvent être schématiquement répartis en trois groupes (Figure 2). Le premier concerne les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à une réduction de l'ingestion alimentaire. Le second

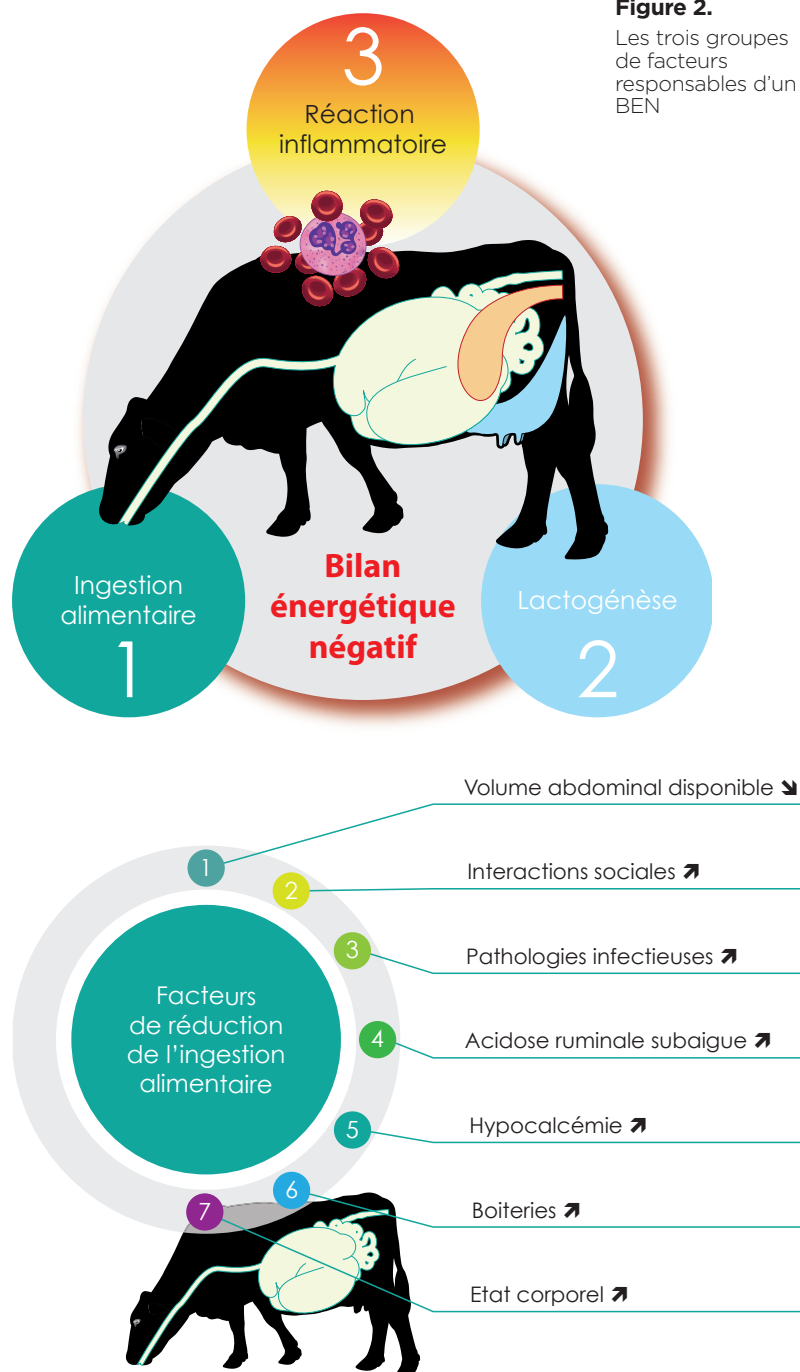
est inhérent à la lactogénèse c'est-à-dire au déclenchement de la lactation. Le troisième relève des mécanismes cellulaires impliqués dans la réaction inflammatoire physiologique, observée par exemple lors de la maturation placentaire et de l'involution utérine ou celle pathologique déclenchée par une infection ou par une altération métabolique excessive.

### L'ingestion alimentaire

Une diminution de l'ingestion alimentaire constitue, bien davantage encore que l'augmentation de la production laitière, un facteur de risque d'un BEN. Les facteurs impliqués concernent aussi bien la période pre que post-partum (Figure 3). Citons (1) la réduction du volume abdominal disponible, conséquence du développement fœtal, (2) les interactions sociales augmentées suite à l'introduction d'animaux dans de nouveaux lots de tarissement ou de lactation (Von Keyserlingk et al. 2008, Sartin et al. 2010), (3) les atteintes infectieuses s'accompagnant de symptômes généraux telles la métrite ou encore la mammite clinique, (4) la réduction de la motricité du rumen, (5) les boiteries, conséquence possible également d'une acidose ruminale subaiguë (*Sub Acute Rumenal Acidosis*, SARA) (Horst et al. 1997), ou encore (6) un excès d'état corporel en fin de gestation, ces vaches grasses présentant des niveaux élevés de leptine expliquant la baisse d'appétit. Lors de mobilisation massive des réserves graisseuses, ce sont les niveaux élevés d'AGNE plasmatiques qui auront un effet négatif direct sur l'ingestion (Allen et al. 2009, Kuhla et al. 2016).

### Le déclenchement de la lactation

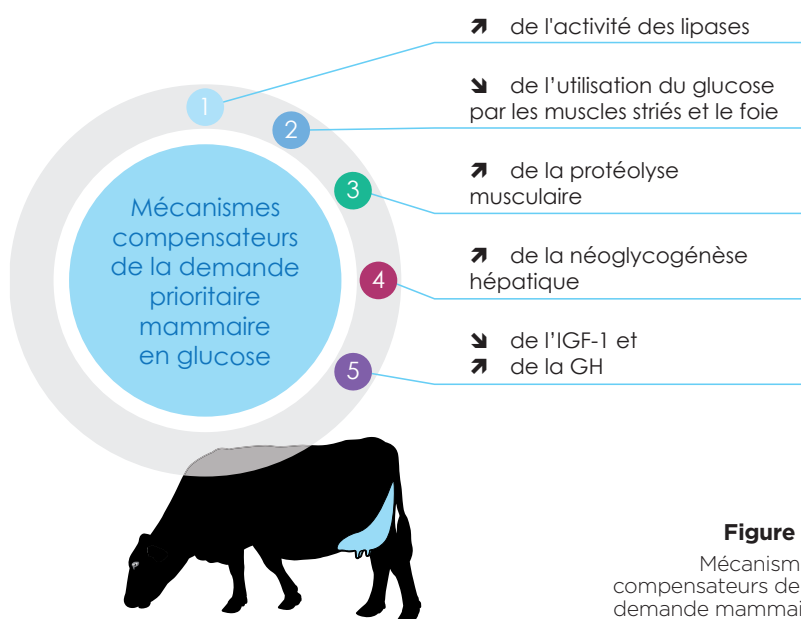
Les besoins nécessaires à la lactation (lactogénèse) entraînent des besoins journaliers en glucose 3 à 5 fois supérieurs à ceux requis par les besoins d'entretien (700g). Au pic de lactation, on estime que la vache mobilise 2,7 kg de glucose par jour pour produire 40 kg de lait (Bickerstaffe et al. 1974). Chez les ruminants, cet apport de glucose est bien moins assuré par l'alimentation (2 à 18 %) que par la néoglucogénèse hépatique (60 à 90 %). L'acide propionique, un acide gras volatil induit surtout par la dégradation ruminale de concentrés, est le principal précurseur du glucose. Il ne sera cependant bien absorbé que si les papilles du rumen ont une taille suffisante. On comprend ainsi l'importance de la qualité de la ration distribuée avant et après le vêlage pour un développement papillaire précoce.



**Figure 2.**  
Les trois groupes de facteurs responsables d'un BEN

**Figure 3.**  
Facteurs de risque d'une réduction de l'ingestion alimentaire en période de transition chez la vache laitière

Le déclenchement de la lactation s'accompagne de modifications hormonales (augmentation de la GH, baisses de l'insuline et de l'IGF1) qui vont permettre d'épargner le glucose produit par le foie pour les synthèses mammaires et d'orienter le métabolisme des tissus périphériques à l'utilisation des acides gras (ou des corps cétoniques) comme principale source d'énergie. Seuls les mécanismes de défense cellulaire entreront en compétition avec la mamelle pour la disponibilité en glucose. Cette hypoinsulinémie peut se trouver



**Figure 4.**

Mécanismes compensateurs de la demande mammaire prioritaire en glucose

renforcée par un état d'insulino-résistance (IR) c'est-à-dire d'une diminution de la sensibilité des tissus à l'action de l'insuline. Cette IR est proportionnelle à la production laitière (Chagas et al. 2009), est favorisée par la leptine (Ingvarsen et Boisclair 2001) et dépend de l'effet notamment de cytokines (De Koster et al. 2018), qui constituent un des éléments clés de la réaction inflammatoire.

Les mécanismes de cette redistribution énergétique comprennent (1) une diminution de l'utilisation du glucose par les muscles striés, (2) une augmentation de la protéolyse musculaire et donc des acides aminés utilisés pour la néoglycogénèse et dont le rôle dans les mécanismes de défense immunitaire est réel (Coleman et al. 2020), (3) une augmentation de la néoglycogénèse hépatique, (4) une diminution de l'insulin growth factor (IGF-1) ce qui va contribuer à diminuer la sensibilité des tissus à l'insuline (Lucy 2000) et enfin (5) une augmentation de l'activité des lipases qui vont stimuler la formation des acides gras non estérifiés (AGNE ou NEFA : Non Esterified Fatty Acids) à partir des triglycérides stockés dans les adipocytes (Figure 4). On estime que 35 et 45% des vaches présentent une augmentation supérieure au seuil critique de leurs concentrations en AGNE (> 0.3 mmol/l avant vêlage) et en BHB ( $\geq$  1.2 mmol/l après vêlage), signes d'une lipomobilisation excessive (McArt et al. 2013, Raboisson et al. 2014).

Cette augmentation de l'activité des lipases résulte donc tout à la fois d'une hypoinsulinémie, d'une augmentation sanguine de l'hormone de croissance, des catécholamines et

des glucocorticoïdes (Bauman et Currie 1980, Ingvarsen 2006) mais également des effets de l'état inflammatoire. Cet état inflammatoire s'accompagne en effet d'une synthèse accrue de cytokines et des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (APPs telles l'haptoglobine ou la serum amyloïde A [SAA]) (Contreras et Sordillo 2011) et d'une diminution de la synthèse de l'albumine, une autre APP qui a des effets anti-inflammatoires (Bertoni et al. 2008). Cet état inflammatoire peut également être aggravé par un stress oxydatif trop marqué (Bernabucci et al., 2005), conséquence d'une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS : Reactive Oxygen Species ou radicaux oxydants). Ces ROS sont des produits normaux du métabolisme énergétique cellulaire ou de l'activité phagocytaire des leucocytes. Quand leur production dépasse les capacités anti-oxydantes du tissu ou de l'organisme, on parle de stress oxydatif dont la résultante est la libération de substances oxydantes connues pour avoir un effet cytotoxique sur les cellules (Valacchi et al. 2018).

La captation hépatique des AGNE est proportionnelle à leur teneur sanguine. Dans le foie, ces acides gras seront transformés en acétyl coenzyme A qui peut faire l'objet de plusieurs voies métaboliques :

- lors de disponibilité suffisante en acide propionique (C3), il pourra rentrer dans le cycle de Krebs et fournir de l'énergie ;
- il pourra également subir une oxydation et être transformé en corps cétoniques (acétone, aceto-acétate et betahydroxybutyrate ou BHB) ;
- sous forme d'acides gras, il pourra être ré-exporter sous forme de VLDL (very low density lipoprotein) vers les tissus périphériques ; cependant, le foie des bovins présente des capacités réduites de synthèse de ces VLDL ;
- enfin, lors d'apports trop massifs en AG, il sera stocké dans le foie sous forme de triglycérides et contribuer alors à la création d'un état de stéatose.

L'apparition de cette stéatose (augmentation des triglycérides hépatiques [ $>$  40 mg/g]) empêchera une néoglycogénèse optimale et par conséquent augmentera le risque de cétose. Les teneurs sanguines élevées en AGNE ou BHB altèrent directement la fonction des neutrophiles et des monocytes (Zerbe et al. 2000). Un score corporel excessif ( $>$ 4) ou insuffisant ( $\leq$ 2,5) au moment du vêlage se traduit par une altération de l'immunité (Mulligan et Doherty 2008).

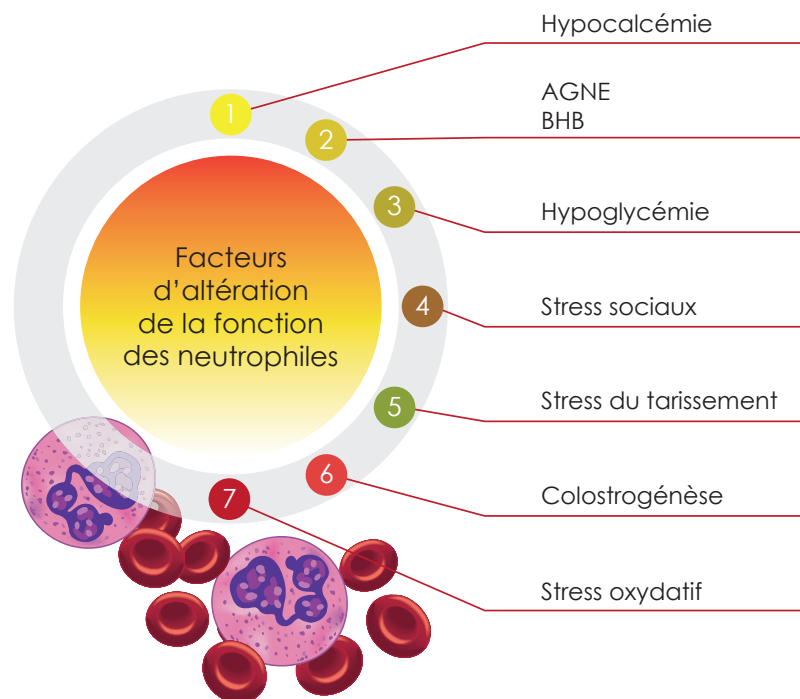
Une libération excessive d'AGNE a un effet anorexigène ce qui diminue l'ingestion alimentaire et renforce le BEN (Allen et al. 2009).

Trois causes d'élévation des corps cétoniques dans le sang peuvent être distinguées, la première apparaît 3 à 4 semaines après le vêlage voire avant le vêlage chez des vaches grasses en fin de gestation, la seconde résulte d'une réduction drastique de l'ingestion alors même que la production laitière est élevée. Mais attention, la présence de corps cétoniques en quantité élevée n'est pas toujours le signe d'une dysfonction métabolique : elle peut faire suite à la consommation d'ensilages de faible qualité dont la fermentation entraîne une augmentation de la production ruminale d'acide butyrique (C4) précurseur de BHB (Roche et al. 2018).

### La réaction inflammatoire

Par inflammation, il faut entendre l'ensemble des mécanismes de l'immunité innée et adaptative, faisant suite à des dysfonctions ou à des lésions tissulaires ou encore à des infections, qui visent à restaurer un état d'homéostasie, c'est-à-dire la capacité d'un système à maintenir l'équilibre de son milieu intérieur, quelles que soient les contraintes externes (Medzhitov 2008).

Divers facteurs sont de nature à induire une réaction inflammatoire. L'expulsion du placenta implique une phase préalable de maturation placentaire qui mobilise notamment les neutrophiles. Au cours du mois suivant le vêlage, l'utérus est le siège de profonds remaniements histologiques et anatomiques, ses dimensions régressent, son endothélium caronculaire et intercaronculaire dégénère et se régénère (Gier et Marion 1968, Wagner et Hansel 1969) : c'est la phase d'involution utérine. Après le vêlage, la contamination de l'utérus doit être considérée comme normale (Sheldon et al. 2006). Une infection utérine résultera d'un état de déséquilibre entre les systèmes de défense immunitaire et les facteurs de risque qu'ils soient prédisposants (lésions relevant de dystocies, mortalité néonatale, gémellité, induction de la parturition, rétention placentaire, BEN, hypocalcémie, dépression immunitaire) ou déterminants (les germes) (Goff et Horst 1997, Aleri et al. 2016, Esposito et al. 2014, Trevisi et Minuti 2018, Mezzeti et al. 2020, Drackley et Cardoso 2014). La présence de spermatozoïdes ou d'un embryon dans le système génital mais aussi l'ovulation, le développement lutéal, la lutéolyse s'accompagnent d'une réaction inflammatoire qualifiée de physiologique (Chastant 2020a, 2020b).

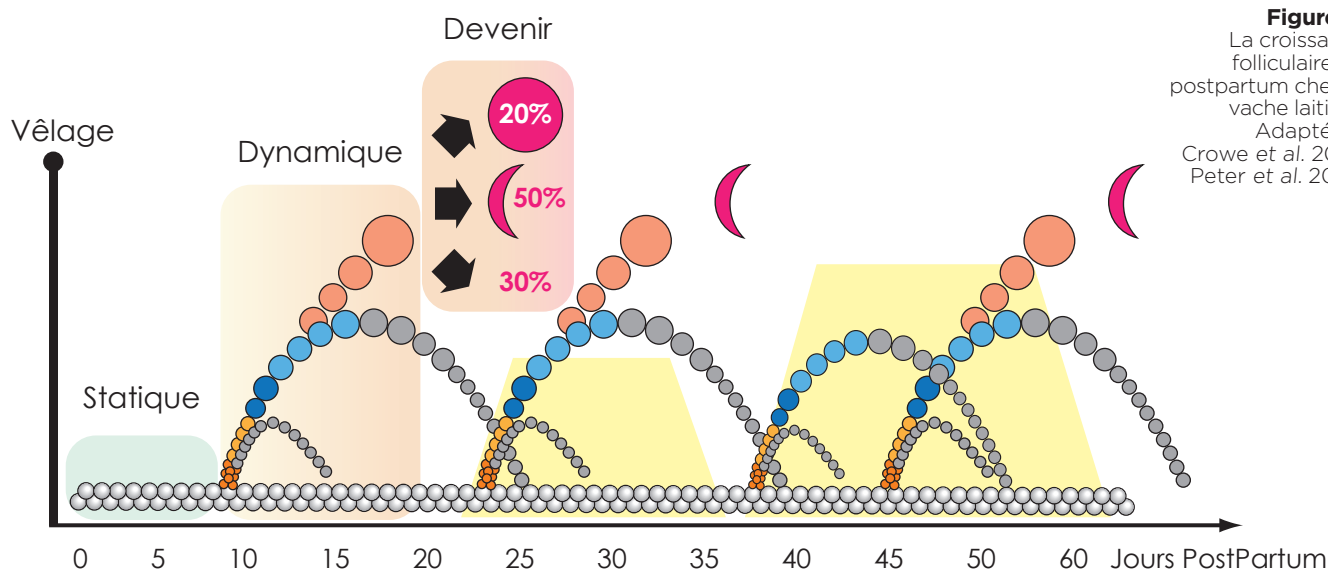


Au cours de la période de transition, la vache est soumise à de multiples changements physiologiques et métaboliques qui, selon leur nature, vont, d'une part, induire une réaction inflammatoire ou vont, d'autre part, réduire ses capacités de défense immunitaire. Les effets de ces changements s'exercent tout à la fois sur les acteurs cellulaires de l'inflammation que sont principalement les neutrophiles (Figure 5) et sur ses acteurs chimiques à savoir principalement les cytokines.

Il est essentiel également de préciser que les divers aspects de la réaction inflammatoire impliquent de multiples réactions métaboliques qui sont de grandes consommatrices d'énergie (Habel et Sundrum 2020). A ce titre, une réaction inflammatoire renforce le BEN qui, à l'inverse, compte tenu des métabolites générés (AGNE, BHB, espèces réactives de l'O<sub>2</sub>...), peut amplifier cette réaction inflammatoire. Les sources d'énergie nécessaires à la réaction inflammatoire sont de nature diverse, la glutamine, le glucose, les BHB et les AGNE en sont les principales. De manière synthétique, on se limitera à mentionner que la glutamine et le glucose favorisent la réaction inflammatoire en contribuant à la production de cytokines, en favorisant la phagocytose, le stress oxydatif, la chimiotaxie, la multiplication et la différenciation des neutrophiles. Or, la concentration de la glutamine diminue compte tenu de son utilisation dans la néoglucogénèse pour la synthèse du lait et la multiplication cellulaire,

**Figure 5.** Facteurs de risque d'une altération de la fonction des neutrophiles





**Figure 6.**  
La croissance folliculaire du postpartum chez la vache laitière.  
Adapté de Crowe et al. 2014, Peter et al. 2009

mammaire notamment (Doepel et al. 2006) et celle du glucose est largement orientée vers la production de lactose. On estime en effet qu'une réaction inflammatoire induite par l'injection de 1,5 µg/kg de LPS consomme au cours des 12 heures suivantes plus d'un kg de glucose pour un animal de 700 kg (Kvidera et al. 2017). A l'inverse, le BHB et les AGNE ont davantage d'effets inhibiteurs sur la chémotaxie, le stress oxydatif, la multiplication des neutrophiles, la synthèse des IgM, la production de cytokines, la phagocytose, la diapédèse et la présentation des antigènes (Ingvarstsen et Moyes 2013, Bradford et Swartz 2020).

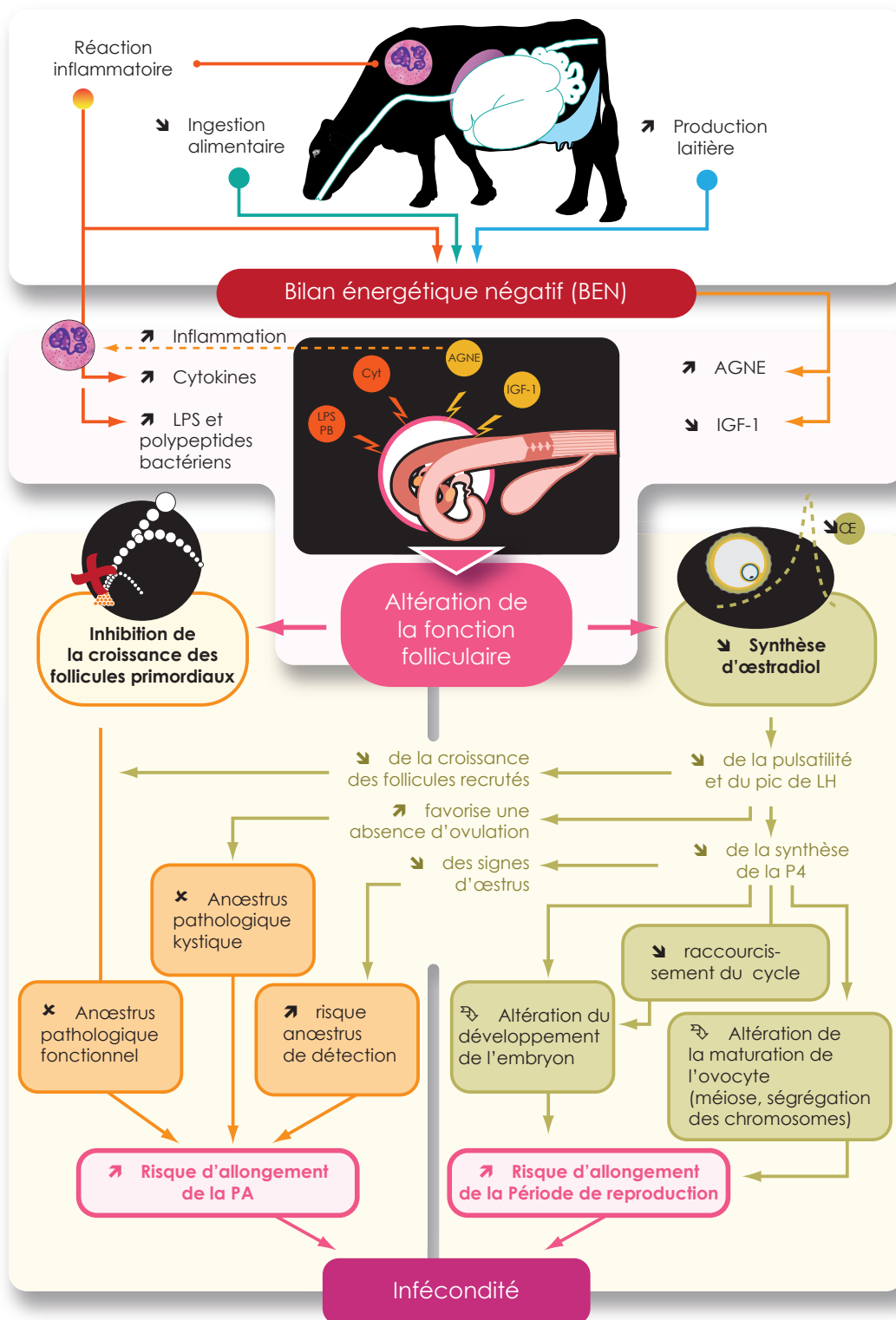
Un apport en anti-oxydants est de nature à réduire l'effet négatif potentiel que peuvent avoir les radicaux oxydants sur la fonction des neutrophiles (Leblanc 2020).

L'hypocalcémie se traduit chez la vache par une concentration de Ca dans le sang inférieure selon les études à 2.0, 2.1, 2.2 voire 2.5 mmol/l au cours des 3 premiers jours suivant le vêlage (Chapinal et al. 2012, Goff 2008, Martinez et al. 2012, Rodríguez et al., 2017; Venjakob et al., 2018). La présence ou non de signes cliniques permet de distinguer l'hypocalcémie clinique et subclinique. Elle se traduit par une augmentation de la cortisolémie, inversement proportionnelle à la calcémie (Horst et Jorgensen 1982). Elle s'accompagne d'une réduction de l'activité des neutrophiles (Martinez et al. 2014) et donc de la maturation placentaire. Elle diminue également les contractions des fibres musculaires lisses et ne facilite donc pas l'expulsion du placenta (Goff et Horst 1997). Elle résulte d'une mobilisation trop tardive des réserves calciques en lien avec soit un rapport

calcitonine/parathormone trop élevé, soit d'une sensibilité diminuée des tissus cibles (os, rein) à la parathormone. Dans ce contexte, l'apport en magnésium et le contrôle du BACA (Bilan Alimentaire Anion Cation) constituent des mesures indispensables pour prévenir l'hypocalcémie (Roche et al. 2018). Deux tiers des métrites seraient imputables à une calcémie < 2.15 mmol/l au cours des 3 premiers jours du postpartum (Martinez et al. 2012). La calcémie des 4 premiers jours du post-partum serait bien plus prédictive d'une infection utérine que celle relevée au cours des 24 premières heures (McArt et Neves 2020).

La période sèche est également source de divers stress sociaux (Von Keyserlingk et al. 2008) : les vaches se retrouvent dans un autre groupe, le nombre de places pour l'alimentation peut ne pas être suffisant, la hiérarchie au sein du groupe se trouve modifiée (Huzzey et al. 2006). Il en résulte une synthèse accrue notamment des glucocorticoïdes et des catécholamines, qui vont réduire les fonctions (chemotaxie, adhésion, phagocytose, flambée oxydative) des neutrophiles et des macrophages. Ces effets sont également accentués par la synthèse accrue d'AGNE lors de BEN. On observe de plus une augmentation de la concentration des protéines aiguës de l'inflammation aux effets pro-inflammatoires (haptoglobine APPs) et des dérivés azotés (nitrate et nitrite) connus pour induire un stress oxydatif. L'importance de ces diverses modifications semble positivement corrélée avec le niveau de la production laitière au moment du tarissement (Mezzeti et al. 2020).

La colostrogenèse va assurer un transfert massif d'IgG et d'autres protéines du sang vers



**Figure 7.** Conséquences d'un bilan énergétique négatif sur la reproduction

le colostrum et y multiplier par 5 à 10 leur concentration (Larson et Fox 1992). A l'inverse, leurs concentrations plasmatiques diminuent ce qui contribue à réduire l'immuno-compétence (Herr et al. 2011). La lactogénèse se caractérise par la mobilisation importante de minéraux dont le calcium et de nutriments

sous l'effet des glucocorticoïdes, de la GH et de l'IGF1 (Tucker 2000). Elle s'accompagne d'une réduction de l'activité des neutrophiles (Kimura et al. 1999). A contrario, la prolactine stimule l'immunité (Freeman et Kanyicskaa 2000). En peripartum, l'hypocalcémie est de règle compte tenu des besoins requis par le

foetus (12g/j) la synthèse du colostrum (2,3g/l) et du lait (30g/j) (Andrews et al. 2008).

Le risque d'acidose subaiguë du rumen dépend de la quantité d'acides gras volatiles produits par le rumen et de leur vitesse d'absorption par la paroi du rumen (Lessire et Rollin 2013). Les hydrates de carbone liés aux parois cellulaires sont métabolisés relativement lentement par la flore cellulolytique du rumen, en acide acétique et butyrique. Ceux apportés sous forme d'amidon par les céréales sont métabolisés beaucoup plus rapidement par la flore amylolytique en acide propionique. Leur augmentation dans la ration via les concentrés au détriment des fourrages a pour conséquence une production rapide d'AGV et donc une augmentation du risque d'acidose. Par ailleurs, la capacité de résorption des AGV par le rumen est proportionnelle au nombre et à la longueur des papilles du rumen. Un régime riche en fibres et pauvre en énergie, tel que le plus souvent distribué en début de période sèche, provoque une diminution drastique du nombre et de la taille des papilles du rumen (perte de 50 % au cours de la période sèche) et par conséquent une diminution de la surface d'absorption de l'organe. Le développement optimal des papilles ruminales met plusieurs semaines (4 à 6) après la parturition (Mashek et Beede 2001). Une acidose subaiguë du rumen s'accompagne d'une inflammation de la paroi du rumen ainsi que de la libération accrue de lipopolysaccharides (LPS). Ces phénomènes favorisent l'apparition d'endotoxémie induisant un état inflammatoire systémique chronique, ce qui contribue à détériorer la fonction immunitaire et à détourner les capacités métaboliques hépatiques (le foie jouant un rôle majeur dans l'élimination des LPS) (Plaizier et al. 2012).

### Comprendre les conséquences d'un BEN

Le consensus est général. Un BEN se traduit par une augmentation du risque d'anoestrus et donc de la période d'attente, par une diminution de la qualité de l'ovocyte et donc par de l'infertilité. L'obtention aussi rapide que possible d'une gestation ne sera atteinte que moyennant le contrôle de trois conditions prioritaires au demeurant fort liées. La première est que l'utérus puisse récupérer des états histologique, anatomique, bactériologique et inflammatoire compatibles avec une nouvelle gestation. On sait combien cette première condition implique le contrôle de la réaction

inflammatoire. La seconde condition implique que la vache présente une croissance folliculaire régulière se terminant par l'expulsion d'un ovocyte fécondable à la suite d'un œstrus aussi manifeste que possible (Sheldon et al. 2019). Cette seconde condition ne sera remplie que si la séquence hormonale qu'elle implique se déroule de manière optimale. Le dénominateur commun à ces deux conditions est l'obtention d'un bilan énergétique négatif aussi modéré et réduit dans le temps que possible puisqu'il va conditionner la qualité d'un ovocyte qui ne sera « opérationnel » qu'une quarantaine de jours plus tard. La troisième condition implique la maîtrise des facteurs qui vont contrôler la fécondation et assurer un « dialogue » aussi optimal que possible entre l'utérus et l'embryon au cours des premières étapes du développement embryonnaire, dialogue au centre duquel on va retrouver la progestérone et la trophoblastine (Lonergan 2011, Spencer et al. 2016, Walker et al. 2012, Roche et al. 2018).

### Reprise de la croissance folliculaire en postpartum

La reprise d'une croissance folliculaire après le vêlage se fait en trois phases (**Figure 6**) (Crowe et al. 2014, Peter et al. 2009). La première est dite statique. L'ovaire durant une semaine chez la vache laitière et deux semaines chez la vache allaitante ne présente que des petits follicules (<4 mm). Progressivement et suite à la diminution de la concentration en œstrogènes, on assiste à une reprise de la pulsativité de la FSH. On entre alors dans une phase dynamique qui va aboutir au développement d'un follicule dominant. Sa croissance et son ovulation 3 semaines environ après le vêlage impliquent une synthèse optimale de la LH. Suite à cette première ovulation, on assiste à un développement lutéal. Cette ovulation ne s'observe chez la vache laitière que dans environ 50 % des cas. Dans 20 % des cas, le follicule se transforme en un kyste et, dans 30 % des cas, ce follicule s'atrophie et il s'en suit une nouvelle vague de croissance folliculaire. Le développement lutéal présente deux caractéristiques. La durée de ce premier corps jaune est plus courte et sa synthèse de progestérone plus faible. Le second cycle qui lui fait suite est de durée normale et la synthèse de progestérone optimale. Cela contribue à optimiser les chances de fécondation et de développement embryonnaire après l'insémination. L'altération de ce processus se tra-



duit par divers types d'anoestrus du postpartum qualifiés ou non de pathologiques selon qu'ils sont détectés ou non après le 50ème jour du postpartum.

### Effets d'un BEN et de la réaction inflammatoire sur la reproduction

Un bilan énergétique négatif se traduit entre autres par une hypoglycémie accompagnée d'une diminution de la concentration d'insuline et indirectement d'insulin growth factor (IGF-1) et dans un second temps d'une libération accrue d'AGNE (Figure 7). L'IGF-1 est essentiellement d'origine hépatique mais il est également synthétisé par l'hypothalamus, les ovaires, l'utérus et l'embryon. La diminution de sa concentration contribue à inhiber l'émergence d'une vague de croissance folliculaire, à entraver la croissance d'un follicule et donc la synthèse d'oestradiol. Il en résulte une moindre synthèse de la LH ce qui augmente le risque d'une absence d'ovulation et d'une synthèse moindre de la progestérone (Lucy et al. 1992, Roche et al. 2011). Ainsi, s'expliquent les effets négatifs d'un manque d'IGF-1 sur la fonction ovarienne et à moyen terme sur le développement de l'embryon (Ribeiro et al. 2014). L'augmentation de la concentration sanguine en AGNE se traduit par une augmentation de leur concentration dans le follicule ce qui altère la fonction stéroïdogénique des cellules de la granuleuse et la maturation de l'ovocyte (Santos et al. 2016).

Normalement, une fois atteint le diamètre de 9 à 10 mm (stade de la déviation), le follicule poursuit sa croissance sous l'effet de la libération pulsatile de la LH. En l'absence de LH, cette croissance s'arrête, le follicule s'atrophie et une autre vague folliculaire apparaît. En l'absence d'ovulation, le risque d'anoestrus fonctionnel augmente. Il va contribuer à allonger la période d'attente. Un pic insuffisant de LH lors de la croissance terminale du follicule augmente le risque d'anovulation et donc d'anoestrus kystique. Il entraîne également une synthèse moindre de progestérone ce qui lors du prooestrus suivant va s'accompagner d'une augmentation de la pulsativité de la LH, ce qui se traduira par une croissance plus rapide du follicule en phase terminale et réduira la qualité de l'ovocyte (Wiltbank et al. 2014) et augmentera par conséquent le risque de mortalité embryonnaire. Ce manque de progestérone contribue également à réduire les manifestations oestralles faisant suite à cette croissance

folliculaire. De plus, une synthèse moindre de progestérone peut également se traduire par un raccourcissement de la phase lutéale subséquente (Cerri et al. 2011) du fait de l'apparition plus rapide de récepteurs endométriaux à l'ocytocine et donc du déclenchement de la lutéolyse (McCracken et al. 1999). Diverses observations ont démontré les effets des infections utérines non seulement sur la croissance folliculaire mais également sur la qualité de l'ovocyte (Figure 7). Ainsi, le premier follicule dominant apparaît plus souvent sur l'ovaire contralatéral à la corne gestante (Kamimura et al. 1993, Sheldon et Dobson 2000). En cas de métrite, la croissance du premier follicule dominant est plus lente, s'accompagne d'une concentration plus faible en oestradiol, se termine moins souvent par une ovulation (Sheldon et al. 2002) et s'accompagne d'une synthèse moindre de progestérone par le premier corps jaune (Williams et al. 2007). L'endométrite subclinique ne modifierait pas la croissance folliculaire mais réduit la synthèse d'oestradiol (Green et al. 2011).

L'augmentation de diamètre des veines utérines au cours de la gestation contribue vraisemblablement au passage de molécules d'origine bactérienne comme par exemple le lipopolysaccharide (LPS) d'*E. coli* vers l'ovaire. En effet, la concentration en LPS des follicules ovariens est proportionnelle à la gravité de l'infection utérine (Herath et al. 2007). La concentration en LPS est également plus élevée en l'absence d'ovulation (Cheong et al. 2017).

L'ovocyte est dans l'ovaire relativement protégé par le follicule et la membrane pellucide, aucun leucocyte n'ayant été observé dans le follicule (Bromfield et Sheldon 2011). Cependant, les cellules de la granuleuse disposent de récepteurs qui vont capter les LPS et autres lipopeptides bactériens et induire ainsi la synthèse de cytokines. Les uns et les autres sont responsables d'une réduction de la synthèse d'oestradiol et de la prolifération des cellules de la granuleuse (Herath et al. 2007, Price et al. 2013). Il en résulte une augmentation du risque d'anovulation. Ils sont également capables de réduire la réserve de follicules primordiaux (Bromfield et Sheldon 2013). Par ailleurs, le LPS est capable d'altérer la maturation ovocytaire et d'induire l'activation prématurée de l'expansion du cumulus qui risque de ne pas être synchronisée de l'ovulation (Sheldon et al. 2014). Il peut en résulter de l'infertilité. Il est intéressant de

noter que les effets d'une infection sur l'ovocyte peuvent s'exercer au moment où elle se manifeste et se traduire par de l'infertilité plusieurs semaines plus tard alors même que la guérison clinique a été obtenue (Britt 1992). Cette altération précoce de la compétence ovocytaire, c'est-à-dire de cette capacité de l'ovocyte à poursuivre sa méiose et à être fécondé (Albertini 2018), va se traduire par une augmentation du risque d'absence de fécondation et de mortalité embryonnaire et donc d'infertilité.

Ces actions locales sur l'ovaire et l'ovocyte se complètent d'une action possible du LPS et des cytokines sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ils sont susceptibles d'altérer une libération optimale de la LH et donc empêcher une ovulation (Peter et al. 1989). A contrario, la FSH ne serait pas touchée et les vagues de croissance folliculaire ne seraient pas modifiées en cas d'infection (Sheldon et al. 2002). On rappellera que la progestérone est immunosuppressive à la différence de l'oestradiol (Lewis 2003).

## Conclusion

Il serait vain de croire que la réduction de la fertilité observée en élevage laitier depuis plusieurs dizaines d'années (Dobson et al.

2007) résulte de la seule augmentation de la production laitière. L'infertilité n'est pas une fatalité (Patton et al. 2007, Lopez-Gatius et al. 2006, Santos et al. 2009).

L'infertilité n'est que finalement la conséquence d'un long processus entamé avant le vêlage et au centre duquel se trouve un bilan énergétique négatif. Celui-ci est au carrefour d'influences multiples qui constituent autant d'hypothèses diagnostiques possibles pouvant déboucher sur leur traitement curatif et préventif. Penser que l'infertilité peut se résoudre au moyen de traitements hormonaux et/ou anti-infectieux serait une erreur. La présente synthèse vous a, nous l'espérons, fait prendre conscience de l'impérieuse nécessité d'adopter une vue plus holistique du problème. Une première étape sera d'objectiver le bilan énergétique et d'en apprécier l'intensité, une deuxième étape sera d'identifier, parmi l'inventaire des divers facteurs de risque, ceux spécifiquement présents dans l'élevage et une troisième étape visera à analyser de façon précise leur impact pour hiérarchiser la priorité de leur correction.

L'augmentation de la taille des exploitations nous invite plus que jamais à systématiser le recueil et la gestion des multiples données cliniques et zootechniques auxquelles nous avons quotidiennement accès.

## BIBLIOGRAPHIE

La liste complète des références bibliographiques est disponible sur le site Internet de la SNGTV, rubrique «Bulletin des GTV», onglet «Les Bulletins»/«N°103 septembre 2021» (<https://www2.sngtv.org/bulletin/bulletin-n103/>) ou auprès de l'auteur : christian.hanzen@uliege.be

## POUR EN SAVOIR PLUS

- 1 - BRADFORD BJ, SWARTZ TH. Review: Following the smoke signals: inflammatory signaling in metabolic homeostasis and homeorhesis in dairy cattle. *Animal*.2020;14:S1:s144-s154.
- 2 - CHASTANT S. L'inflammation, amie ou ennemie de la reproduction des bovins. Partie 1. Processus physiologique. *Le Point Vétérinaire*.2020;411:91-96.
- 3 - CHASTANT S. L'inflammation, amie ou ennemie de la reproduction des bovins. Partie 2. Processus pathologique. *Le Point Vétérinaire*.2020;411:84-88.
- 4 - CHEONG SH, SA FILHO OG, ABSALON-MEDINA VA, SCHNEIDER A, BUTLER WR, GILBERT RO. Uterine and systemic inflammation influences ovarian follicular function in postpartum dairy cows. *PLOS ONE*. 2017;12:e0177356.
- 5 - CROWE MA, DISKIN MG, WILLIAMS EJ. Parturition to resumption of ovarian cyclicity: comparative aspects of beef and dairy cows. *Animal*.2014;8:s1:40-53.
- 6 - LEBLANC SJ. Review: Relationships between metabolism and neutrophil function in dairy cows in the peripartum period. *Animal*.2020;14:S1:s44-s54.
- 7 - LESSIRE F, ROLLIN F. L'acidose subaigüe du rumen : une pathologie encore méconnue. *Ann. Méd. Vét.*2013;157:82-98.
- 8 - MC ART JAA, NEVES RC. Association of transient, persistent, or delayed subclinical hypocalcemia with early lactation disease, removal, and milk yield in Holstein cows. *J.Dairy Sci.*2020;103:690-701.
- 9 - MULLIGAN FJ, DOHERTY ML. Production diseases of the transition cow. *Vet. J.* 2008;176:3-9.
- 10 - PETER AT, VOS PLAM, AMBROSE DM. Postpartum anestrus in dairy cattle. *Theriogenology*.2009; 71:1333-1342.
- 11 - ROCHE JR, BURKE CR, CROOKENDEN MA, HEISER A, LOOR JL, MEIER S, MITCHELL MD, PHYN CVC, TURNER SA. Fertility and the transition dairy cow. *Reproduction, Fertility and Development*.2018; 30:85-100.
- 12 - SANTOS JE, BISINOTTO RS, RIBEIRO ES. Mechanisms underlying reduced fertility in anovular dairy cows. *Theriogenology*.2016;86:254-262.
- 13 - SHELDON IM, CRONIN JG, BROMFIELD JJ. Tolerance and innate immunity shape the development of postpartum uterine disease and the impact of endometritis in dairy cattle. *Annual Review of Animal Biosciences*.2019;7:1-25.
- 14 - TREVISI E, MINUTI A. Assessment of the innate immune response in the periparturient cow. *Research in Veterinary Science*. 2018;116:47-54.