

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR



ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES



Mémoire de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de docteur vétérinaire

THEME :

HYPOCALCEMIE CHEZ LA VACHE LAITIERE

Présenté par :

BOULENOUAR Boumediene

BOULARACHE Nacer eddine

Encadre par:

Dr. ADNANE Mounir

Année universitaire : 2018 – 2019

Remerciements

Je remercie ALLAH qui m'aide et me donne la patience, la volonté, le courage et la santé durant ces

Longues années d'étude.

J'exprime également ma gratitude à mon encadreur Dr. ADNANE Mounir de m'avoir proposé ce

Sujet de recherche, s'est toujours montrer à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Et en fin j'adresse mes sincères remerciements à mes

Parents, mes frères, et à toutes mes amies.

Dédicace

Je dédie ce travaille a ma très chère maman

Rien n'aurait été possible sans vous

Avec tous mon amour

A mes frères

Et Tout simplement merci

Pour votre gentillesse et vos conseils

A tous ma famille

A toutes mes chères amies:

**BOULARACHE Nacreddine , MAMMRI El-aid , DAHMANI
Mohamed,SAOU Mustapha,BOULAKHRAS Moulod.**

BOULENOUAR Boumediene

Dédicace

Je dédie ce Mémoire ...

A vous mes parents

Rien n'aurait été possible sans vous

Avec tous mon amour

Aux personnes qui m'ont énormément aidée et Pour leur soutien morale et leurs sacrifices le long de ma formation; Mes très chers frères

A celles qui m'ont toujours aidée, écoutée, soutenue et encouragée tout au long de mon parcours; celles qui ont toujours été présentes pour moi

À ceux qui ont plus particulièrement assuré le soutien affectif de ce travail: ma famille BOULARACHE

BOULARACHE Nacereddine

Sommaire

Remerciement

Dédicaces

Sommaire

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Introduction..... 1

CHAPITRE I: Rappel Physiologique sur le métabolisme du calcium chez les bovins 2

1.1 Le métabolisme du calcium chez les bovins :3

1.1.1 L'importance et les rôles du calcium :3

1.1.2 Sources et absorption du calcium :4

1.1.2.1 L'apport de calcium via l'alimentation :4

1.1.2.2 Recommandations nutritionnelles :6

1.1.2.3 Absorption et excrétion du calcium.....7

1.1.2.3.1 Mécanismes de l'absorption digestive du calcium :7

1.1.2.3.2 Réabsorption rénale du calcium :8

1.1.2.3.3 L'excrétion du calcium :9

1.1.3 Régulation du métabolisme du calcium :9

1.1.3.1 La parathormone :9

1.1.3.2 Le calcitriol ou 1,25-dihydroxyvitamine D :11

1.1.3.3 La calcitonine :12

1.1.3.4 Délai de mise en place de ces mécanismes :13

1.2 L'hypocalcémie chez la vache laitière :13

Chapitre II : Epidémiologie et mise en place de l'hypocalcémie subclinique17

1.2.2 L'hypocalcémie clinique chez la vache laitière ou fièvre de lait18

1.2.2.1 Définition et épidémiologie :18

1.2.2.2 Physiopathogénie :18

1.2.2.2.1 Etiologie :18

1.2.2.2.2 Signes cliniques et évolution :19

1.2.2.3 Diagnostic :	19
1.2.2.3.1 Diagnostic clinique :	19
1.2.2.3.2 Profil biochimique :	20
1.2.2.4 Traitement et prévention :	20
1.2.2.4.1 Rétablir une calcémie normale :	20
1.2.3 Prévention de l’hypocalcémie post partum :	22
1.2.3.1 L’apport en minéraux dans la ration :	22
1.2.3.2 Surveiller la fibrosité et l’apport énergétique :	23
1.2.3.3 Traitement de la fièvre de lait.....	24
1.2.3.4 Traitements préventifs :	25
1.2.4 Facteurs de risque de l’hypocalcémie :	26
1.2.4.1 Facteurs liés à l’animal :	26
1.2.4.2 L’apport trop important en calcium :	27
1.2.4.3 L’alcalose métabolique :	28
1.2.4.4 L’hypomagnésémie :	29
1.2.4.5 L’excès de phosphates :	30
1.2.4.6 Autres :	31

Chapitre III: l’impact économique d’hypocalcémie 32

1.3 Impact de l’hypocalcémie subclinique sur la vache laitière au moment du péripartum :	33
1.3.1 Modifications physiologiques autour du vêlage :	33
1.3.1.1 Une balance énergétique négative :	33
1.3.1.1.1 Début d’une production lactée :	33
1.3.1.1.2 Une baisse d’appétit :	33
1.3.1.1.3 Lipomobilisation :	34
1.3.1.2 Un remaniement hormonal :	34
1.3.1.2.1 Œstrogènes et progestérone :	34
1.3.1.2.2 Un évènement stressant :	35
1.3.1.2.3 Hormone de croissance :	35
1.3.1.2.4 La prolactine :	35
1.3.1.2.5 La sérotonine :	35
1.3.1.3 Une baisse d’immunité :	36
1.3.1.3.1 Une action hormonale :	36

1.3.1.3.2 Lipomobilisation et immunodépression :	36
1.3.1.3.3 Le vêlage, un état inflammatoire et un stress oxydant :	37
1.3.2 Impact de l'hypocalcémie sur le métabolisme énergétique :	37
1.3.2.1 Baisse d'ingestion :	38
1.3.2.2 Augmentation des Acides Gras Non Estérifiés :	38
1.3.2.3 Cétose :	39
1.3.2.3.1 Etiologie et pathogénie :	39
1.3.2.3.2 Impact de la cétose subclinique :	40
1.3.2.4 Déplacement de caillette :	41
1.3.3 Impact de l'hypocalcémie sur la production laitière :	42
1.3.3.1 Quantité :	42
1.3.3.2 Qualité :	43
1.3.4 Impact de l'hypocalcémie sur l'immunité :	43
1.3.4.1 Généralités :	43
1.3.4.2 Infections utérines :	44
1.3.4.3 Mammites :	45
1.3.5 Impact de l'hypocalcémie sur les conditions de vêlage :	46
1.3.5.1 Dystocie :	46
1.3.5.2 Rétention placentaire :	46
1.3.5.2.1 Définition :	46
1.3.5.2.2 Association avec l'hypocalcémie :	47
1.3.5.3 Prolapsus utérin :	47
1.3.6 Impact de l'hypocalcémie sur la fertilité :	47
1.3.6.1 Reprise de la cyclicité :	48
1.3.6.2 Réussite en IA :	48
Bibliographie	49

Liste des figures :

Figure 1 : Absorption active du calcium dans les entérocytes.....	8
Figure 2 : Action de la PTH sur les cellules cibles via son récepteur	10
Figure 3 : Effets de la PTH sur l'organisme.....	11
Figure 4 : Métabolisme et effets de la vitamine D.	12
Figure 5 : Risque de fièvre de lait selon le taux de calcium présent dans la ration	28
Figure 6 : Impact du pH sur le fonctionnement du récepteur à la parathormone	29
Figure 7 : Modification du fonctionnement du récepteur à la PTH en cas d'hypomagnésémie.	30

Liste des tableaux :

Tableau I : Teneur en calcium des principaux aliments utilisés chez la vache laitière (Agabriel 2007)	4
Tableau II : Coefficients d'absorption réelle du calcium des principaux fourrages.(Agabriel 2007)	5
Tableau III : Coefficients d'absorption réelle du calcium des principaux concentrés. (Agabriel 2007).....	5
Tableau IV : Besoins quotidiens des vaches laitières en calcium	6
Tableau V : Prévalence de l'hypocalcémie subclinique selon le rang de lactation.....	14
Tableau VI : Recommandations du taux d'incorporation en pourcentage de matière sèche pour la ration des vaches tarées	22

Liste des abréviations

Ag : Antigène

AGNE : Acides Gras Non

Estérifiés ATP: Adénosine

TriPhosphate BACA: Balance

Anion Cations

BOH : Bêta-ydroxyButyrate

Ca: Calcium

CaBP : Calcium Binding Protéine

CAR : Coefficient d'Absorption

Réelle Cl : Chlore

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

DCAD: Dietary Cation Anion
Différence

GH: Growth Hormon

GnRH : Gonadotropine Releasing Hormone

IA : Insémination Artificielle

IC95% : Intervalle de confiance à
95%

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

K : Potassium

Lx : Lactation numéro x

MS : Matière Sèche

MSI : Matière Sèche
Ingérée Na : Sodium

NEC : Note d'Etat

Corporelle P : Phosphate

PGF_{2α} : Prostaglandine F2 α

PTH: Parathormone

PV : Poids Vif

RP : Rétention Placentaire

S : Soufre

TB : Taux Butyreux

TP : Taux Protéique

Introduction

Introduction

Introduction:

Tous les élevages laitiers sont familiers avec l'hypocalcémie clinique aussi appelée fièvre de lait.

C'est une maladie plus ou moins courante selon les élevages, dont les facteurs de risques sont bien connus. Les répercussions sur la santé et la production de la vache sont multiples : un risque de réforme plus important, une production laitière modifiée, une augmentation de l'incidence des maladies post partum telles que la rétention placentaire, le déplacement de caillette ou encore la cétose. La fièvre de lait s'accompagne de signes cliniques parfaitement visibles qui permettent de mettre en place un traitement rapidement.

Cependant, cette maladie existe sous sa forme subclinique. Celle-ci a tout autant de répercussions sur la santé et la production de la vache laitière mais ne présente aucun signe clinique. Elle est donc très difficile à détecter mais pourrait toucher selon plusieurs études américaines jusqu'à une vache sur deux au moment du vêlage. Les impacts économiques sont majeurs.

Le but de ce travail est de donner un aperçu de l'hypocalcémie subclinique et ses implications dans la production et la santé de la vache laitière. Après avoir fait certains rappels nécessaires à la compréhension de l'étude de terrain, nous nous intéresserons à la prévalence de l'hypocalcémie subclinique dans les élevages selon différents paramètres (race, rang de lactation). Dans un second temps, cette thèse s'intéressera à l'hypocalcémie subclinique comme facteur de risque pour certaines maladies du post partum et comme facteur d'altération de la production laitière.

CHAPITRE I:

Rappel Physiologique sur le métabolisme du calcium chez les bovins

1.1 Le métabolisme du calcium chez les bovins :

Le calcium est un élément minéral essentiel dans la vie organique tant par son rôle structural que par son rôle dans les fonctions vitales intracellulaires ou extracellulaires. Il est présent en grande quantité dans le squelette des vertébrés, les coquilles d'œufs et le lait de vache notamment.

Une vache adulte d'environ 600 kg contient approximativement 10 kg de calcium. Le calcium chez la vache, comme chez tous les vertébrés, est présent majoritairement dans les os (environ 80%, soit entre 7,5 et 8,5kg), le reste étant réparti entre les liquides extracellulaires (8 à 9 g) et le plasma sanguin (3 à 3,5g). Le calcium est un ion dit « extracellulaire » : moins de 1g est contenu à l'intérieur des cellules (Martín-Tereso, Martens2014).

Le calcium peut être retrouvé sous deux formes dans le plasma sanguin circulant chez les animaux: - Sous sa forme ionisée, qui est la forme biologiquement active du calcium, représentant entre 42 et 48% du calcium total. Le pourcentage varie selon le pH sanguin (42% en milieu alcalin et 48% en milieu acide) (Goff2014; Bigras-Poulin, Tremblay1998). - Sous sa forme liée. Le calcium peut se lier à des protéines telles que l'albumine, ce qui représente 50% du calcium total ; ou se lier à des anions solubles (citrate, phosphate, bicarbonate, sulfate) en proportion variable (3 à 7%) (Goff 2014; Bigras-Poulin, Tremblay 1998).

1.1.1 L'importance et les rôles du calcium :

Le calcium joue un rôle structural essentiel dans les os. Il est incorporé à la matrice osseuse minérale sous la forme d'hydroxy apatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ et de carbonate de calcium par les ostéoblastes. Une proportion très faible de calcium ionisé est présente dans les lacunes autour des ostéocytes et dans les canalicules communiquant entre ces cellules. Ce calcium est facilement mobilisable et peut rapidement passer dans le sang (Goff2014).

Sous sa forme ionisée, les rôles du calcium sont essentiels et très variés. Il permet la contraction musculaire, la conduction du message nerveux, la communication neuromusculaire, la coagulation sanguine ainsi que la réalisation de réactions enzymatiques. C'est le premier régulateur de la réponse cellulaire à un signal. Par son rôle de second messager, il transmet le message reçu à la membrane de la cellule, à l'intérieur de la cellule. Il participe donc à la sécrétion de plusieurs hormones, au contrôle du métabolisme hépatique (glycogénèse), à la croissance et la division cellulaire (Schenck et al. 2006). Dans le foie, le calcium stimule le métabolisme oxydatif de la mitochondrie afin d'initier le cycle de Krebs en oxydant le pyruvate en acétyl Coenzyme A. Au final, de l'énergie est produite (Chamberlin et al.2013).

1.1.2 Sources et absorption du calcium :

L'unique source de calcium pour les bovins est l'alimentation, avec une absorption très majoritairement intestinale (Meschy 2010). La ration d'une vache laitière, pour toutes les implications qu'elle peut avoir sur la productivité et la santé de l'animal, est un paramètre de

Production très contrôlé. Beaucoup d'études ont été menées pour déterminer avec précision les besoins de la vache laitière.

1.1.2.1 L'apport de calcium via l'alimentation :

La ration des vaches laitières se compose majoritairement de fourrages et de concentrés. Cette ration est souvent complétée par l'apport de sels minéraux afin de corriger des éventuelles carences.

L'INRA donne la teneur en calcium moyenne des principaux fourrages et concentrés utilisés dans la ration des vaches. La transformation des matières premières, notamment l'ensilage et la fénaison, conduit à une diminution de la quantité de calcium moyenne dans l'aliment (environ 20%) (Meschy 2010). Les aliments concentrés présentent en général une teneur en calcium plus basse que les fourrages sauf exceptions (pulpes de betteraves et d'agrumes, tourteaux de colza).

Tableau I : Teneur en calcium des principaux aliments utilisés chez la vache laitière (Agabriel 2007)

	Ca (g/kg MS)	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Fourrage	Graminées	4,7	1,0	2,4	7,1
	Légumineuses	14,0	2,7	8,8	18,5
	Prairies naturelles	6,0	1,6	3,5	11,8
	Ensilage de maïs	2,0	0,5	1,0	5,0
Concentrés	Céréales	1,0	0,2	0,01	0,6
	Coproduit de céréales	2,0	3,9	0,1	18
	Tourteaux	0,6	0,8	0,01	2,8
	Coproduits divers	3,1	8,3	0,1	14,7

Ces valeurs ne correspondent pas directement à ce qui est absorbé par la vache et ces chiffres doivent être interprétés avec le coefficient d'absorption digestive réelle (CAR). Le CAR correspond à la part de calcium de l'aliment qui est réellement absorbée au niveau digestif.

Les CAR diffèrent parfois du simple au double entre les aliments et doivent être pris en compte lors du calcul de la ration. Par exemple, le CAR moyen des fourrages est de 40% tandis que celui des concentrés peut aller jusqu'à 55%. Ce coefficient

Chapitre I: Rappel Physiologique sur le métabolisme du calcium chez les bovins

dépend énormément de la forme sous laquelle se trouve le calcium dans l'aliment. Dans les légumineuses, le calcium est sous forme d'oxalate ce qui le rend difficilement assimilable et baisse le CAR à 30%. De même, dans les pulpes (betteraves et agrumes), le CAR est faible (20%) car le calcium est présent sous forme de pectates et de pectinates (Meschy 2010). Cela ne veut pas dire que ces aliments doivent être abandonnés dans les rations au profit des fourrages ou d'autres concentrés car, en accord avec les explications précédentes, ils contiennent des valeurs beaucoup plus élevées en calcium.

Les tableaux II et III présentent les CAR de différents aliments.

Ces valeurs sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau II : Coefficients d'absorption réelle du calcium des principaux fourrages.(Agabriel 2007)

Aliment fourragers	Fourrages verts	Ensilage	Foin
Prairies permanentes	35%	35%	35%
Ray-grass	40%	40%	40%
Autres graminées	40%	40%	40%
Maïs	40%	40%	/
Autre céréales	40%	40%	/
Luzerne	30%	30%	30%
Trèfle	30%	30%	30%
Autres légumineuses	30%	/	/
	30%	30%	/

Tableau III : Coefficients d'absorption réelle du calcium des principaux concentrés. (Agabriel 2007)

Aliments concentrés	CAR
Céréales	55%
Blé	55%
Orge	55%
Tourteaux	55%
Colza	55%
Coton	55%
Soja	55%
Tournesol	55%
Drèches de brasserie	55%
Pulpe de betterave	20%
Pulpe d'agrumes	20%
Luzerne déshydratée	30%

1.1.2.2 Recommandations nutritionnelles :

Nous étudierons ici uniquement les besoins d'une vache laitière qui a déjà atteint son poids adulte. En effet, pour les primipares, les besoins en calcium sont majorés par les besoins propres de la vache pour sa croissance.

Les besoins en calcium varient beaucoup selon le poids de la vache laitière, le stade de sa vie (jours de gestation, tarissement, ...) et de sa production laitière. Plusieurs équations ont été établies

pour connaître ces besoins en fonction du poids vif et de la matière sèche ingérée mais donnent toutes sensiblement les mêmes résultats (Meschy 2010).

Une des équations établie par Meschy donne (Meschy 2010) :

Besoin en Ca d'une vache en lactation = $0,663 \times \text{MSI} + 0,008 \times \text{PV}$

Besoin en Ca d'une vache tarie = $0,015 \times \text{PV}$

Selon ces équations, une vache tarie de 650 kg aurait besoin d'environ 10 grammes de calcium, tandis qu'en période de lactation, ces besoins doublent.

Un tableau de valeurs existe en fonction du poids vif et des jours en gestation (Allen et al. 2008). Le lait, quant à lui contient environ 1,1 gramme de calcium par kilogramme, ce qui correspond à un besoin quotidien moyen entre 20 et 30 grammes. Le colostrum quant à lui contient entre 1,7 et 2,3 grammes de calcium par kilogramme, soit en début de lactation un besoin quotidien moyen de 20 grammes.

Le tableau ci-dessous est un extrait des valeurs recommandées selon le poids corporel, les jours en gestation et la production de lait (Allenetal. 2008):

Tableau IV : Besoins quotidiens des vaches laitières en calcium

Poids corporel (kg)	Calcium(g)
500	16
591	19
636	20
682	22
Jours de gestation (vache de 630kg)	Calcium(g)
220	5
260	8
270	9
279	10
Production (par litre)	Calcium(g)
Lait	1,1
Colostrum	1,7 à 2,3

Les besoins en calcium augmentent en fin de gestation car à partir du 190^{ème} jour de gestation, les os du fœtus commencent à se minéraliser. Avant cette période, les besoins en calcium du fœtus sont minimes.

Pour les vaches en lactation, les recommandations dans la ration sont de 5 à 8 grammes par kilo grammes de matière sèche (Martín-Tereso, Martens2014).

1.1.2.3 Absorption et excrétion du calcium

1.1.2.3.1 Mécanismes de l'absorption digestive du calcium :

Au niveau digestif, le calcium peut être absorbé dans deux compartiments: majoritairement dans l'intestin grêle et faiblement dans le rumen.

L'absorption dans le rumen, très minoritaire, se fait probablement de manière passive par voie paracellulaire et/ou couplé à un transport actif. Cette absorption est très dépendante de la quantité de calcium disponible présente dans le rumen et n'est efficace qu'à partir de la concentration de 1mmol/L (Meschy 2010). De surcroît, de nombreux facteurs influent sur cette

Absorption, notamment la présence de chlore et d'acides gras volatils qui l'augmentent. Des ions sont également indispensables à la bonne absorption du calcium dans le rumen : le phosphore et le magnésium (Kronqvistetal.2011).

La majorité de l'absorption de cet ion se fait dans l'intestin grêle après avoir transité par la caillette, milieu acide qui permet de solubiliser le calcium lié dans les aliments à la lignine ou à des oxalates (Goff2014).Deux mécanismes entre en jeu, l'un passif et l'autre actif.

Le transport passif du calcium s'effectue par voie paracellulaire. L'ion passe entre les entérocytes car les jonctions entre les cellules intestinales ne sont pas complètement étanches. Ce mécanisme est entièrement dépendant du gradient de calcium présent et de la proportion de calcium soluble qui atteint le pôle apical des entérocytes. Il ne concerne qu'une faible part du calcium absorbé et n'est pas régulé(Goff2014).

La majorité du calcium est absorbé activement par voie transcellulaire. Au niveau du pôle apical, la protéine TRPV6, un transporteur transmembranaire, facilite l'entrée passive du calcium. L'expression, à la surface de l'entérocytes, de cette protéine est régulée par le calcitriol. Une fois dans le cytoplasme de l'entérocytes, le calcium est lié à la Calbindin-D9K, protéine dont l'expression est activée par le calcitriol. Le gradient qui permet au calcium de transiter passivement par TRPV6 est maintenu. Cela facilite et accélère son transport au pôle baso-latéral. Deux transporteurs, régulés par le calcitriol, exportent le calcium vers le sang: - Une pompe dite Ca/ATPasique, magnésio-dépendante. Active essentiellement lorsque l'apport alimentaire en calcium est faible ou quand les besoins sont importants. - Un

antiport $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, qui utilise la force électrochimique du gradient de sodium pour exporter le calcium dans le sang. Le gradient est maintenu par la pompe Na^+/K^+ (Martín-Tereso, Martens 2014).

Ce mécanisme d'absorption active est schématisé ci-après (Martín-Tereso, Martens 2014):

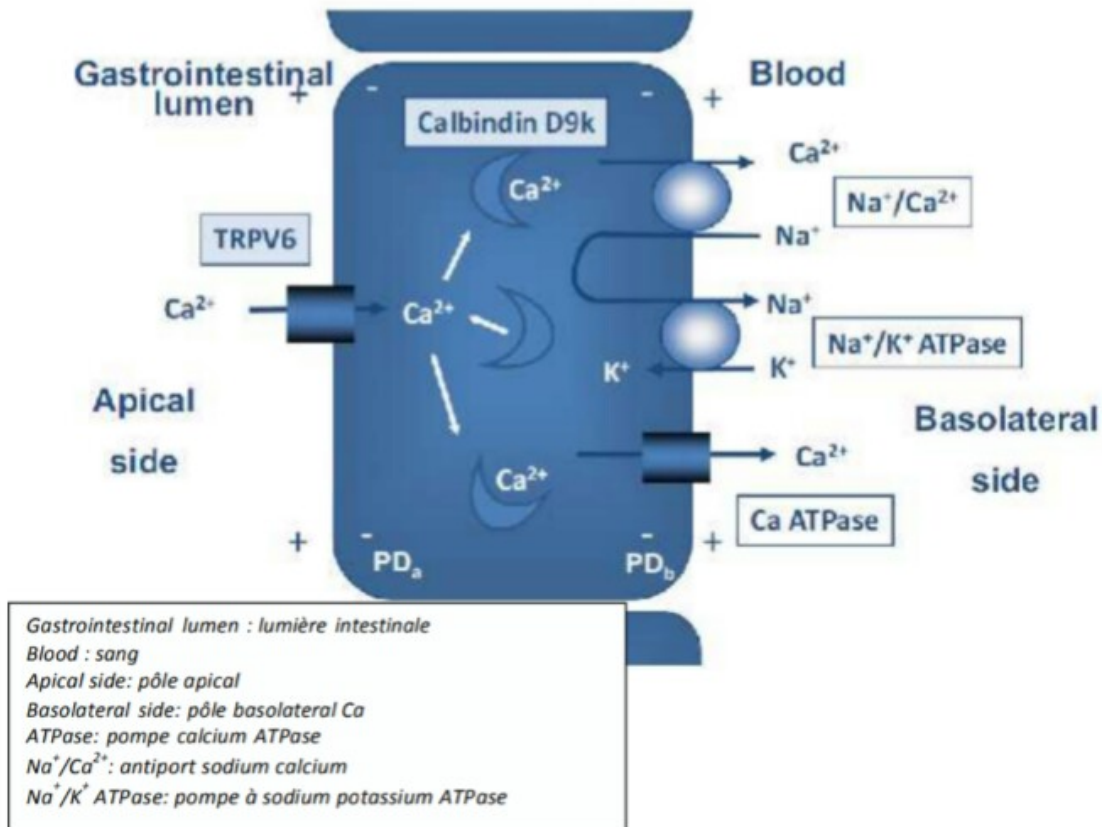


Figure 1 : Absorption active du calcium dans les entérocytes.

1.1.2.3.2 Réabsorption rénale du calcium :

La résorption rénale du calcium se fait au niveau des tubules proximaux du rein. Le calcium est transporté contre son gradient à ce niveau et nécessite donc des transports actifs. Ces transporteurs sont analogues à ceux présents dans l'intestin grêle. Un premier transporteur utilise l'ATP pour faire entrer le calcium contre son gradient dans la cellule. Cette étape est facilitée par la protéine TRPV5, sensible aux concentrations de PTH. Un deuxième échangeur utilise le gradient de sodium pour transporter le calcium dans la cellule rénale (Martín-Tereso, Martens 2014).

A l'intérieur de la cellule rénale, le calcium est pris en charge par la protéine Calbindin-D28k, accélérant considérablement sa migration vers le pôle basal de la cellule et donc son passage vers le sang (Martín-Tereso, Martens 2014).

1.1.2.3.3 L'excrétion du calcium :

L'excrétion du calcium se fait majoritairement par voie fécale et seulement 5% du calcium environ est excrété par voie rénale (Meschy 2010). Cette part est plus ou moins importante selon la concentration plasmatique en calcium et les mécanismes régulateurs mis en place .L'excrétion rénale

Va fortement augmenter lorsque l'organisme est en hypercalcémie sous l'action de la calcitonine (Schencketal.2006).

1.1.3 Régulation du métabolisme du calcium :

Le contrôle précis du calcium dans les liquides extracellulaires est un élément essentiel pour la santé. La concentration plasmatique en calcium chez la vache est comprise entre 84 et 110 mg/L. Trois hormones interagissent pour maintenir une concentration en calcium stable en dépit des variations d'apports alimentaires : la parathormone (PTH), la vitamine D et la calcitonine. Elles sont actives sur trois organes principaux: le rein, les intestins et le tissu osseux (Allenetal.2008).

1.1.3.1 La parathormone :

La parathormone (PTH) est sécrétée par les glandes parathyroïdiennes en réponse à une baisse de concentration plasmatique en calcium. Elle est synthétisée et stockée dans les cellules principales de la glande (Allen et al. 2008). Cet organe peut être décrit comme un thermomètre à calcium : de très nombreux récepteurs sont présents à la surface des parathyroïdes. Lorsque la calcémie est dans les normes, tous les récepteurs sont occupés par un ion calcium mais dès que la calcémie baisse, certains récepteurs se libèrent ce qui provoque la synthèse et l'excrétion de PTH. Ces récepteurs sont très sensibles et permettent une régulation du calcium à la milli mole près (Goff 2014).

La PTH est active sur le rein et sur les os via des récepteurs dits « protéine G » ou « protéine de l'activation » schématisés ci-dessous. Lorsque la PTH se fixe sur son récepteur, une modification de sa conformation entraîne l'échange d'un guanosine diphosphate (GDP) contre un Mg-GDP. La protéine G- α migre ensuite pour se lier à l'adényl cyclase (AC). L'adényl cyclase convertit alors un MgATP en Adénosine Mono Phosphate cyclique, messenger activant d'autres enzymes permettant le

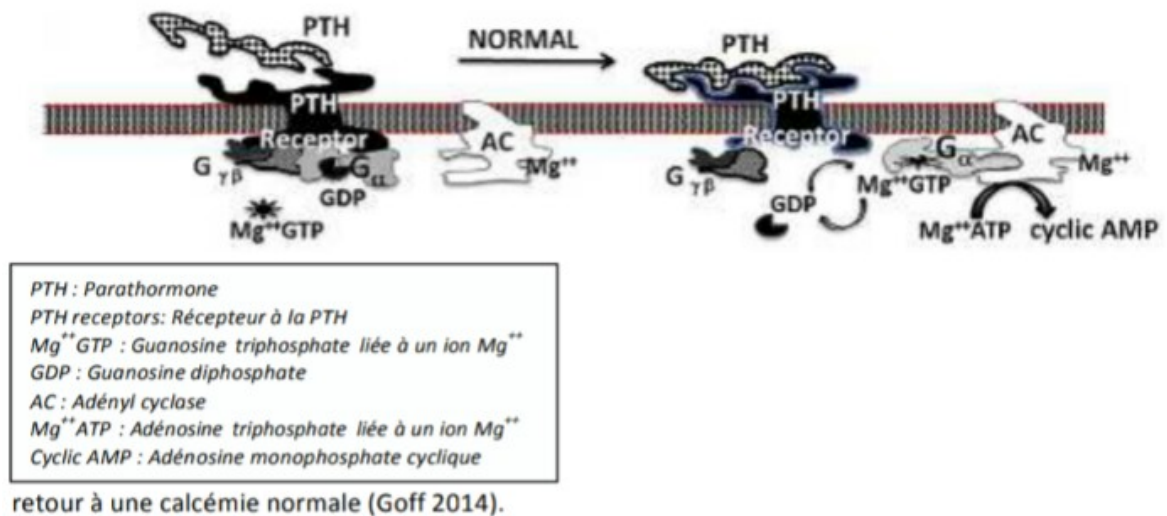


Figure 2 : Action de la PTH sur les cellules cibles via son récepteur

Dans le rein, la PTH stimule la réabsorption de calcium dans les tubules proximaux par une augmentation de l'expression de la protéine TRPV5 et inhibe la réabsorption des phosphates. Habituellement l'excrétion urinaire du calcium est d'environ 1 gramme par jour (Martín-Tereso, Martens 2014)

Mais sous l'effet de la PTH et d'une alimentation adaptée, cette valeur peut descendre à 0,5 grammes par jour (Goff 2014). Ainsi, l'effet de la réabsorption rénale ne peut corriger que des hypocalcémies très modérées. En effet, les mécanismes rénaux sont plus efficaces en cas d'hypercalcémie : l'excrétion rénale augmente massivement et permet un retour à un état normo calcémique.

La PTH a une deuxième action au niveau du rein : elle active la réaction d'hydroxylation de la vitamine D en 1,25dihydroxyvitamine D ou calcitriol, forme active de la vitamine D. La PTH en elle même n'a pas d'action sur les intestins mais le calcitriol, oui (Allenetal.2008;Goff2008).

Au niveau des os, une très faible part de calcium est mobilisable très rapidement : il s'agit du calcium présent dans les lacunes qui entourent chaque ostéocyte et dans les canalicules entre chaque ostéocyte. La PTH agit sur ces ostéocytes et permet de relâcher entre 9 et 15 grammes de calcium (Goff 2014). Or, en début de lactation, la vache peut mobiliser jusqu'à 1 kilogramme de calcium osseux (Martín-Tereso, Martens 2014). Pour subvenir à ces besoins massifs, d'autres mécanismes entrent en jeu. La PTH est capable de stimuler les ostéoclastes, responsables de la lyse osseuse. Les ostéoclastes contiennent des enzymes et des acides capables de digérer le collagène et la matrice osseuse. La destruction du tissu osseux libère de grandes quantités de calcium et de phosphate dans l'organisme provenant de la lyse des cristaux d'hydroxyapatite. De plus, la PTH agit sur les ostéoblastes à la surface des os en activant la différenciation des ostéoblastes en ostéoclastes (Goff2014).

En conclusion, la PTH permet d'augmenter la population d'ostéoclastes responsables de la lyse osseuse et d'augmenter leur activité.

Les différentes actions de la PTH sont reprises sur le schéma suivant (Goff2014):

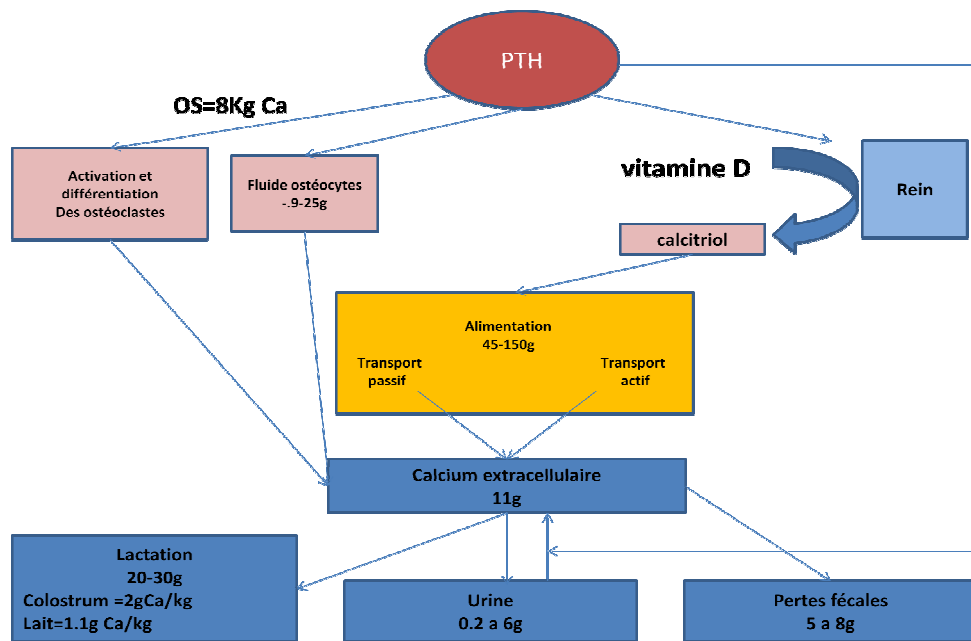


Figure 3 : Effets de la PTH sur l'organisme

1.1.3.2 Le calcitriol ou 1,25-dihydroxyvitamine D :

La vitamine D a longtemps été considérée comme un ingrédient alimentaire essentiel chez plusieurs espèces, dont la vache. Elle peut être formée dans la peau par un métabolite du cholestérol : le 7-déhydrocholestérol. Cette synthèse nécessite l'action de la lumière ultraviolette. La vitamine D doit être activée de façon métabolique pour avoir un effet biologique (Allenetal.2008).

L'activation de la vitamine D nécessite une première réaction d'hydroxylation dans le foie où, sous l'action de la 25-hydroxylase, la vitamine D devient du 25-hydroxyvitamine D. Une seconde hydroxylation a lieu dans le rein sous l'effet de la 1- α -hydroxylase pour synthétiser la 1,25dihydroxyvitamine D ou calcitriol, forme active de la vitamine D. Une autre enzyme peut prendre en charge l'hydroxylation de la 25-hydroxyvitamine D dans le rein: la 24-hydroxylase pour former de la 24-25-dihydroxyvitamine D qui n'a aucune action métabolique si ce n'est d'éliminer la vitamine D en excès. La conversion par le rein est l'étape limitative et est activée par la PTH, l'hypophosphatémie, la prolactine ou l'œstradiol mais limitée par des concentrations en phosphates trop élevées. En cas d'hypercalcémie, la calcitonine active préférentiellement la 24-hydroxylase afin de former un composé sans activité

sur la calcémie et permettre une plus forte excrétion du calcium (Allen et al. 2008;Vieira-Neto et al.2017;Bachmann et al.2017;Goff2008).

Au niveau du rein et de l'intestin, où les mécanismes d'absorption du calcium sont sensiblement semblables, le calcitriol augmente l'absorption du calcium. L'hormone active l'expression de la protéine Calbindin-D9K et des pompes Ca²⁺ ATPase. Ce phénomène a pour conséquence non seulement un transport et une absorption plus grande et plus rapide (Goff 2014; Martín-Tereso, Martens 2014) mais aussi une augmentation de la concentration en phosphate (Meschy2010).Au niveau du tissu osseux ,le calcitriol agit avec la PTH afin de favoriser la résorption des os et ainsi augmenter la calcémie.Le métabolisme de la vitamine D et les actions de ses métabolites sont décrits dans le schéma ci-dessous (Wilkenetal.2013):

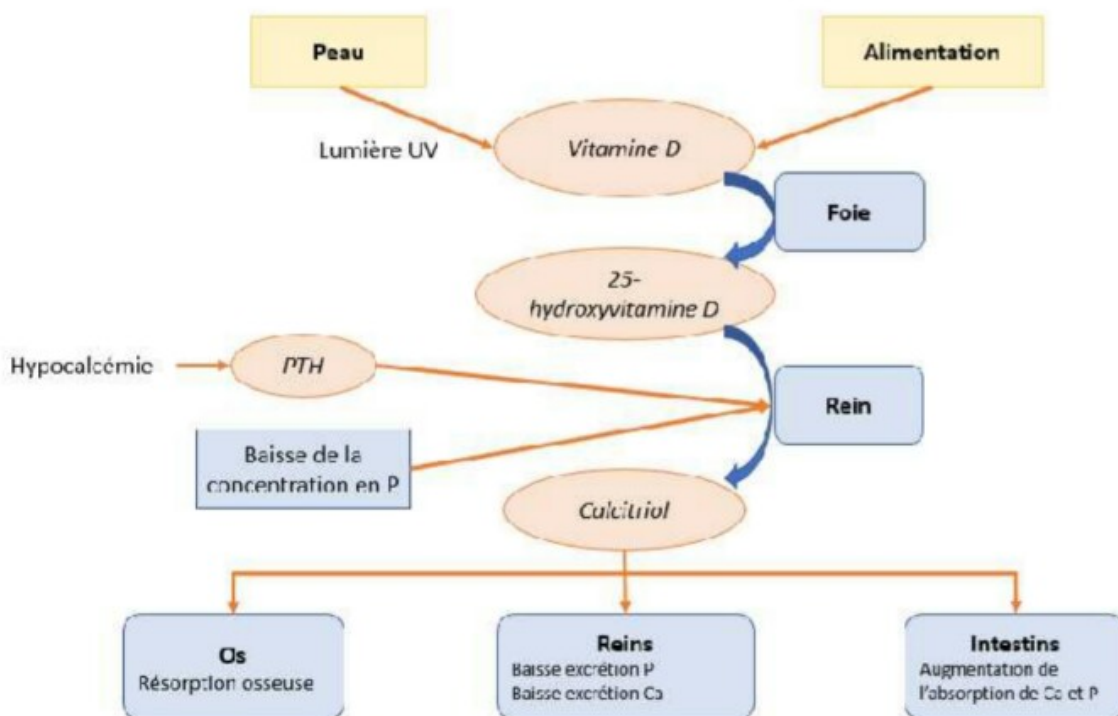


Figure 4 : Métabolisme et effets de la vitamine D.

1.1.3.3 La calcitonine :

La calcitonine est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules parafolliculaires ou cellules C de la glande thyroïde. La synthèse et l'excrétion de la calcitonine sont majoritairement stimulées par la concentration en calcium. En cas d'hypercalcémie, la calcitonine stockée dans les cellules C est rapidement relâchée. Si l'hypercalcémie persiste, on observe une hypertrophie de ces cellules C. Ces dernières ont la capacité de stocker de grandes concentrations d'hormones. Cette propriété de stockage et de libération contrôlée instantanée font de la calcitonine une molécule qu'on pourrait qualifier de « molécule d'urgence » face à l'hypercalcémie(Allenetal.2008).

Les principaux récepteurs de la calcitonine sont situés au niveau des reins et sur les os. Au niveau des os, la PTH et la calcitonine ont des actions antagonistes sur la résorption osseuse. La calcitonine diminue le nombre et l'activité des ostéoclastes au profit de la formation du tissu osseux (Allenetal.2008).

Au niveau des reins, elle agit tout d'abord sur le métabolisme de la vitamine D en activant préférentiellement la 24-hydroxylase qui dégrade la vitamine D en métabolite non actif tout en inhibant la résorption tubulaire de calcium et de phosphore.

La calcitonine est donc une hormone hypocalcémiante et hypophosphatémiante.

1.1.3.4 Délai de mise en place de ces mécanismes :

La PTH et la calcitonine sont très rapidement libérées dans l'organisme dès que des changements de calcémies sont détectés car de grandes quantités d'hormones sont stockées dans les glandes (Schencketal.2006).

La PTH est habituellement sécrétée de manière pulsatile. De cette façon et parce qu'elle a une demi-vie très courte (4minutes), l'activation de calcitriol est très limitée et la résorption osseuse ne se fait pas au profit de l'anabolisme osseux. Si, par contre, l'hypocalcémie se prolonge, la sécrétion de PTH devient continue et les concentrations en calcitriol augmentent. Le calcitriol a une demi vie de quelques jours, son action est par conséquent plus prolongée (Schencketal.2006).

L'augmentation de la résorption rénale de calcium et la libération du calcium présent autour des ostéocytes est quasi immédiate, Médie majoritairement par la PTH. Par contre, l'augmentation de l'absorption intestinale et l'activation de la résorption osseuse peuvent prendre entre 24 à 48 heures à se mettre en place (Goff 2014). Ce phénomène s'explique notamment par le délai d'expression des transporteurs du calcium et de la Calbindin D9k ainsi que par le temps nécessaire à la différenciation des ostéoclastes (Martín-Tereso, Martens2014).

La PTH est une hormone de régulation à la minute tandis que le calcitriol régule au jour le jour.

1.2 L'hypocalcémie chez la vache laitière :

L'hypocalcémie est une affection métabolique qui se traduit par une chute de la concentration en calcium sanguin. C'est une maladie qui se présente sous deux formes : l'une clinique, aussi nommée «fièvre de lait »et l'autre subclinique.

L'hypocalcémie clinique est une maladie visible, facilement identifiable et curable. En revanche, l'hypocalcémie subclinique est une maladie insidieuse. C'est une affection plus fréquente, difficile à diagnostiquer mais elle a des effets considérables sur la longévité et la productivité de la vache. L'hypocalcémie

subclinique est mal connue des éleveurs car elle ne présente aucun signe clinique marqué. Pour tant le été démontré que de nombreuses affection sysontre liées.

L'hypocalcémie subclinique entraine d'importantes pertes économiques pour les éleveurs. Aux Etats-Unis, on estime entre 125 et 300 dollars le coût d'une fièvre de lait. Ce prix comprend à la fois le traitement mais aussi la perte de lait (environ 14%) (Weaver et al. 2016). Il faut en plus prendre en considération que les vaches qui sont en hypocalcémie subclinique seront plus à même d'être réformées dans les soixante premiers jours de lactation(Robertsetal.2012).

1.2.1 Epidémiologie et mise en place de l'hypocalcémie subclinique

1.2.1.1 Définition :

L'hypocalcémie subclinique correspond à une baisse significative du calcium sanguin sans expression de signe clinique.

L'hypocalcémie subclinique est définie à partir de différents seuils selon les études. La plupart des chercheurs considèrent la valeur de 80 mg/L comme valeur seuil (Goff 2008; Reinhardt et al. 2011; De Garis, Lean 2008; Chamberlin et al. 2013; Venjakob et al. 2017) mais certains auteurs s'accordent sur une valeur plus élevée entre 85 mg/L à 86mg/L (Rodríguezetal2017;Martinezetal. 2012;Caixetaetal.2017).

1.2.1.2 Prévalence : Dans les exploitations, la prévalence de l'hypocalcémie subclinique est assez mal connue alors que celle-ci peut toucher jusqu'à 80% des vaches laitières multipares (Rodríguez et al 2017). La prévalence varie considérablement entre les lactations. Deux études ont été menées pour déterminer la prévalence de l'hypocalcémie subclinique dans des troupeaux américains et dans des troupeaux allemands. Le tableau ci-dessous reprend les résultats des deux études, réalisées sur des prélèvements effectués entre 0 et 48 heures post vêlage, avec une valeur seuil de 80 mg/L (Venjakob etal2017;Reinhardtetal.2011).

Tableau V : Prévalence de l'hypocalcémie subclinique selon le rang de lactation

Rang de lactation	Pourcentage de vaches en hypocalcémie	
	Troupeaux américains (n=1462vaches)	Troupeaux allemands (n=1380vaches)
L1	25%	5,7%
L2	41%	29%
L3	49%	49,4%
L4etplus	51%	60,4%

Nous pouvons remarquer que les résultats sur les jeunes vaches diffèrent puis sont très semblables à partir de la troisième lactation, touchant la moitié de la population. Cette maladie touche donc beaucoup plus les multipares que les

primipares (Goff2014).

1.2.1.3 Physiopathogénie :

L'hypocalcémie subclinique apparaît au moment du péri-partum (trois semaines précédant et suivant le vêlage). De nombreux changements se produisent pendant cette période stressante pour la vache. L'entrée en lactation entraîne une demande soudaine et conséquente en calcium. La synthèse de colostrum, le premier lait, commence quelques jours avant le vêlage. Une vache peut produire entre 10 à 20 kg de colostrum par jour qui contient environ 2 g de calcium / kg soit une exportation de 20 à 40 g de calcium (DeGaris, Lean 2008). En moyenne, la vache va donc doubler ses besoins en calcium du jour au lendemain. Par la suite, lorsque la vache atteindra son pic de production, c'est près de 50 g de calcium par jour qui seront exportés ou éliminés (Salat 2005; Goff 2014).

Le calcium sanguin est exporté dans la mamelle pour synthétiser le colostrum, puis le lait. L'organisme doit faire face à une perte de calcium brutale et rapide. Les mécanismes décrits précédemment se mettent en place : l'organisme capte une baisse de calcémie et les glandes parathyroïdes relâchent une forte quantité de PTH. Cette hormone stimule la résorption osseuse et la synthèse de 1,25dihydroxyvitamine D qui permet d'augmenter l'absorption intestinale et la réabsorption rénale du calcium. Ces deux hormones agissent en synergie pour permettre à l'organisme de maintenir un taux de calcium suffisant même lorsque la demande est très forte. La majorité du calcium utilisé provient des os, soit l'équivalent d'un kilogramme de calcium osseux mobilisé en début de lactation (Martín-Tereso, Martens2014).

L'hypocalcémie chez la vache apparaît le plus souvent entre 12 à 24 heures post vêlage, coïncidant avec le nadir du calcium (Goff 2014). La rapidité avec laquelle chute le calcium et le manque de réactivité des mécanismes hormonaux mis en place pour corriger la calcémie expliquent l'apparition de l'hypocalcémie. En effet certains mécanismes (absorption active intestinale et résorption osseuse) nécessitent entre 24 et 48 heures pour être pleinement efficaces (Bigras-Poulin, Tremblay1998).Le décalage temporel entraîne une hypocalcémie qui peut n'être que transitoire si la

Vache parvient à rétablir une calcémie normale, notamment grâce au calcium présent dans la ration via les mécanismes actifs d'absorption intestinaux. Si par contre la vache ne trouve pas dans son alimentation une quantité suffisante de calcium ou si les mécanismes hormonaux sont mis en échecs, il est possible que l'hypocalcémie subclinique persiste jusqu'à 10 jours post vêlage. Dans la majorité des cas, la calcémie revient à la normale 2 à 3 jours après le part (Chamberlin et al. 2013; BigrasPoulin, Tremblay1998;Goff2014).

Chapitre I: Rappel Physiologique sur le métabolisme du calcium chez les bovins

L'hypocalcémie, si elle reste modérée passe inaperçue mais, si elle est importante, elle va entraîner des signes cliniques. Toutefois, ce phénomène est à moduler en fonction des métabolismes propres à chaque vache.

Chapitre II :

**Epidémiologie et mise en place de
l'hypocalcémie subclinique**

1.2.2 L'hypocalcémie clinique chez la vache laitière ou fièvre de lait

1.2.2.1 Définition et épidémiologie :

Contrairement à son appellation de « fièvre de lait », l'hypocalcémie clinique est une maladie apyrétique, voire hypothermisante, qui touche les vaches laitières multipares, un peu avant vêlage ou majoritairement quelques heures après le part. Elle apparaît lorsque la calcémie tombe entre 20 à 70 mg/L. De façon concomitante, on observe souvent une augmentation de la concentration en magnésium plasmatique, une baisse de la phosphatémie et une hyperglycémie (Allen et al. 2008; Gourreau et al. 2012).

Plusieurs seuils sont décrits comme étant seuil référence en dessous duquel l'hypocalcémie devient clinique : inférieur à 60 mg/L (Rodríguez et al 2017) ou 55 mg/L (DeGaris, Lean 2008). Par conséquent, considérant la tolérance individuelle plus ou moins importante des vaches à l'hypocalcémie, il est pertinent de définir un seuil plus élevé entre 80 et 85 mg/L mais de prendre en considération la présence ou non de symptômes cliniques (Venjakob et al. 2017; Weaver et al. 2016; Martinez et al. 2014, 2012; Chamberlin et al. 2013).

Aux Etats-Unis, l'incidence de la fièvre de lait varie entre 5 et 10 % (Goff 2008; Weaver et al. 2016). Plusieurs études européennes établissent une incidence entre 6 et 17% (DeGaris, Lean 2008). En France, on estime que cette pathologie touche annuellement 8 % des vaches (Meschy 2010). C'est une maladie dont l'incidence augmente avec l'âge des vaches. Son incidence augmente de plus 9% par lactation (Weaver et al. 2016). Une étude réalisée dans les troupeaux allemands met également en évidence une augmentation de l'incidence mais de façon moins marquée : 1% des premières lactation font une fièvre de lait, 4% des deuxièmes lactation, 6% des troisièmes lactation et 10% des quatrièmes lactation (Venjakob et al. 2017).

1.2.2.2 Physiopathogénie :

1.2.2.2.1 Etiologie :

Au moment du vêlage ou quelques heures avant, le début de la lactation provoque une demande subite en calcium via la fabrication du colostrum (Allen et al. 2008). Le NADIR du calcium se produit 12 à 24 heures après le vêlage ce qui correspond à l'apparition de la majorité des cas de d'hypocalcémie clinique (Goff 2008; Bigras-Poulin, Tremblay 1998). La maladie apparaît car les mécanismes détaillés précédemment échouent à se mettre en place assez rapidement et avec efficacité pour compenser la demande en calcium. Parfois les vaches peuvent perdre jusqu'à 50% de

leur calcium plasmatique avant que les symptômes cliniques n'apparaissent (Gourreau et al. 2012; Venjakob et al. 2017).

1.2.2.2 Signes cliniques et évolution :

L'hypocalcémie clinique se traduit par un collapsus respiratoire, une parésie généralisée et des troubles nerveux.

On distingue trois stades d'évolution dont le pronostic s'assombrit avec l'aggravation de la maladie (Allenetal.2008;Salat2005):

- Stade 1, la vache est capable de se tenir debout mais présente une légère ataxie. On repère des signes d'excitabilité et d'hypersensibilité. Son comportement est altéré, presque hyperesthésique, elle paraît agitée et meugle souvent. Son appétit diminue. Les flancs et les lombes présentent des trémulations musculaires. Si un traitement n'est pas instauré, la vache bascule rapidement au stade 2. - Stade 2, la vache est incapable de se tenir debout mais se tient en décubitus sternal avec une vigilance diminuée, mais toujours présente. Ce stade est relativement dangereux car la vache peut encore faire des efforts pour se relever ce qui risque de conduire à des déchirures musculaires irréversibles et donc à l'euthanasie de l'animal. Elles sont abattues et anorexiques avec le mufler sec et les extrémités froides. A l'auscultation, on constate une tachycardie avec un pouls faible. Par manque de calcium, les muscles lisses se paralysent lentement entraînant une stase digestive sans contraction du rumen, une incapacité à déféquer, une perte du tonus du sphincter anal, une incapacité à uriner (vessie distendue à la palpation transrectale). La température est souvent basse, autour des 37°C. - Stade 3, les vaches perdent progressivement conscience jusqu'à plonger dans le coma. On les retrouve souvent en décubitus latéral complet, sans réponse aux stimuli extérieurs. Par stase prolongée du transit, elles sont souvent en occlusion. A l'auscultation, la tachycardie s'aggrave et peut parfois atteindre 120 battements par minute (au lieu de 50-60). Le pouls, quant à lui, est quasi indétectable. La température avoisine souvent les 36°C car l'arrêt de la rumination entraîne un ralentissement des fermentations du rumen, source principale de chaleur chez la vache. A ce stade et sans traitement la mort arrive rapidement en quelques heures.

La mort est souvent causée par un arrêt respiratoire suite à la paralysie des muscles, un arrêt cardiaque ou par météorisation consécutive à l'arrêt de transit.

1.2.2.3 Diagnostic :

Le vétérinaire est souvent appelé pour un syndrome dit de la « vache couchée » en post partum et ce dernier peut avoir plusieurs étiologies qu'il faut savoir différencier afin d'adapter le traitement.

1.2.2.3.1 Diagnostic clinique :

Le diagnostic clinique se fait après une anamnèse complète de l'animal, notamment sur l'alimentation, le nombre de lactation, les conditions de vêlage, le

délai entre l'apparition des symptômes et le vèlage. L'examen clinique est obligatoire et permet d'orienter le diagnostic.2008):

Le diagnostic différentiel de la vache couchée est le suivant (Gourreau et al.2012;Allen et al).

- Affections ostéo articulaires: fracture (bassin), luxation de la hanche, rupture du ligament rond, souvent d'origine traumatique. - Affections neuromusculaires: lésion des nerfs sciatique et obturateurs suite à une mise bas compliquée. – Affections toxi-infectieuses : mammites colibacillaires, métrite aigüe, péritonite aigüe. – Affections métaboliques: stéatose sévère, hypomagnésémie, hypokaliémie.

1.2.2.3.2 Profil biochimique :

Le vétérinaire peut être amené à réaliser une prise de sang afin de l'analyser en revenant à la clinique, faute de matériel portable disponible au chevet de l'animal. Lors d'hypocalcémie clinique, on retrouve des valeurs en calcium inférieures pour la majorité à 80mg/L. Comme le vétérinaire est souvent appelé pour des cas relevant plus des stades 2 et 3, les calcémies sont souvent plus basses et en moyennent inférieures à55mg/L.

Avec cette baisse de calcémie, il est courant de retrouver une hypophosphatémie. Les valeurs allant de 10 à 40 mg/L (valeur normale : 43 à 78 mg/L). Le magnésium peut être légèrement augmenté ou légèrement diminué dans certains cas (valeur normale: 17 à 30 mg/L) (Allen et al. 2008;Goff2008).

1.2.2.4 Traitement et prévention :

1.2.2.4.1 Rétablir une calcémie normale :

Le traitement de base d'une fièvre de lait consiste à rétablir une calcémie dans les valeurs normales le plus rapidement possible. La notion de temps est primordiale car plus une vache reste couchée, plus le pronostic s'assombrit. En effet, à cause de son propre poids, l'écrasement musculaire est important entraînant rapidement une nécrose musculaire. Même traitée, avec une calcémie revenue dans les normes, elle ne peut pas se relever car les dommages musculaires sont trop importants. Le dosage de la créatine kinase peut être un bon indicateur (Allen et al. 2008; Gourreauetal.2012;Goff2008).

L'apport recommandé est de 1 gramme de calcium pour 45 kilogrammes de poids vif (Allen et al. 2008) ou encore 2 grammes pour 100 kilogrammes de poids vif (Gourreau et al. 2012; Goff 2008). Le calcium peut être amené sous plusieurs formes. Il se présente sous forme de sel. Le plus utilisé est le borogluconate de calcium mais il existe aussi sous forme de gluconate de calcium, de chlorure de calcium ou encore de glucoheptonate de calcium. Dans les préparations pharmaceutiques disponibles sur le marché, les sels de calcium sont souvent

associés avec une complémentation en phosphore et en magnésium. Ces ions supplémentaires ne sont pas préconisés dans le traitement de la fièvre de lait simple mais aucun effet néfasten'a pu être observé (Allenetal. 2008). De plus, le magnésium pourrait avoir un effet bénéfique contre l'irritation du myocarde provoquée par l'administration de calcium. Les préparations disponibles se présentent sous la forme de bouteille de 500mL contenant entre 8,5 et 11,5g de calcium. Un flacon est donc suffisant pour traiter une vache (Gourreauetal.2012;Goff2008).

Le traitement peut être effectué par voie intraveineuse, sous cutanée ou per os. La voie intraveineuse est à privilégier pour sa rapidité d'action, sous réserve de prendre certaines précautions. La solution doit être administrée lentement (1g de calcium par minute, soit une perfusion de 10 minutes environ) et réchauffée. En effet, le calcium est cardiotoxique et ces précautions sont nécessaires pour éviter de tuer la vache en la perfusant. Si des troubles cardiaques sérieux apparaissent (bradycardie, arythmie, ...) il est nécessaire de ralentir voire d'arrêter la perfusion un moment ou de basculer sur une autre voie d'administration (Allen et al. 2008; Gourreau et al. 2012). Le principal inconvénient de la voie intraveineuse est l'hypercalcémie transitoire qui se met en place 10 minutes après le traitement puis l'hypocalcémie transitoire qui suit dans les 5 à 24 heures (Blanc et al. 2014). La meilleure solution pour éviter ce phénomène est de prendre le relai après la perfusion avec une administration de calcium sous cutanée ou per os. La voie sous cutanée peut être problématique selon la forme du calcium employée qui risque de provoquer une inflammation du muscle sous-jacent. Il ne faut pas dépasser 1 à 1,5 grammes de calcium par site (soit environ 75mL). L'absorption est beaucoup plus lente en raison de la médiocrité de la circulation périphérique. La voie per os peut être envisagée si la vache est parfaitement consciente (évite les problèmes de fausse déglutition). Le propionate de calcium peut être mélangé dans du propylène glycol ou du propionate d'ammonium (0,5kg dans 8 à 16L administré par drenchage) et a l'avantage de ne pas provoquer une acidose métabolique contrairement au chlorure de calcium. L'administration de 50 grammes de calcium per os permet un passage sanguin d'environ 4 grammes. Cette voie est intéressante car elle permet d'obtenir une concentration stable en calcium sur 24 heures (Blancetal.2014;Goff2008;Allenetal.2008;Gourreauetal.2012).

Habituellement, l'efficacité du calcium en intraveineuse est immédiate et environ 75% des vaches sont debout après la perfusion. Suite à ce premier traitement, il est possible que 25 à 30% de ces vaches rechutent dans les 12 à 24 heures, nécessitant un deuxième traitement. Ce phénomène est lié à l'hypocalcémie transitoire provoquée par l'administration du calcium par voie veineuse. Le relai par voie sous cutanée ou per os doit être envisagé chez toutes les vaches (Allen et al. 2008; Blancetal.2014).

1.2.3 Prévention de l’hypocalcémie post partum :

Les mesures décrites ici sont préventives et permettent d’éviter, qu’au moment du vêlage, la vache soit dans l’incapacité de mobiliser correctement son calcium et passe en état d’hypocalcémie clinique ou non.

1.2.3.1 L’apport en minéraux dans la ration :

Tout d’abord, il est indispensable de prévoir une alimentation adaptée, en quantité suffisante et disponible lors du tarissement. Cette période où la vache est improductive ne doit pas être négligée car elle correspond à la période de préparation au vêlage et la lactation à venir.

Des teneurs en minéraux ont été calculés afin de permettre une alimentation optimale, présentés dans le tableau ci-dessous (Goff2008,2014):

Tableau VI : Recommandations du taux d’incorporation en pourcentage de matière sèche pour la ration des vaches tarées

Ion	Taux d’incorporation
Calcium	0,85–1%
Magnésium	0,35–4%
Phosphore	0,4%
Sodium	0,12%
Potassium	1%
Chlore	[K]-0,5%
Soufre	<0,4%

Il faut veiller à garder un apport en calcium faible dans la ration avant vêlage afin de conserver en activité les mécanismes d’absorption du calcium (intestinaux et rénaux) via une sécrétion continue en PTH. Selon les études, on trouve des recommandations variables en apports calciques. Les recommandations sont de 20 grammes à 60 grammes par jour (DeGaris, Lean 2008), bien que la valeur recommandée pour une vache Holstein soit de 22 grammes par jour (Goff 2008). Mais ces valeurs doivent être contrôlées car une ration trop riche en calcium peut avoir des effets délétères et multiplier par plus de trois l’incidence de fièvre de lait dans un troupeau (Kronqvist et al. 2011). La teneur en calcium reste encore l’indice le plus fiable à prendre en considération pour les apports en calcium, soit environ 1% de la matière sèche (Goff 2008). Il est possible d’utiliser des chélateurs comme le zéolite à ajouter dans la ration afin de réduire la quantité de calcium assimilable.

Le magnésium est un ion directement lié aux hormones régulatrices de la calcémie et à leurs récepteurs (Goff 2008; Allen et al. 2008). Une magnésémie inférieure à 15mg/L est un facteur prédisposant à l’hypocalcémie (Martín-Tereso, Martens 2014; DeGaris, Lean 2008). Il faut donc veiller à incorporer au moins

0,35% de magnésium par kilogramme de matière sèche (Neves et al. 2017; Leno et al. 2017). Il a été montré qu'augmenter le taux d'incorporation de magnésium dans la ration de 0,3% à 0,4% permet de diminuer fortement le risque de fièvre de lait (baisse de 62%) (Lean et al. 2006).

La teneur en phosphore à respecter est de 0,4% par kilogramme de matière sèche sans pour autant dépasser la dose seuil par jour de 80 grammes (DeGaris, Lean 2008; Goff 2008) car cela peut bloquer la production rénale de 1,25dihydroxyvitamine D et donc augmenter la prévalence de fièvres de lait (Eisenberger et al. 2014; Venjakob et al. 2017).

Les ions sodium, potassium, chlore et soufre sont à prendre en compte pour obtenir une ration avec un bilan anion cation (BACA) négative, entre -50 et -100 mEq/kg de matière sèche. Le BACA se calcule de la façon suivante : $=(\text{!+ !})-(\text{!+!!})$

Il ne faut pas dépasser un taux d'incorporation en soufre de 0,4% au risque de créer une intoxication chez les vaches tarées (Goff 2008). De même, dépasser le taux recommandé d'incorporation en potassium peut créer une alcalose métabolique et perturber l'absorption en magnésium ainsi que les récepteurs à la PTH sur les os et les reins. L'ajout de chlore dans la ration permet de contrer cet effet alcalinisant propre au potassium et plus particulièrement au déséquilibre sodium/potassium. Le chlore et le soufre, acidifiants de la ration, peuvent être ajoutés dans la ration sous forme de sels anioniques : chlorure de magnésium et chlorure d'ammonium. Ce sont les deux formes les plus utilisées dans le commerce car elles ont le moins d'impact sur l'aspect gustatif de la ration. L'ajout d'anions dans la ration donne un goût particulier que les vaches n'apprécient pas, ce qui entraîne souvent une baisse de matière sèche ingérée (Martín-Tereso, Martens 2014; Salat 2005).

L'efficacité de la ration vaches tarées peut s'objectiver en réalisant des prélèvements d'urine afin d'en analyser le pH. Un pH urinaire compris entre 6,2 et 6,8 montre une ration correctement équilibrée en anions et cations et permet une diminution des risques de fièvre de lait. Il faut cependant être extrêmement vigilant car si la ration est trop anionique, par un ajout trop important de chlorure notamment, la décalcification des animaux est très intense et la matière sèche ingérée diminue. Les vaches peuvent alors présenter des fractures spontanées et un déficit énergétique (Goff 2008; Kronqvist et al. 2011).

1.2.3.2 Surveiller la fibrosité et l'apport énergétique :

L'autre paramètre de la ration à surveiller est sa fibrosité et son apport énergétique. En effet, lors du tarissement la vache a besoin d'un apport énergétique moindre mais doit conserver un rumen prêt pour la lactation suivante. Afin de rentabiliser au maximum la ration en lactation et éviter un déficit énergétique qui pourrait lui être délétère en début de lactation, le rumen doit conserver une flore bactérienne compatible avec l'apport de concentrés en grande quantité et des

papilles ruminales de taille suffisante (Salat 2005). En pratique, il est conseillé de donner une ration fibreuse de densité énergétique moyenne, distribuée à volonté. Souvent, cette ration est constituée des fourrages de la ration des vaches en lactation mais diluée avec de la paille. La paille apporte des fibres grossières qui permettent de conserver des papilles ruminales de taille correcte tout en apportant peu d'énergie. Deux à trois semaines avant vêlage, il est conseillé de réintroduire des aliments concentrés, riches en amidon et sucres, afin de préparer la flore ruminale (Allen et al. 2008). Durant cette période, la vache doit manger à sa faim et avoir un rumen toujours plein. Le score de remplissage du rumen est un indice précieux pour connaître l'appétit des vaches et si la ration est distribuée en quantité suffisante. Il doit toujours être au-dessus de 4 sur une échelle de 5. De plus il est primordial de garder la même note d'état corporel, recommandée entre 3,25 sur une échelle de 5. Une vache trop grasse au vêlage a un risque plus élevé de dystocies et de maladies métaboliques tandis qu'une vache trop maigre n'aura pas assez de réserves pour entamer sa lactation (Gourreau et al.2012;Espositoetal.2014).

1.2.3.3 Traitement de la fièvre de lait

Le traitement de la fièvre de lait consiste en un apport de calcium afin de restaurer une calcémie normale. Il faut agir le plus tôt possible. Il y a différentes façons d'apporter du calcium mais celle qui est préconisée est l'administration intraveineuse. Le calcium se présente sous forme de sels (souvent du borogluconate de calcium mais d'autres formes existent : gluconate, glucoheptonate, chlorure, glutamate). Dans ces solutions, le calcium est la plupart du temps associé à du magnésium, du phosphore et du glucose. Généralement, elles permettent d'amener 8,5 à 11,5 g de calcium par 500 mL. La dose à administrer est de 2 g de calcium pour 100 kg de poids vif. Il est aussi recommandé de respecter un apport de 1 g de calcium par minute. En effet, si le calcium est donné trop rapidement, la vache risque une arythmie cardiaque pouvant être fatale. Les signes d'hypercalcémie sont une tachycardie et des blocs cardiaques. Une auscultation du cœur et une surveillance de la fréquence cardiaque sont donc indispensables afin d'adapter le rythme de la perfusion voire l'arrêter. En général, une perfusion de calcium permet de remonter la calcémie à sa valeur normale pendant 4 heures (Goff, 2008). Il faut respecter un délai de 8 à 12 heures entre deux administrations (Institut de l'élevage, 2008). La solution de calcium doit être ramenée à température corporelle (dans un seau d'eau chaude) avant d'être administrée à l'animal.

Le calcium peut aussi être apporté par voie sous cutanée. Dans ce cas, il ne faut pas dépasser 1 à 1,5 g de calcium par site (soit 50 à 75 mL). Les inconvénients sont que le niveau d'absorption est plus variable, que l'efficacité est différée et qu'il faut faire plusieurs points d'injection avec des sels peu irritants. La voie intra musculaire est elle aussi disponible et là aussi il y a une dose limite : 0,5 à 1 g de calcium par site afin d'éviter la nécrose des tissus. Cette voie nécessite donc de faire plusieurs points d'injection ce qui n'est pas forcément recommandé pour la qualité de la

viande. Enfin, l'apport de calcium par voie orale seule n'est pas conseillé pour le traitement de la fièvre de lait ; il ne faut l'utiliser qu'en relai d'une

1.2.3.4 Traitements préventifs :

Des traitements préventifs peuvent être mis en place avant ou au moment du vêlage : soit, quelques jours avant vêlage, une supplémentation en 1,25 dihydroxyvitamine D, soit au moment du vêlage du calcium directement. Chez les vaches à risque, c'est-à-dire les vaches plus âgées, l'apport de vitamine D sous sa forme active (1,25dihydroxyvitamine D) permet de maintenir un niveau de calcium plasmatique stable au vêlage (Allen et al. 2008). L'apport de vitamine D peut se faire par voie orale à raison de 20 000 à 30 000 UI par jour (Goff 2008; Bachmann et al. 2017) ou injectable en intramusculaire (PRECALCY D3®) à raison de 10 000 000 UI, deux à huit jours avant le vêlage (Bachmann et al. 2017). Une quantité trop importante de vitamine D (plus de dix millions d'UI) peut créer une calcification anormale des tissus. Entre 500 000 et 1 000 000 d'UI, les risques de fièvre de lait sont augmentés car la transformation rénale de vitamine D en son métabolite est complètement stoppée en raison des concentrations en 1,25dihydroxyvitamine D suffisantes par l'apport extérieur. Par conséquent, lorsque l'apport en 1,25dihydroxyvitamine D cesse, les vaches sont incapables de compenser la baisse de façon endogène (Wilkens et al. 2013; Gourreau et al. 2012; Vieira-Neto et al. 2017).

Le calcium par voie orale ou sous cutané peut être utilisé en prévention de la fièvre de lait. Ces traitements doivent être effectués pendant la période la plus proche du vêlage, si possible juste avant ou sinon dans les 24 heures qui suivent (Leno et al. 2017). Le but de la voie orale est de forcer au niveau intestinal l'absorption passive du calcium. Plusieurs préparations sont disponibles. Le chlorure de calcium est un sel très bien absorbé mais qui est très acidogène et doit être utilisé avec précaution si la vache est déjà nourrie avec une ration à BACA négatif. Le calcium peut s'utiliser sous forme de gel comme du propionate de calcium qui a l'avantage de ne pas être acidogène mais qui est absorbé plus lentement. Les doses recommandées sont environ de 100 à 150 grammes, un jour avant vêlage, le jour du vêlage et le jour suivant (Blanc et al. 2014). Le deuxième avantage que présente le propionate de calcium est d'apporter de l'énergie sous forme de propionate, précurseur de la néoglucogénèse, important en début de lactation pour combler les déficits énergétiques. Récemment une nouvelle forme d'apport oral a été proposée : le pidolate de calcium. Le pidolate de calcium, associé au magnésium, est un sel organique fortement hydrosoluble, qui joue le rôle de transporteur actif du calcium jusqu'au cytoplasme de la cellule cible, améliorant ainsi son taux d'absorption. Administré sous forme de bolus, 1 à 4 heures avant vêlage (total 11,3 g de Ca et 1,8 g de Mg), il permet d'obtenir des calcémies post partum plus élevée et plus proches des valeurs usuelles que celles observées sur des animaux qui ne reçoivent pas de calcium. Un effet sur la phosphatémie a également été rapporté, cela est intéressant car l'hypophosphorémie complique l'hypocalcémie dans près de 55 % des cas de

fièvre vitulaire(Bertauxetal2011). L'apport oral permet de maintenir une calcémie dans les normes pendant plus de 10 heures. La perfusion sous cutanée de calcium permet elle aussi de maintenir une calcémie constante pendant plusieurs heures car la circulation périphérique ne permet pas une absorption massive de calcium (Goff2008;Amanlouetal.2016).

1.2.4 Facteurs de risque de l'hypocalcémie :

1.2.4.1 Facteurs liés à l'animal :

L'animal individuellement peut être plus ou moins prédisposé à l'hypocalcémie selon sa race, son âge, sa production laitière ou son état d'engraissement.

Il existe des races plus prédisposées à l'hypocalcémie, notamment les vaches laitières (en opposition avec les vaches allaitantes). Les Jersiaises sont les plus touchées. Cela serait dû à un nombre plus limité de récepteurs intestinaux à la 1,25dihydroxyvitamine D (Allen et al.2008).

Le principal facteur de risque est l'âge et la parité de la vache. L'incidence de fièvre de lait augmente avec l'âge de la vache. Le risque de fièvre de lait peut augmenter de 9% par lactation. L'explication de ce phénomène est la modification du métabolisme de la vitamine D chez les vaches plus âgées. En effet, une étude a montré (Wilkens et al. 2013) que les vaches en seconde lactation présentaient des concentrations plus élevées en 1,25dihydroxyvitamine D que les troisièmes lactations. La conclusion de cette étude est la mise en évidence d'une demi-vie plus courte du métabolite de la vitamine D chez les vaches plus âgées et une diminution de l'expression ou de l'activité de la 24 hydroxylase chez les plus jeunes vaches. De plus, avec l'âge, la capacité des os à répondre à la PTH et à mobiliser le calcium diminue (Allen et al. 2008; Weaver et al. 2016). A cela s'ajoute une diminution du nombre de récepteurs intestinaux à la 1,25dihydroxyvitamine D qui diminue l'absorption de calcium (Weaver et al. 2016). Tous ces phénomènes combinés expliquent l'augmentation majeure des cas d'hypocalcémie avec l'âge via une altération des mécanismes de l'homéostasie calcique. Les vaches plus âgées augmentent leur production de lait et donc leurs besoins en calcium. A partir de la troisième lactation, les vaches doivent donc faire face à une augmentation des besoins mais en parallèle à une altération de leur métabolisme calcique aboutissant à une moins bonne absorption et mobilisation du calcium (Gourreau et al. 2012; Lean et al.2006;DeGaris,Lean2008).

La note d'état corporel (NEC) joue un rôle non négligeable dans l'hypocalcémie. Les vaches grasses, avec une valeur de NEC supérieure ou égale à 4 sur une échelle de 1 à 5, ont 3,5 fois plus de risque de développer une fièvre de lait (Goff 2016; Roche et al. 2013). En effet, les vaches grasses au vêlage ont tendance à avoir une baisse de matière sèche ingérée le jour précédent la mise bas et les jours suivants (Salat 2005). Ceci s'explique par le fait d'une plus grande lipomobilisation, donc

d'une augmentation du taux d'acides gras non estérifiés et de corps cétoniques dans le sang (Chamberlin et al. 2013). Le taux d'acides gras non estérifiés participe à la régulation de la matière sèche ingérée (Chapinal et al. 2011). Les vaches trop grasses ont un apport calcique moindre au moment où les besoins sont les plus forts, ce qui les prédispose plus à l'hypocalcémie (Roche et al. 2013; DeGaris, Lean2008;McArtetal.2013).

1.2.4.2 L'apport trop important en calcium :

L'échec de la mise en place de façon efficace et précoce des mécanismes hormonaux régulant la calcémie peut avoir plusieurs causes provenant souvent d'une mauvaise préparation au vêlage. Le principal facteur à incriminer est la ration.

La distribution d'une alimentation trop riche en calcium au moment du tarissement entraîne une mise en dormance des mécanismes d'absorption actifs et hormonaux dépendant. En effet, les transports membranaires actifs et vitamine D dépendant ne sont pas activés car la diffusion passive suffit pour combler les besoins en calcium. De même, la résorption osseuse de calcium devient inutile et les parathyroïdes s'atrophient faute de stimulation. Les taux de PTH et de 1,25dihydroxyvitamine D sont très faibles et incapables de fournir une réponse suffisante le moment venu (Salat 2005; Gourreau et al. 2012; Allen et al. 2008). Une augmentation même minime de la

Teneur en calcium des rations des vaches tarées (de 5 à 10g/j de matière sèche) multiplie l'incidence de fièvre de lait de 327% (Kronqvist et al. 2011). Nous l'avons vu précédemment, la teneur en calcium dans la ration doit être comprise entre 0,85% et 1%, associée à une ration BACA négative, cela permet de limiter au maximum les fièvres de lait.

Le schéma ci-dessous montre l'évolution du risque de fièvre de lait selon le taux d'incorporation (Lean et al. 2006). Des taux d'incorporation en calcium très haut (entre 2 et 2,5%) sont aussi protecteurs contre la fièvre de lait mais le lien n'est pas clairement établi.

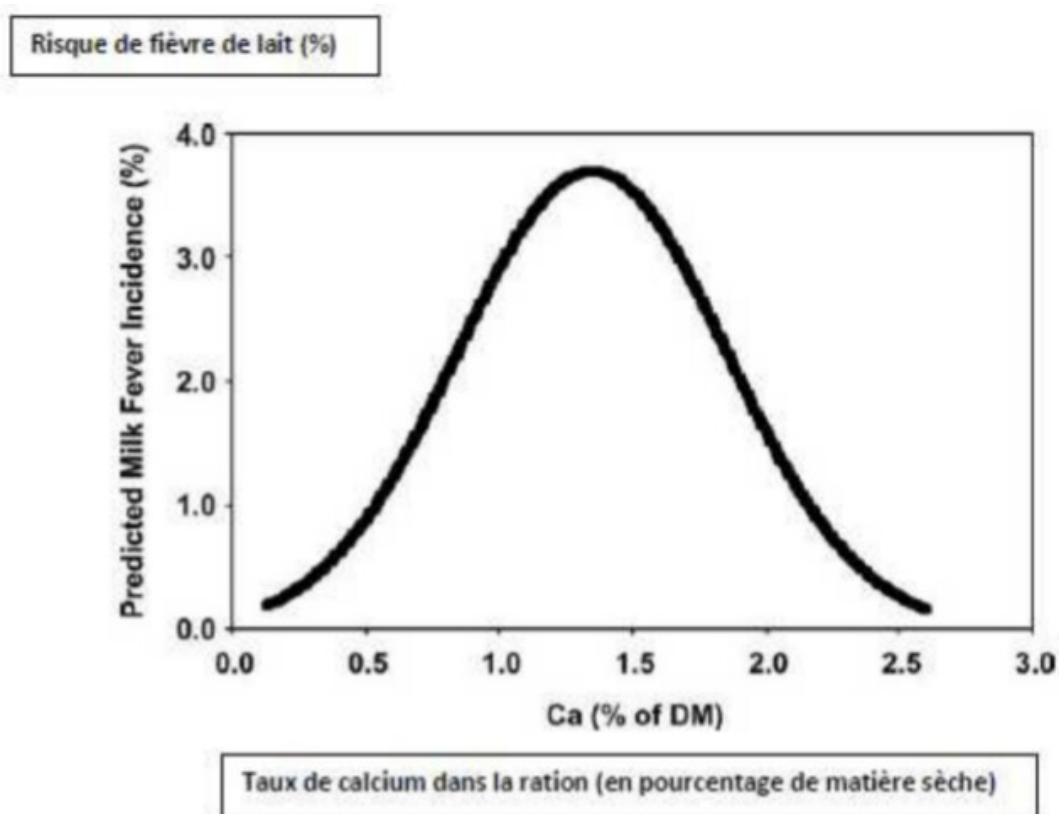


Figure 5 : Risque de fièvre de lait selon le taux de calcium présent dans la ration

1.2.4.3 L'alcalose métabolique :

L'alcalose métabolique provenant d'une alimentation déséquilibrée en faveur des cations Na^+ et K^+ contribue à l'apparition des fièvres de lait (Goff 2008). En effet, avec un apport trop important en cations, une disparité de la charge électrique sanguine se met en place. L'organisme restaure l'électro neutralité sanguine en éliminant des protons. Il en résulte une augmentation du pH sanguin et donc, une alcalose métabolique. Celle-ci provoque une inactivation des récepteurs à la PTH sur le rein et sur les os. Il en résulte une non conversion de la vitamine D en son métabolite actif et une absence de libération du calcium des os. L'absence de 1,25dihydroxyvitamine D entraîne une mauvaise absorption intestinale de calcium (Salat2005;Allenetal.2008).

Il est fortement recommandé d'avoir une ration avec un BACA négatif en fin de tarissement. Cette ration permet de limiter l'alcalose métabolique et de ne pas inactiver les récepteurs à la PTH.

Le schéma ci-dessous montre le comportement altéré du récepteur à la PTH en cas d'alcalose (Goff2008).

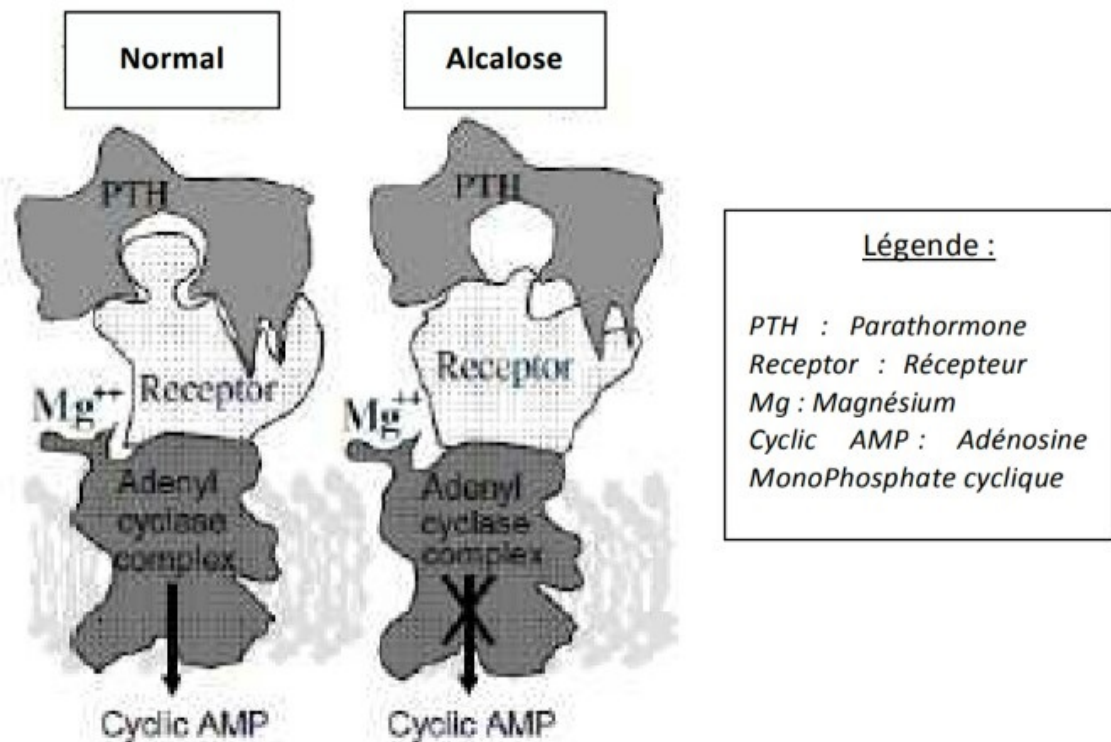


Figure 6 : Impact du pH sur le fonctionnement du récepteur à la parathormone

1.2.4.4 L'hypomagnésémie :

La concentration plasmatique normale en magnésium chez la vache est comprise entre 17 et 30 mg/L. Le magnésium est majoritairement un ion intracellulaire, indispensable au bon fonctionnement de beaucoup de réactions enzymatiques par son rôle de coenzyme. Il est présent sous plusieurs formes (Goff2014;Allenetal.2008): - Environ20%du magnésium est lié à des protéines. - Environ65%est sous forme ionisé. – Le reste est complexé avec du phosphate ou du citrate.

Chez une vache d'environ 600 kilogrammes, on retrouve 0,85 gramme de magnésium dans le sang, 3 grammes dans les fluides extracellulaires, 79 grammes dans les cellules et 205 grammes dans la matrice osseuse. Bien que les os constituent une réserve de magnésium conséquente, celle-ci n'est pas exploitable comme pour le calcium. Le maintien d'une magnésémie normale se fait presque en totalité par l'absorption via l'alimentation. Chez la vache adulte, le magnésium est absorbé par le rumen via un transporteur actif sodium dépendant. Cette absorption dépend de la concentration en magnésium soluble dans le rumen. Le fourrages contiennent des concentrations en magnésium assez importantes mais possèdent des molécules capables de chélater cet ion et de le rendre indisponible comme le tricarballylate ou l'acide linoléique. De plus, la solubilité du magnésium diminue lorsque que le pH du rumen passe au-dessus de 6,5. Ce phénomène se produit

lorsque les vaches sont mises en pâture par ingestion d'herbe et stimulation de la salivation (Goff2014,2008).

Une réduction prolongée de la concentration plasmatique en magnésium provoque une fuite de magnésium intracellulaire pour rétablir l'équilibre. Or le magnésium intracellulaire est indispensable au fonctionnement de l'adénylcyclase (Goff2008, 2014).

Le magnésium agit sur l'homéostasie calcique par deux voies : la première en diminuant la sécrétion de PTH, la deuxième en diminuant la sensibilité des tissus à la PTH (Salat 2005; Allen et al. 2008). En effet, le relai de l'information en intracellulaire lors d'une hypomagnésémie ne peut pas se faire faute du fonctionnement incorrect de l'adényl cyclase. L'hypomagnésémie constitue un facteur de risque à la fièvre de lait car la sécrétion de PTH ainsi que les récepteurs à la PTH sont magnésium dépendants (Martín-Tereso,Martens2014;Kronqvistetal.2011).

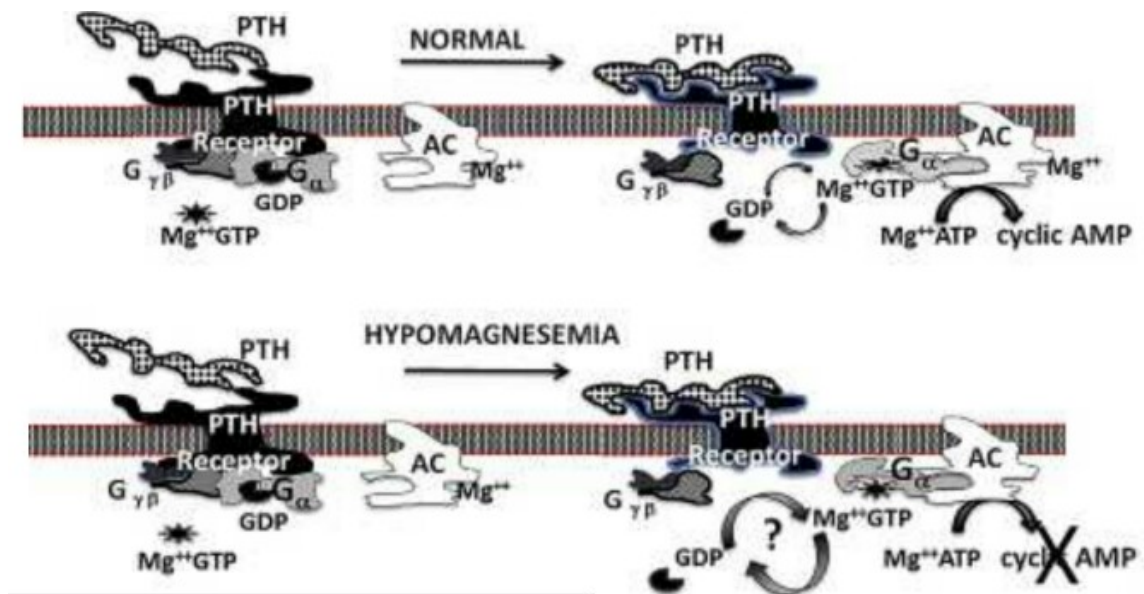


Figure 7 : Modification du fonctionnement du récepteur à la PTH en cas d'hypomagnésémie.

1.2.4.5 L'excès de phosphates :

La concentration plasmatique habituelle en phosphates est comprise entre 43 et 78 mg/L chez la vache (Allen et al. 2008; Quiroz-Rocha et al. 2009). Le phosphore est un anion majoritairement intracellulaire nécessaire à la formation d'adénosine triphosphate (ATP). Il permet également le maintien de l'intégrité de la membrane cellulaire, la contraction musculaire et la conduction du message nerveux. De plus il est un des composants majeurs de la matrice osseuse en formant les cristaux d'hydroxyapatite (Allen-Durrance2017).

Chez la vache, le phosphore est à 80-85% sous forme de cristaux d'hydroxyapatite dans l'os, à 14-15% présent dans les tissus mous (notamment les muscles) et moins de 1% du phosphore est

présent dans le milieu extracellulaire. L'absorption des phosphates se fait via des transporteurs actifs au niveau de l'intestin grêle (Allen-Durrance2017).

Sa concentration est régulée par la PTH qui augmente la phosphorémie par activation des ostéoclastes et destruction des cristaux d'hydroxyapatite. La 1,25dihydroxyvitamine D augmente son absorption intestinale et la calcitonine augmente l'excrétion de phosphate dans les urines. D'autres hormones agissent sur la réabsorption des phosphates dans les urines : les hormones de croissance, l'insuline ou encore la thyroxine (Goff2008;Allen-Durrance2017).

L'excès de phosphates (plus de 80 grammes par jour) empêche la production rénale de 1,25dihydroxyvitamine D (Goff 2008). Sans cette hormone, les mécanismes osseux et intestinaux de résorption du calcium ne peuvent pas se mettre en place. L'homéostasie du calcium est perturbée et il en résulte un risque plus grand d'hypocalcémie (DeGaris, Lean2008).

1.2.4.6 Autres :

De façon plus anecdotique, une atteinte rénale ou hépatique peut empêcher le bon métabolisme de la vitamine D et donc diminuer sa sécrétion et ses effets (Salat2005).

Chapitre III:

l'impact économique d'hypocalcémie

1.3 Impact de l'hypocalcémie subclinique sur la vache laitière au moment du péripartum :

Le péripartum (3 semaines avant et après vêlage) est une période clé chez la vache qui va déterminer toute sa lactation à venir. On peut observer un mois après vêlage une recrudescence de maladies chez la vache qui sont dues à tous les bouleversements subis par la vache durant cette période. L'hypocalcémie qu'elle soit clinique ou subclinique a des conséquences variées sur la production de lait et la santé de la vache laitière. Mais le vêlage en lui-même est un évènement stressant qui demande à l'organisme des capacités d'adaptation et de changements métaboliques conséquents (Chapinaletal.2011).

1.3.1 Modifications physiologiques autour du vêlage :

Le vêlage constitue pour la vache laitière un évènement stressant accompagné de changements marqués tant au niveau endocrine qu'au niveau métabolique. La vache passe d'un état de gestation sans production laitière à un état de lactation. Le vêlage et le début d'une production laitière entraînent une balance énergétique négative pour la vache, un remaniement hormonal et une baisse d'immunité (Quiroz-Rochaetal.2009).

1.3.1.1 Une balance énergétique négative :

Une vache en début de lactation subit non seulement un déficit énergétique plus ou moins marqué selon la préparation au vêlage qu'elle a reçu mais aussi, selon ses capacités propres à mettre en place des mécanismes de mobilisation énergétique.

1.3.1.1.1 Début d'une production lactée :

Le début de la production lactée est un phénomène très demandeur en énergie et en calcium. Dès la dernière semaine de gestation, la vache commence à produire du colostrum mais doit encore subvenir aux besoins utéro-placentaire. Ces besoins représentent pratiquement 30% de l'énergie totale, 45% du glucose total que la vache produit ou ingère et près de 72% des apports en acides aminés (Salat 2005). Lorsque la lactation débute, la vache multiplie ses besoins en énergie par 3, ses besoins en glucose par 2,5 et les besoins en acides aminés doublent. Sur les deux premières semaines de lactation, la production laitière nécessite près de 16 kilogrammes de protéines pour synthétiser du glucose et des acides aminés essentiels comme la glutamine (Bigras-Poulin, Tremblay 1998;Goff2016).

1.3.1.1.2 Une baisse d'appétit :

Alors que les besoins en énergie triplent, le vêlage entraîne une diminution de la matière sèche ingérée entre 10 et 30% (Salat 2005; Goff 2008). La baisse d'ingestion peut commencer 3 semaines avant le part mais la baisse la plus importante est objectivée 1 semaine avant (Esposito et al.2014).

Plusieurs facteurs peuvent influencer la prise alimentaire(Grummeretal2004):

- L'âge : les vaches plus âgées ont une meilleure capacité d'ingestion que les génisses.

- La note d'état corporel (NEC): les vaches grasses (NEC supérieure à 4 sur une échelle de 5) ont tendance à diminuer leur matière sèche ingérée.

- La composition de la ration, sa disponibilité, la compétition entre vaches,...

Il y a donc un fort décalage entre les besoins et les apports énergétiques et cela conduit inévitablement à une balance énergétique négative.

1.3.1.1.3 Lipomobilisation :

La vache faisant face à des apports insuffisants pour combler ses besoins va mobiliser ses propres réserves pour compenser son manque. En début de lactation, la vache peut mobiliser entre 30 et 60 kilogrammes de réserves adipeuses pour soutenir son métabolisme. Cette lipomobilisation entraîne une augmentation de la concentration plasmatique en acides gras non estérifiés (AGNE). Ceux-ci servent de précurseurs métaboliques pour produire du glucose dans les mitochondries des hépatocytes via le cycle de Krebs (Salat2005;Chamberlinetal.2013).

L'utilisation des graisses comme source d'énergie est un processus normal chez la vache mais avec un déficit énergétique trop marqué, les quantités d'AGNE libérés en réponse sont trop grandes. Le métabolisme hépatique est alors surchargé et cela a pour conséquence une déviation des voies métaboliques vers la production de corps cétoniques et une stéatose hépatique (Salat 2005; Chamberlinetal.2013).

En outre, en fin de gestation, la plupart des tissus subissent un état d'insulino-résistance, comme le muscle ou le tissu adipeux. Cet état d'insulino-résistance entraîne une diminution de l'entrée de glucose dans ces cellules. Ces tissus doivent trouver une autre source d'énergie disponible, les AGNE. Avant le part, on observe une augmentation de libération d'enzymes lipolytiques en réponse à cet état d'insulino-résistance. Ce phénomène permet d'orienter le glucose préférentiellement vers les organes dont les besoins en énergie sont accrus à l'approche du part tels que la mamelle ou le placenta (Espositoetal.2014).

1.3.1.2 Un remaniement hormonal :

1.3.1.2.1 Œstrogènes et progestérone :

Chez la vache, la gestation est maintenue par un corps jaune présent sur l'ovaire qui libère dans l'organisme de la progestérone. Pendant toute la gestation, la vache est donc sous influence de la progestérone, avec un niveau d'œstrogènes très bas car les ovaires sont au repos.

Environ cinq jours avant le vêlage, le taux de progestérone chute fortement et on observe une augmentation de la concentration plasmatique en œstrogènes. Ces remaniements hormonaux sont responsables d'une diminution de la matière sèche ingérée et participent donc à la stimulation de la lipolyse (Espositoetal.2014;Bigras-Poulin,Tremblay1998).

1.3.1.2.2 Un évènement stressant :

Les quelques semaines précédant le vêlage, les vaches sont souvent changées de lot, ramenées du pré à la stabulation ou transférée d'un box à un autre. Ces changements de lieux s'accompagnent bien souvent de changements de congénères. Lorsqu'une vache arrive dans un nouveau lot, les relations hiérarchiques doivent se mettre en place et il n'est pas inhabituel que la nouvelle venue passe quelques jours sans avoir pleinement accès à la ration ou à un couchage. Ces conditions entraînent un stress chez la vache (Salat2005;Trevisi, Minuti2017).

De plus on peut observer quelques jours avant vêlage, avec l'augmentation du taux plasmatique en œstrogène, une augmentation des taux de cortisol, hormone du stress. Cela participe à la baisse de matière sèche ingérée et favorise la mobilisation des graisses (Esposito et al. 2014; Bigras-Poulin, Tremblay1998).

1.3.1.2.3 Hormone de croissance :

Dès le début de la lactation, le taux d'insuline growth factor 1 (IGF-1) diminue. En parallèle on peut observer une augmentation de la concentration plasmatique en hormone de croissance (GH). Cette hormone stimule la néoglucogénèse et la lipolyse(Espositoetal.2014).

1.3.1.2.4 La prolactine :

La prolactine est l'hormone de la production lactée. Le jour précédant vêlage, la concentration plasmatique en prolactine augmente brutalement ce qui stimule la synthèse de colostrum (Goff2008;Salat2005).

1.3.1.2.5 La sérotonine :

La sérotonine a de multiples actions dans le métabolisme, dont celle d'être un régulateur homéostatique de la lactation. La sérotonine a un effet sur l'involution de la glande mammaire lorsque la vache se tarie en régulant l'expression de la protéine qui désassemble les jonctions serrées des cellules de la mamelle. Elle a aussi un effet au niveau de la régulation de la masse osseuse et permet une diminution de la synthèse des ostéoblastes et une augmentation de l'activité des ostéoclastes. En ce sens, la sérotonine est une hormone légèrement hypercalcémiant, mais elle active aussi les transporteurs actifs de calcium au niveau de la mamelle afin de concentrer le calcium dans la mamelle. C'est une hormone qui favorise donc la mobilisation du calcium vers la mamelle (Weaveretal.2016).

Au moment du vêlage ou quelques jours avant, les taux en sérotonine augmentent. Cela provoque une activation des transporteurs du calcium vers la mamelle puis vers le lait. On observe un déficit transitoire en calcium ce qui active par la suite les mécanismes de régulation de l'homéostasie calcique (Weaveretal.2016).

1.3.1.3 Une baisse d'immunité :

La majorité des affections touchant la vache apparaissent un mois après vêlage. Durant la période de transition, on peut observer une immunodépression. Cela s'exprime par une diminution de la capacité des neutrophiles à effectuer la phagocytose, une baisse des fonctions immunitaires comme la diapédèse et une diminution de la capacité des lymphocytes à synthétiser des anticorps. Le taux d'immunoglobulines circulant diminue (Trevisi, Minuti 2017). De plus, une diminution de la population des lymphocytes circulants est mise en évidence car ceux-ci répondent moins bien aux agents mitogènes (Quiroz-Rochaetal.2009;Salat2005).

Ce phénomène s'explique par une conjonctions de plusieurs facteurs hormonaux, un état inflammatoire, une balance énergétique négative et un stress oxydatif (Esposito et al. 2014; Salat 2005;Trevisi, Minuti2017).

1.3.1.3.1 Une action hormonale :

Comme vu précédemment, le vêlage est un évènement stressant subit par la vache, autant par les modifications métaboliques qu'elle subit que par les changements environnementaux. Le taux de cortisol, hormone du stress augmente autour du part de façon concomitante avec le taux d'œstrogène. Or, le système immunitaire est sous le contrôle des hormones sexuelles. L'axe hypothalamo-pituitaire a un rôle suppresseur de l'immunité en présence de stress chronique (Trevisi, Minuti2017;Salat2005).

1.3.1.3.2 Lipomobilisation et immunodépression :

Le péripartum est une période marquée par une balance énergétique négative, résultante d'une augmentation brutale des besoins et d'une capacité d'ingestion diminuée. Les apports protéiques et glucidiques sont insuffisants. Or, certains acides aminés comme la glutamine sont essentiels et permettent aux cellules de se diviser plus rapidement, notamment les leucocytes (Goff 2016).

Il s'en suit une lipomobilisation pour combler les besoins, ce qui provoque une augmentation de la libération d'AGNE. Les voies métaboliques peuvent être surchargées par cet apport en AGNE et elles dévient alors vers la production de corps cétoniques. En parallèle, il apparait une stéatose du foie. Si le déficit énergétique est trop fort, on peut observer une accumulation de corps cétoniques et parfois l'apparition de signes cliniques témoignant d'une cétose. Or, lorsque la

concentration en corps cétoniques est trop élevée, une baisse du chimiotactisme des leucocytes se produit, entraînant donc une mauvaise migration de ces cellules (Esposito et al. 2014).

1.3.1.3.3 Le vêlage, un état inflammatoire et un stress oxydant :

Le péripartum est une période à la fois marquée par une forte inflammation au moment du vêlage mais aussi par un état de stress oxydant qui agit sur l'immunité.

Pendant la gestation, on observe un ratio lymphocyte T1 pro inflammatoires (LT1) sur lymphocytes T2 anti-inflammatoires (LT2) diminué, lié à la tolérance du fœtus. En effet pour maintenir la gestation du fœtus, le système immunitaire est dans état d'immunotolérance vis-à-vis du fœtus (Trevisi, Minuti 2017). Autour du vêlage, il y a une augmentation d'interleukine 8 (IL-8) et d'haptoglobuline qui provoquent un état inflammatoire. Au moment du vêlage, l'involution utérine et le début de la production laitière entraîne le relargage de cytokines pro-inflammatoires comme le tumoral necrosis factor alpha (TNF α), l'IL1 ou encore l'IL6 (Esposito et al. 2014). Cet état d'inflammation a des conséquences sur les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes Th17, qui ont des rôles centraux dans la régulation de l'immunité. On observe notamment une baisse des capacités de diapédèse des cellules immunitaires (Trevisi, Minuti 2017).

Le vêlage entraîne une demande en énergie conséquente, avec la mise en place de la lactation et les perturbations métaboliques, qui se traduit par une augmentation de la production de radicaux libres. Ces molécules sont capables d'entraîner des dommages cellulaires en déstabilisant les lipides membranaires par peroxydation : c'est le stress oxydant. Les cellules immunitaires y sont particulièrement sensibles car leur membrane contient beaucoup d'acides gras polyinsaturés, très sensibles à la peroxydation (Esposito et al. 2014; Trevisi, Minuti 2017).

Ce phénomène est aggravé par le déficit en vitamine A et E subit au moment du vêlage. Les vitamines A et E ont des propriétés anti oxydantes qui protègent particulièrement les neutrophiles des radicaux libres. Or, au moment où la lactation se met en place, près de 38% de vitamine A et 47% de vitamine E sont exportées vers le colostrum. De plus, les apports en matière sèche autour du vêlage diminuent à la suite des perturbations hormonales ce qui accentue ce déficit en vitamines (Salat 2005).

1.3.2 Impact de l'hypocalcémie sur le métabolisme énergétique :

L'hypocalcémie a plusieurs conséquences sur le métabolisme énergétique de la vache au moment du péripartum. En effet, les vaches hypocalcémiques ont plus de mal à couvrir leurs besoins et leur métabolisme énergétique dévie plus facilement vers la cétose (Goff 2016).

1.3.2.1 Baisse d'ingestion :

Les vaches en hypocalcémie subclinique ont tendance à avoir une quantité de matière sèche ingérée plus basse que les vaches normocalcémiques (Salat 2005). Cette diminution des apports s'accompagne d'une diminution de la fréquence et de l'intensité des contractions ruminales car le calcium est responsable de la contraction des muscles lisses. Pour une calcémie à 75mg/L, on observe une baisse de 30% des contractions du rumen et une diminution de leur amplitude de 25% (Salat 2005). Cette diminution de l'activité ruminale entraîne une moins bonne digestion de la ration qui influe aussi sur la caillette et les intestins. Cela entraîne une prise alimentaire diminuée (Martinez et al. 2012).

Les vaches hypocalcémiques ont tendance à moins se déplacer à l'auge et à l'abreuvoir les premières semaines post partum mais consomment 1,7kg par jour de matière sèche en plus 2 semaines avant vêlage (Jawor et al. 2012). Cette étude montre aussi que les vaches en hypocalcémie subclinique restent debout 2,6 heures de plus en moyenne avant vêlage, révélant un inconfort et entraînant une baisse de la rumination. De plus, ces mêmes vaches restent plus longtemps couchées un jour post vêlage (Jawor et al. 2012).

Les vaches qui commencent à exprimer des symptômes de fièvre de lait ne sont plus à même de s'alimenter correctement, soit parce qu'elles ont un comportement agité, soit parce qu'elles sont déjà couchées.

1.3.2.2 Augmentation des Acides Gras Non Estérifiés :

De façon physiologique, on observe une augmentation des AGNE au moment du péripartum provenant de la lipomobilisation mise en place pour rétablir une balance énergétique positive. Or les vaches qui présentent une hypocalcémie subclinique ont tendance à avoir au moment du part une concentration en AGNE plus élevée que les vaches normocalcémiques (Goff 2008; Martinez et al. 2012; Chamberlin et al. 2013). Ces concentrations peuvent atteindre 0,75 mmol/L au lieu de 0,60 mmol/L chez les vaches normocalcémiques (Reinhardt et al. 2011). De plus, les vaches hypocalcémiques ont un pic du taux d'AGNE décalé dans le temps par rapport aux vaches normocalcémiques. En effet, la concentration maximale en AGNE est atteinte le jour du vêlage pour les vaches en manque de calcium alors que chez les vaches saines, ce pic est atteint trois jours post vêlage (Chamberlin et al. 2013).

Cette augmentation plus marquée peut être expliquée par deux phénomènes. Tout d'abord, conformément à ce qui a été vu précédemment, l'hypocalcémie perturbe la prise alimentaire par diminution des capacités de digestion (Salat 2005). La baisse d'apport aggrave le déficit énergétique et entraîne une plus forte lipomobilisation donc une augmentation des AGNE. De plus, le calcium joue un rôle dans le métabolisme énergétique. Il est le second messager dans les hépatocytes pour stimuler le métabolisme oxydatif de la mitochondrie. Plus particulièrement, il

active le pyruvate déshydrogénase responsable de la conversion du pyruvate en acétyl coenzyme A, précurseur du cycle de Krebs. Le cycle de Krebs a lieu dans la mitochondrie et permet la réduction de coenzymes qui, par la suite, sont utilisées pour la néoglucogénèse. Quand la concentration en calcium chute, ces réactions sont limitées et il en résulte une carence énergétique accrue par manque de glucose. L'organisme compense donc en augmentant la lipolyse (Chamberlin et al. 2013).

Cette augmentation marquée des AGNE peut être délétère pour la vache. En effet, les AGNE sont une source d'énergie primaire pour la production de glucose via le cycle de Krebs. Cependant, si la concentration en AGNE augmente trop, le cycle de Krebs se retrouve saturé et d'autres voies métaboliques se mettent en place pour synthétiser des molécules énergétiques. Les AGNE en surplus sont convertis par oxydation incomplète en corps cétoniques et on observe une augmentation de la concentration en β -hydroxybutyrate (Esposito et al. 2014; Salat 2005; Chamberlin et al. 2013; Gordon et al. 2013). Les corps cétoniques en trop forte concentration peuvent avoir des effets négatifs sur la santé et la production de la vache, notamment en provoquant une cétose, clinique ou subclinique (Chamberlin et al. 2013; Martinez et al. 2012; Chapinal et al. 2011). La surcharge métabolique en AGNE provoque aussi une stéatose. En effet, au niveau hépatique, les AGNE en surplus subissent une ré-estérification en acides gras (Gordon, Le Blanc, Duffield 2013). Ces triglycérides sont stockés dans le foie au lieu d'être exportés car le foie subit une surcharge de travail (Chamberlin et al. 2013). Il a été montré que la concentration en AGNE était directement reliée au pourcentage de lipides présents dans le foie (Chamberlin et al. 2013). La stéatose perturbe l'uréogénèse hépatique ce qui entraîne une augmentation de l'ammoniémie qui perturbe la néoglucogénèse (Salat 2005).

Une lipomobilisation trop forte avec accumulation d'AGNE, création de corps cétoniques et stéatose hépatique altère la réponse immunitaire en diminuant la réponse et l'activité des neutrophiles (Martinez et al. 2012).

1.3.2.3 Cétose :

1.3.2.3.1 Etiologie et pathogénie :

La cétose est une maladie fréquente chez la vache laitière en début de lactation qui se caractérise par une lipomobilisation marquée et une forte demande en glucose de l'organisme. Ces deux conditions sont réunies en début de lactation car les vaches subissent un déficit énergétique conduisant à une lipomobilisation et le début de la production laitière demande une forte quantité d'énergie sous la forme de glucose (Allen et al. 2008).

La concentration en AGNE augmente fortement et sature les hépatocytes. Dans le foie, les AGNE alimentent le cycle de Krebs afin de participer à la formation du glucose, qui est la voie classique d'utilisation des AGNE en cas de déficit énergétique. Ils subissent une oxydation complète. En cas de déficit énergétique trop

important, certains précurseurs du cycle de Krebs sont manquants et les AGNE subissent une oxydation incomplète. Ils participent ainsi à la formation de corps

Cétoniques qui s'accumulent. Les corps cétoniques sont présents physiologiquement chez la vache et sont une source d'énergie alternative lorsque la glycémie est trop basse (Allen et al. 2008; Esposito et al.2014;Chapinaletal.2012).

Historiquement la cétose était classée en deux types selon le délai entre l'apparition des symptômes et le vêlage, et le type d'animal concerné (vache grasse ou non). Cette classification est tombée en désuétude aux Etats-Unis car la majorité des cétozes cliniques ont lieu dans les dix jours post vêlage (Gordon et al. 2013). La classification de cétose clinique ou subclinique est plus intéressante.

La cétose clinique touche entre 2 et 15 % des vaches durant le premier mois de lactation (Gordon et al. 2013). Les symptômes sont divers mais on observe la plupart du temps une perte de poids rapide, une baisse d'appétit, des préférences alimentaires (fourrages ou paille), des bouses très sèches, une baisse de production laitière, une ataxie et parfois les vaches libèrent une odeur de pomme pourrie (acétone) (Allen et al. 2008; Gourreau et al. 2012). Le diagnostic de la cétose se fait par dosage des β -hydroxybutyrates (β OH) et on considère qu'un taux supérieur à 3 mmol/L est caractéristique d'une cétose clinique (Zhang et al. 2016). Cette affection a un coût élevé pour l'éleveur et on estime à 211\$ la dépense occasionnée par un cas de cétose clinique (coût des traitements, taux de réforme augmenté, diminution de la production laitière) (McArtetal.2013).

La cétose subclinique touche environ 40% des vaches aux Etats-Unis mais dans certains états, ce pourcentage peut aller jusqu'à 80% (Zhang et al. 2016). Elle se caractérise par une absence de signe clinique évident mais par une augmentation des β OH au-dessus de 1,2 mmol/L dans les deux premières semaines suivant le part. Le pic d'incidence se situe à 5 jours post partum (McArt et al. 2013). Une étude montre qu'au moins la moitié des vaches laitières expérimentent un épisode de cétose subclinique dans le premier mois de lactation (Espositoetal.2014).

Les facteurs de risque de la cétose sont nombreux et l'hypocalcémie en fait partie par l'accentuation de la lipomobilisation qu'elle provoque et le dérèglement du métabolisme des hépatocytes. Les vaches en hypocalcémie subclinique ont un risque de développer une cétose multiplié par 5,5 (Rodríguezetal.2017).

1.3.2.3.2 Impact de la cétose subclinique :

La cétose subclinique touche beaucoup de vaches en début de lactation et peut avoir des conséquences sur la reproduction, la production et la santé de la vache laitière (McArt et al. 2013). Il a été montré qu'une vache présentant une élévation des β OH au-dessus de 1,2 mmol/L durant la première semaine de lactation avait un risque de réforme augmenté durant les soixante premiers jours en lactation (Roberts etal.2012).

La cétose entraîne une baisse de la matière sèche ingérée (Zhang et al. 2016) ce qui aggrave le déficit énergétique et accentue la lipomobilisation, donc la stéatose du foie (Salat 2005). Par l'augmentation des AGNE et une baisse d'encombrement du rumen, la cétose augmente aussi le risque de déplacement de caillette (Chapinalet al. 2011).

On observe aussi une baisse de la production laitière associée avec l'augmentation du taux de β OH (McArt et al. 2013). Une vache avec des β OH augmentés dans les deux semaines du post partum produit environ 2,4 kilogrammes de lait en moins par jour (McArt et al. 2013). De plus, la composition du lait est modifiée : le taux protéique est diminué en corrélation avec le déficit énergétique que subit la vache mais le taux butyreux reste inchangé (Chamberlin et al. 2013). Le taux butyreux représente la matière grasse présente dans le lait et il est étrange de ne trouver aucune augmentation de ce taux alors que la vache subit une forte lipomobilisation.

Les vaches en cétose subclinique présentent une fertilité altérée. Celles-ci ont une période d'anœstrus post partum plus longue et un taux de réussite en insémination première réduit de près de 20% si elles présentent un taux de β OH supérieur à 1,4 mmol/L (Salat 2005; Chamberlin et al. 2013).

De plus, chez les vaches en cétose on observe une augmentation des lactates, protéine pro inflammatoire, ainsi qu'une concentration en IL-6 dix fois supérieure aux vaches contrôlées au moment du péripartum (Zhang et al. 2016). A cause cet état pro-inflammatoire provoqué par cette affection, il est mis en évidence une baisse du chimiotactisme des leucocytes ainsi qu'une baisse de leur capacité à effectuer la diapédèse (Esposito et al. 2014). De ce fait, les vaches en cétose subclinique sont plus sensibles à certaines maladies en début de lactation : le risque de caillette est multiplié par 2 (Chapinal et al. 2012), le risque de mammite double aussi (Goff, Kimura 2012) et le risque de métrite est multiplié par 1,5 (Chapinalet al. 2011).

1.3.2.4 Déplacement de caillette :

La caillette chez la vache est l'équivalent de l'estomac chez les monogastriques. Elle fait suite aux trois pré-estomacs. Celle-ci est suspendue de manière lâche par le grand et le petit omentum. La laxité de ses attaches lui donne la possibilité de se déplacer dans la partie ventrale droite de l'abdomen, vers la gauche (déplacement de caillette à gauche ou DCG) ou vers la droite (DCD). Il est possible aussi dans certaines circonstances que la caillette tourne autour de son axe mésentérique lorsqu'elle se déplace à droite, créant une torsion et un déplacement de caillette. Environ 80% des déplacements de caillette apparaissent le premier mois de lactation (Allen et al. 2008). L'étiologie de cette maladie est pluri factorielle mais vient probablement d'une atonie de la caillette avec une accumulation de gaz sous forme d'AGNE volatils (Grummer et al. 2004; Gourreau et al. 2012; Salat 2005).

L'hypocalcémie est un facteur favorisant, tout comme la cétose. Une étude montre que les vaches dont la concentration en calcium passe sous le seuil de 80 mg/L ont 3,7 fois plus de risque de développer un déplacement de caillette (Rodríguez et al. 2017). Le déficit en calcium peut expliquer l'atonie de la caillette par manque de contractions musculaires. La réduction voire l'arrêt des contractions de l'abomasum entraîne l'accumulation de gaz et provoque une distension de la caillette. Ceci est un facteur de risque important pour le déplacement et la torsion de caillette.

La cétose, associée ou causée par l'hypocalcémie, est aussi associée à une augmentation des risques d'affections de la caillette (Chamberlin et al. 2013). La cétose montre un état de carence énergétique, souvent associé avec une hypoglycémie et une hypo-insulinémie. Or, ces deux états sont favorisants de l'atonie de la caillette (Salat2005).

L'hypocalcémie et la cétose provoquent une baisse de la matière sèche ingérée ce qui entraîne une vacuité des estomacs de la vache. Ceci est aussi un facteur favorisant du déplacement et de la torsion de caillette (Salat 2005; Allen et al. 2008). En effet, une étude a montré qu'un taux de β OH supérieur à 1,4 μ mol/L associé à une calcémie inférieure à 84 mg/L multipliait les risques de caillette par deux (Chapinal, LeBlanc, et al.2012).

1.3.3 Impact de l'hypocalcémie sur la production laitière :

Le lien entre production laitière et hypocalcémie au moment du vêlage ne fait pas l'unanimité parmi les études se ton retrouve parfois des résultats complètement opposés.

1.3.3.1 Quantité :

Le lien entre la quantité de lait produit par jour et hypocalcémie n'est pas encore clair et varie selon les études. Il serait juste de considérer que les vaches hypocalcémiques, ayant une baisse de matière sèche ingérée et un déficit en énergie plus marqué, produisent moins de lait (Goff 2008) Néanmoins l'hypocalcémie est souvent couplée à l'augmentation des β OH afin d'avoir des résultats significatifs. Une augmentation des β OH au-dessus de 1,2 mmol/L associée à une concentration en calcium inférieure à 84 mg/L diminue la production laitière (Chapinal et al. 2012). Cette perte peut aller jusqu'à 2,4 kilogrammes de lait en moins par jour en début de lactation mais n'est pas irréversible et les vaches, surtout les primipares, retrouvent des niveaux de production égaux après quelques semaines (McArtetal.2013).

Au contraire, une étude montre que les vaches en hypocalcémie auraient tendance à produire plus que les vaches normocalcémiques. Celles-ci produisent près de 5,7 kilogrammes de lait en plus par jour en moyenne et ce sur les semaines 2, 3 et 4 après le part (Jawor et al.2012).

D'autres études ne montrent aucune corrélation entre la production laitière et la concentration en calcium au moment du péripartum (Amanlou et al. 2016; Chamberlin et al. 2013; Vieira-Neto et al. 2017).

1.3.3.2 Qualité :

La qualité du lait produit est objectivée par le taux butyreux (TB) qui correspond au taux de matières grasses présentes dans le lait et par le taux protéique (TP). Le taux butyreux est en relation directe avec le métabolisme des graisses et le taux protéique avec le statut énergétique de la vache.

Comme pour la production laitière, les études ne sont pas en accord sur les effets de l'hypocalcémie sur la variation des TP et TB. Certaines études montrent que le statut calcique n'a aucun effet sur la qualité du lait (Amanlou et al. 2016; Vieira-Neto et al. 2017) ; tandis que d'autres montrent que le taux protéique a tendance à chuter chez les vaches hypocalcémiques (Chamberlin et al. 2013). Malgré une lipomobilisation accrue chez ces vaches, aucune variation significative du taux butyreux n'est observée (Chamberlin et al. 2013).

1.3.4 Impact de l'hypocalcémie sur l'immunité :

Le vêlage en lui-même est un événement qui perturbe le système immunitaire par le dérèglement du métabolisme énergétique, une forte inflammation, un stress oxydant et une augmentation du taux de certaines hormones. La diminution de l'activité des neutrophiles pendant les trois premiers jours post partum est physiologique. Cependant chez les vaches souffrant d'hypocalcémie, cette immunodépression a tendance à s'aggraver et à persister plusieurs jours post vêlage (Martinez et al. 2012).

1.3.4.1 Généralités :

Le calcium a un rôle de messenger précoce dans l'activation des cellules immunitaires. Lorsque les cellules immunitaires sont activées, le calcium contenu dans le réticulum endoplasmique est libéré. Cette élévation du calcium intracellulaire joue le rôle de second messenger dans l'activation des cellules immunitaires. Chez les vaches en hypocalcémie, la capacité des cellules mononuclées à produire un flux de calcium puissant en réponse à un signal qui les aurait pleinement activées est diminuée (Kimura, Reinhardt, Goff 2006). L'hypocalcémie entraîne donc une moins bonne activation des cellules immunitaires.

Si on s'intéresse plus particulièrement aux neutrophiles, il apparaît que le calcium joue un rôle marqué dans leur activité. Les neutrophiles sont des cellules immunitaires pouvant phagocyter les agents pathogènes et pouvant produire un super anion O₂⁻ lors d'une réaction de burst oxydatif. Ils sont essentiels pour la destruction des agents pathogènes responsables d'une infection. Lorsque le calcium atteint des concentrations plus faibles que la normale, on observe une diminution du

pourcentage de neutrophiles réalisant la phagocytose et une diminution de la production de O₂ (Martinez et al. 2014, 2012). La concentration en calcium étant plus faible, le flux de calcium provenant du réticulum endoplasmique des neutrophiles est moins puissant. Il s'en suit une baisse de l'activation de la phagocytose et du burst oxydatif (Martinez et al. 2012).

L'hypocalcémie agit sur le métabolisme énergétique et provoque une augmentation de la concentration des AGNE et favorise le risque de cétose. Or il a été montré que les vaches atteintes de cétose subclinique, qu'elle soit causée ou non par le manque de calcium, avaient des fonctions immunitaires diminuées (Zhanget al. 2016).

1.3.4.2 Infections utérines :

L'utérus sain est un milieu stérile, contrairement au vagin qui abrite toute une flore de microorganismes. Dans cette flore peut parfois se développer quelques pathogènes opportunistes qui sont capables d'envahir l'utérus de temps en temps. Un utérus sain est capable de se débarrasser facilement de ces pathogènes. Cependant au moment du part, il est très courant, voire inévitable, d'avoir une assez forte contamination de l'utérus. Dans la plupart des cas, avec une bonne involution utérine, le milieu utérin redevient stérile dans les semaines qui suivent. Néanmoins, chez certains animaux, l'infection peut persister et provoquer une endométrite clinique ou subclinique. Les symptômes cliniques sont une odeur nauséabonde émanant du vagin, des écoulements plus ou moins purulents et une inflammation de la paroi utérine (Allen et al. 2008). L'endométrite clinique touche 15 à 20% des vaches entre quatre et six semaines post partum. L'endométrite subclinique concerne plus d'un tiers des vaches entre quatre et neuf semaines postpartum (LeBlanc 2008).

Lors de la contamination massive au moment du part chez une vache ayant un système immunitaire défectueux, celle-ci peut contracter une métrite aigüe puerpérale qui se caractérise par une atteinte générale de l'animal (fièvre, abattement, perte de production laitière) et d'écoulements

Purulents. Dans la plupart des cas, cette pathologie apparaît dans la semaine suivant le part (Esposito et al. 2014; Allen et al. 2008).

L'apparition de métrite ou d'endométrite est liée à une mauvaise efficacité du système immunitaire au niveau de l'utérus et notamment de la diminution de l'activité des neutrophiles dont le rôle est de phagocyter les agents pathogènes (Esposito et al. 2014). Or en cas d'hypocalcémie, il a été prouvé que l'activité des cellules immunitaires et leur migration était diminuée (Martinez et al. 2012, 2014; Kimura, Reinhardt, Goff 2006). Une vache en hypocalcémie subclinique a un risque de développer une endométrite clinique multiplié par 3 (Rodríguez, Arís, Bach 2017). Une autre étude montre que le pourcentage de risque de développer une

affection utérine augmente de 22% pour toute diminution de la concentration plasmatique en calcium de 10mg/L(Martinezetal.2012).

De plus, l'élévation de la concentration en AGNE et en β OH augmente le risque de métrites (Chapinal, Carson, et al. 2012; McArt et al. 2013). Or, conformément aux paragraphes précédents, l'hypocalcémie participe à l'augmentation de ces deux paramètres sanguins par dérèglement du métabolisme lipidique et aggravation de la balance énergétique négative.

1.3.4.3 Mammites :

La mammite correspond à l'inflammation de la glande mammaire due aux effets d'une infection par un germe bactérien ou mycosique. L'inflammation affecte les cellules épithéliales sécrétrices de lait et on observe une diminution de leur capacité fonctionnelle. L'affection peut être subclinique et on n'observe aucun signe d'inflammation locale ou d'atteinte systémique. Des périodes transitoires avec une modification du lait peuvent apparaître. Une façon de détecter les mammites subclinique est de s'intéresser aux comptages cellulaires individuels (CCI). Un CCI au dessus de 280 000 cellules/mL correspond dans plus de 80% des cas à une infection. Lorsque la vache montre des symptômes d'inflammation de la mamelle (tuméfaction, rougeur, chaleur, douleur), une modification du lait (couleur, caillots) et une atteinte générale plus ou moins marquée (fièvre, anorexie)on parle de mammite clinique (Allenetal.2008;Gourreauetal.2012).

La contamination se fait de façon ascendante lorsque le sphincter du trayon ne se referme pas complètement. Durant la traite, ce muscle lisse se détend et permet l'éjection de lait. A la fin de la traite, le sphincter se contracte et referme le trayon. En cas d'hypocalcémie, le trayon se contracte mal et laisse pénétrer des germes potentiellement pathogènes dans la mamelle (Goff, Kimura 2012). Etant donné que les vaches hypocalcémiques ont tendance à rester plus souvent couchée (Jawor et al. 2012), les trayons sont donc plus en contact avec des agents pathogènes (Goff, Kimura 2012). Habituellement, lors de contaminations, les défenses immunitaires de la vache détruisent les agents pathogènes mais comme vu précédemment, l'hypocalcémie entraîne une chute de l'activité de ces défenses (Kimura, Reinhardt, Goff 2006). En conséquence, on observe une corrélation entre l'hypocalcémie et le risque de mammites (Reinhardt et al. 2011; Martinez et al. 2012). Celui-ci est multiplié par 8, 1 pour les vaches qui ont fait une fièvre de lait (Goff, Kimura2012).

La cétose, qu'elle soit associée avec ou causée par l'hypocalcémie, est un risque supplémentaire de développement de mammite. Une vache en cétose a deux fois plus de risque de développer une mammite clinique (Goff, Kimura2012).

Une étude va à l'encontre des résultats précédents puisque ne montrant aucun lien entre les CCI et le statut calcique des vaches. Cela peut s'expliquer par le seuil

élevé (86 mg/L) choisi pour discriminer le statut hypocalcémique et normocalcémique (Rodríguez et al. 2017).

1.3.5 Impact de l'hypocalcémie sur les conditions de vêlage :

1.3.5.1 Dystocie :

Peu d'études ont été menées sur la relation entre dystocie et hypocalcémie mais il semblerait qu'elle provoquerait des parts plus languissants avec plus de risques de dystocie (Goff 2008). Cela peut être expliqué par le rôle du calcium au niveau de la contraction des muscles lisses. Mais une autre étude montre qu'il n'y a pas d'association entre l'hypocalcémie subclinique et les dystocies (Chamberlin et al. 2013).

1.3.5.2 Rétention placentaire :

1.3.5.2.1 Définition :

La rétention placentaire aussi appelée non délivrance est définie comme l'absence d'expulsion des membranes fœtales au cours des vingt-quatre heures post vêlage. L'expulsion physiologique de ces enveloppes se fait normalement trois à huit heures après le part. Beaucoup de facteurs de risques sont associés à cette non délivrance : l'avortement, la dystocie, l'hypocalcémie, la naissance gémellaire, l'âge, la nutrition,... (Allen et al. 2008).

Cette affection touche entre 5 et 15% des vaches laitières saines (Allen et al. 2008), une étude américaine montre qu'environ 7,2% des vaches sont touchées (Kimura et al. 2002). La fréquence augmente avec l'âge (Allen et al. 2008; Kimura et al. 2002).

L'expulsion des annexes fœtales commencerait avant le part via une altération du collagène placentaire due à l'augmentation des taux d'œstrogène et de prostaglandines F2 α (PGF2 α). Cette dernière a plusieurs actions : elle stimule les contractions utérines, provoque la lyse utérine et stimulent directement l'activité de collagénases utérines (Allen et al. 2008).

En parallèle, en fin de gestation, le fœtus commence à exprimer des molécules de classe 1 du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH-1). L'expression de ces molécules entraîne un arrêt de la tolérance du fœtus par le système immunitaire de la mère qui le reconnaît à présent comme un corps étranger. Il s'en suit une réaction inflammatoire au niveau des cotylédons qui conduit à la libération d'interleukine 8 (IL-8). Cette IL-8 permet le recrutement de leucocytes qui par leur action de collagénase et de phagocytose participent au détachement des enveloppes fœtales. Cette réaction inflammatoire attire aussi des granulocytes neutrophiles (Kimura et al. 2002).

Au moment du part, les contractions utérines, la diminution du flux sanguin dans le placenta par rupture du cordon, l'aplatissement physique du placenta participent à l'expulsion des annexes (Allenetal.2008).

1.3.5.2 Association avec l'hypocalcémie :

Les études ne sont pas unanimes sur l'association entre hypocalcémie et rétention placentaire. Une étude montre met en évidence qu'il n'existe aucune relation entre les deux affections (Chamberlinetal.2013).

A l'opposé, une autre étude montre que le risque d'observer une rétention placentaire chez une vache hypocalcémique est multiplié par 3,5 (Rodríguez et al 2017). Cette même étude observe un risque plus marqué pour les vaches multipares que pour les primipares. Ceci peut être expliqué encore une fois par le déficit en calcium qui cause une moins bonne contraction du muscle lisse de l'utérus et donc une moins bonne expulsion des enveloppes fœtales (Salat 2005). De plus, les vaches en hypocalcémie ont une baisse de leur capacité immunitaire qui entraîne une diminution de l'afflux des neutrophiles dans les cotylédons par défaut de sécrétion d'IL-8 (Salat 2005). Pendant les deux dernières semaines avant vêlage et les deux premières semaines postpartum, on observe une baisse de l'activité des neutrophiles, notamment de leur capacité de phagocytose chez les vaches souffrant de rétention placentaire (Kimura et al. 2002). L'addition de ces facteurs explique le risque accru de rétention placentaire chez la vache laitière hypocalcémique.

1.3.5.3 Prolapsus utérin :

Le prolapsus utérin, aussi appelé « renversement de matrice » est une urgence vétérinaire qui survient dans les heures qui suivent le part. L'utérus se retrouve extériorisé et pend par la vulve : on observe la muqueuse utérine et les cotylédons. Cette affection se produit juste après le part car la matrice est le plus souvent atone et le col grand ouvert. Il s'agit d'une urgence car les complications sont nombreuses et peuvent être fatales : choc, hémorragie, thrombo-embolie. Plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque de prolapsus utérin tels que la position couchée, traction excessive lors de dystocie ou de rétention placentaire, l'atonie utérine ou encore l'hypocalcémie(Allenetal.2008).

La baisse du tonus utérin liée à un manque de calcium expliquerait que les vaches hypocalcémiques soient plus sujettes aux prolapsus utérins (Caixetaetal. 2017).

1.3.6 Impact de l'hypocalcémie sur la fertilité :

La fertilité et les performances reproductives des vaches sont des éléments très importants à prendre en compte pour la rentabilité de l'élevage. En effet, le vêlage déclenche une nouvelle lactation, première source de revenu pour un éleveur laitier. Dans le but d'une meilleure productivité et rentabilité, les vaches doivent reprendre une cyclicité le plus tôt possible, être inséminées le moins de fois possible avant

d'être confirmées gestantes dans les trois mois qui suivent le part. Pour objectiver la fertilité des vaches, on s'intéresse au moment de reprise de la cyclicité et au taux de réussite en première insémination artificielle (IA1). L'hypocalcémie au moment du péripartum peut influencer sur ces paramètres de reproduction.

1.3.6.1 Reprise de la cyclicité :

La reprise d'activité ovarienne peut être objectivée par l'expression des chaleurs dans les deux mois suivant le vêlage. Cette reprise de cyclicité dépend de nombreux facteurs : le statut énergétique de la vache, son état de santé, son équilibre minéral ou encore son environnement.

Une étude ne trouve pas de lien entre la fertilité et l'hypocalcémie subclinique (Chamberlin et al. 2013) mais la majorité des études montrent qu'on observe un retour d'activité ovarienne plus tardif chez les vaches atteintes d'hypocalcémie subclinique. La reprise de la cyclicité s'objective en effectuant des échographies ovariennes sur les vaches en question, par la présence ou non d'un corps jaune témoignant d'une ovulation. Une étude montre que les vaches normocalcémiques ont 1,8 fois plus de chance d'être cyclées à la fin de la période d'attente volontaire que des vaches dont la concentration en calcium sur les trois premiers jours en lactation est inférieure à 86 mg/L (Caixeta et al. 2017; Rodríguez, Arís, Bach 2017). En effet, les vaches normocalcémiques reprennent un cycle entre 25 et 31 jours en lactation tandis qu'il faut attendre entre 34 et 38 jours en lactation pour les vaches atteintes d'hypocalcémie subclinique (Caixetaetal.2017).

1.3.6.2 Réussite en IA :

La réussite en insémination première, c'est-à-dire les chances que la vache soit gestante à la première insémination est un très bon indicateur de reproduction. Afin de viser une rentabilité maximale, il faut viser un taux de 100% de réussite en première insémination. La réussite en IA1 dépend de nombreux facteurs : expression des chaleurs par la vache, détection de celles-ci par l'éleveur, propreté utérine (Allenetal.2008).

Plusieurs études associent une baisse de la réussite en première insémination et l'hypocalcémie subclinique. Le pourcentage de chance pour qu'une vache hypocalcémique soit gestante en première IA est de 27% (Caixeta et al. 2017). Plusieurs causes peuvent expliquer ce phénomène. Premièrement, l'hypocalcémie diminue l'activité des granulocytes neutrophiles et rend l'utérus plus atone ce qui favorise les rétentions placentaires. Or les non délivrances sont un facteur de risque pour l'apparition de métrites ou d'endométrite qui diminuent les chances de réussite en insémination première (LeBlanc 2008; Toni et al. 2015). Deuxièmement, l'hypocalcémie aggrave la balance énergétique en début de lactation et dérègle le métabolisme lipidique ce qui diminue la fertilité (McArtetal.2013;Dubuc, Denis-Robichaud2017).

Bibliographie

AGABRIEL, J., 2010. *Alimentation des bovins, ovins et caprins: les Tables INRA*. Edition QUAE, Versailles, 312p.

ALLEN, D. G., ANDERSON, D. P., JEFFCOTT, L. B., QUESENBERRY, K. E., RADOSTITS, O. M., REEVES, P. T. et WOLF, A. M., 2008. *Le manuel vétérinaire Merck*. Troisième édition française. Paris : Editions D'Après.

ALLEN-DURRANCE, A. E., 2017. A Quick Reference on Phosphorus. *Veterinary Clinics of North*

America: Small Animal Practice. Vol. 47, n°2, pp. 257-262.

Calcium administration at calving on mineral status, health, and production of Holstein cows. *Journal*

Of Dairy Science. Vol. 99, n° 11, pp. 9199-9210.

RAMBECK, W., 2017. Effects of a sustained release formulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃- glycosides for milk fever prevention on serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃, calcium and phosphorus in

dairy cows. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Vol. 173, pp. 301-307.

Magnésium sur le métabolisme phosphocalcique et sur la production des vaches laitières. Recueil des Journées Nationales de la SNGTV, Nantes pp.935-935.

BIGRAS-POULIN, M. et TREMBLAY, A., 1998. An epidemiological study of calcium metabolism in non- paretic postparturient Holstein cows. *Preventive veterinary medicine*. Vol. 35, n° 3, pp. 195–207.

BLANC, C.D., VAN DER LIST, M., ALY, S.S., ROSSOW, H.A. et SILVA-DEL-RÍO, N., 2014. Blood calcium

dynamics after prophylactic treatment of subclinical hypocalcemia with oral or intravenous calcium.

Journal of Dairy Science. Vol. 97, n° 11, pp. 6901-6906.

hypocalcemia in the first 3 days of lactation and reproductive performance of dairy cows.

Theriogenology. Vol. 94, pp. 1-7.

2013. Subclinical hypocalcemia, plasma biochemical parameters, lipid metabolism, postpartum

disease, and fertility in postparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*. Vol. 96, n° 11, pp. 7001-

CHAPINAL, N., CARSON, M., DUFFIELD, T.F., CAPEL, M., GODDEN, S., OVERTON, M., SANTOS, J.E.P. et LEBLANC, S.J., 2011. The association of serum metabolites with clinical disease during the transition

period. *Journal of Dairy Science*. Vol. 94, n° 10, pp. 4897-4903

CHAPINAL, N., CARSON, M. E., LEBLANC, S. J., LESLIE, K. E., GODDEN, S., CAPEL, M., SANTOS, J. E. P., OVERTON, M. W. et DUFFIELD, T. F., 2012. The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance. *Journal of Dairy Science*.

Vol. 95, n° 3, pp. 1301-1309.

OVERTON, M. W. et DUFFIELD, T. F., 2012. Herd-level association of serum metabolites in the

transition period with disease, milk production, and early lactation reproductive performance.

Journal of Dairy Science. Vol. 95, n° 10, pp. 5676-5682.

principles. *The Veterinary Journal*. Vol. 176, n° 1, pp. 58-69.

Association with reproductive performance and culling. *Journal of Dairy Science*. 1 avril 2017. Vol. 100, n° 4, pp. 3068 3078.

EISENBERG, S.W.F., RAVESLOOT, L., KOETS, A.P. et GRÜNBERG, W., 2014. Influence of feeding a low- phosphorus diet on leucocyte function in dairy cows. *Journal of Dairy Science*. août 2014. Vol. 97, n° 8, pp. 5176 5184.

ESPOSITO, Giulia, IRONS, Pete C., WEBB, Edward C. et CHAPWANYA, Aspinas, 2014. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in

transition dairy cows. *Animal Reproduction Science*. janvier 2014. Vol. 144, n° 3-4, pp. 60-71.

GOFF, Jesse P. et KIMURA, Kayoko, 2012. *Interactions between Metabolic Disease and the Immune System: Why Cows Are Likely to Develop Mastitis at Freshening*.

GOFF, Jesse P., 2008. The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical

hypocalcemia in dairy cows. *The Veterinary Journal*. 1 avril 2008. Vol. 176, n° 1, pp. 50-57.

GOFF, Jesse P., 2014. Calcium and Magnesium Disorders. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. juillet 2014. Vol. 30, n° 2, pp. 359-381.

GOFF, Jesse P., 2016. Overview of Metabolic Disease: Impact of Energy, Protein and Mineral Issues on health and immunity of the periparturient cow. . 2016. Vol. The 29th Congress of the World Association for Buiatrics, Dublin 2016-Congress Proceedings, pp. 728.

GORDON, Jessica L., LEBLANC, Stephen J. et DUFFIELD, Todd F., 2013. Ketosis Treatment in Lactating Dairy Cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. juillet 2013. Vol. 29, n° 2, pp. 433-445.

GOURREAU, Jean-Marie, CHASTANT, Sylvie, NICOL, Jean-Marie, SCHELCHER, Francois et MAILLARD, Renaud, 2012. *Guide pratique des maladies des bovins*. France Agricole. Agriproduction.

GRUMMER, Ric R., MASHEK, Doug G. et HAYIRLI, A., 2004. Dry matter intake and energy balance in the transition period. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 1 novembre 2004. Vol. 20, n° 3, pp. 447-470.

JAWOR, P.E., HUZZEY, J.M., LEBLANC, S.J. et VON KEYSERLINGK, M.A.G., 2012. Associations of subclinical hypocalcemia at calving with milk yield, and feeding, drinking, and standing behaviors around parturition in Holstein cows. *Journal of Dairy Science*. mars 2012. Vol. 95, n° 3, pp. 1240-1248.

KIMURA, Kayoko, GOFF, Jesse P., KEHRLI, Marcus E. et REINHARDT, Timothy A., 2002. Decreased Neutrophil Function as a Cause of Retained Placenta in Dairy Cattle¹. *Journal of Dairy Science*. 1 mars

2002. Vol. 85, n° 3, pp. 544–550.

KIMURA, Kayoko, REINHARDT, T. A. et GOFF, J. P., 2006. Parturition and Hypocalcemia Blunts Calcium Signals in Immune Cells of Dairy Cattle. *Journal of dairy science*. 2006. Vol. 89, n° 7, pp. 2588–2595.

KRONQVIST, C., EMANUELSON, U., SPÖRNDLY, R. et HOLTENIUS, K., 2011. Effects of prepartum dietary calcium level on calcium and magnesium metabolism in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*. mars 2011. Vol. 94, n° 3, pp. 1365–1373.

LEAN, I. J., DEGARIS, P. J., MCNEIL, D. M. et BLOCK, E., 2006. Hypocalcemia in Dairy Cows: Meta-analysis and Dietary Cation Anion Difference Theory Revisited. *Journal of Dairy Science*. 1 février

2006. Vol. 89, n° 2, pp. 669–684.

LEBLANC, Stephen J., 2008. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: A

review. *The Veterinary Journal*. 1 avril 2008. Vol. 176, n° 1, pp. 102–114.

LENO, B.M., LACOUNT, S.E., RYAN, C.M., BRIGGS, D., CROMBIE, M. et OVERTON, T.R., 2017. The effect of source of supplemental dietary calcium and magnesium in the peripartum period, and level of dietary magnesium postpartum, on mineral status, performance, and energy metabolites in multiparous Holstein cows. *Journal of Dairy Science*. septembre 2017. Vol. 100, n° 9, pp. 7183–7197. DOI 10.3168/jds.2017-12773.

MARTINEZ, N., RISCO, C.A., LIMA, F.S., BISINOTTO, R.S., GRECO, L.F., RIBEIRO, E.S., MAUNSELL, F., GALVÃO, K. et SANTOS, J.E.P., 2012. Evaluation of periparturient calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *Journal of Dairy Science*. décembre 2012. Vol. 95, n° 12, pp. 7158–7172.

MARTINEZ, N., SINEDINO, L.D.P., BISINOTTO, R.S., RIBEIRO, E.S., GOMES, G.C., LIMA, F.S., GRECO, L.F., RISCO, C.A., GALVÃO, K.N., TAYLOR-RODRIGUEZ, D., DRIVER, J.P., THATCHER, W.W. et SANTOS, J.E.P.,

2014. Effect of induced subclinical hypocalcemia on physiological responses and neutrophil function

in dairy cows. *Journal of Dairy Science*. février 2014. Vol. 97, n° 2, pp. 874–887.

MARTÍN-TERESO, Javier et MARTENS, Holger, 2014. Calcium and Magnesium Physiology and Nutrition in Relation to the Prevention of Milk Fever and Tetany (Dietary Management of Macrominerals in Preventing Disease). *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. novembre 2014. Vol. 30, n° 3, pp. 643-670.

MCART, Jessica A.A., NYDAM, Daryl V., OETZEL, Garrett R., OVERTON, Thomas R. et OSPINA, Paula A.,

2013. Elevated non-esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and their association with transition

dairy cow performance. *The Veterinary Journal*. décembre 2013. Vol. 198, n° 3, pp. 560-570. MESCHY, Francois, 2010. *Nutrition minérale des ruminants*. Edition QUAE.

NEVES, R.C., LENO, B.M., STOKOL, T., OVERTON, T.R. et MCART, J.A.A., 2017. Risk factors associated

with postpartum subclinical hypocalcemia in dairy cows. *Journal of Dairy Science*. mai 2017. Vol. 100,

n° 5, pp. 3796-3804.

QUIROZ-ROCHA, Gerardo F., LEBLANC, Stephen J., DUFFIELD, Todd F., WOOD, Darren, LESLIE, Ken E. et JACOBS, Robert M., 2009. Reference limits for biochemical and hematological analytes of dairy cows one week before and one week after parturition. *The Canadian Veterinary Journal*. avril 2009. Vol. 50, n° 4, pp. 383-388.

REINHARDT, T.A., LIPPOLIS, J.D., MCCLUSKEY, B.J., GOFF, J.P. et HORST, R.L., 2011. Prevalence of

subclinical hypocalcemia in dairy herds. *The Veterinary Journal*. Vol. 188, n° 1, pp. 122-124.

ROBERTS, T., CHAPINAL, N., LEBLANC, S.J., KELTON, D.F., DUBUC, J. et DUFFIELD, T.F., 2012. Metabolic parameters in transition cows as indicators for early-lactation culling risk. *Journal of Dairy*

Science. juin 2012. Vol. 95, n° 6, pp. 3057-.

Body Condition Score for the Prevention of Metabolic Disease in Dairy Cows. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 1 juillet 2013. Vol. 29, n° 2, pp. 323-336.

RODRÍGUEZ, E.M., ARÍS, A. et BACH, A., 2017. Associations between subclinical hypocalcemia and

postparturient diseases in dairy cows. *Journal of Dairy Science*. Vol. 100, n° 9, pp. 7427-

contrôle. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. Vol. 158, N°2 pp 153-160.

SCHENCK, P.A., CHEW, D. J., NAGODE, L. A. et ROSOL, T. J., 2006. Disorders of calcium: hypercalcemia

and hypocalcemia. *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*. Vol. 4, .

TONI, F., VINCENTI, L., RICCI, A. et SCHUKKEN, Y. H., 2015. Postpartum uterine diseases and their impacts on conception and days open in dairy herds in Italy. *Theriogenology*. Vol. 84, n° 7, pp. 1206-1214.

TREVISI, E. et MINUTI, A., 2017. Assessment of the innate immune response in the periparturient

cow. *Research in Veterinary Science*. décembre 2017.

VENJAKOB, P.L., BORCHARDT, S. et HEUWIESER, W., 2017. Hypocalcemia—Cow-level prevalence and

preventive strategies in German dairy herds. *Journal of Dairy Science*. Vol. 100, n° 11, pp. 9258-

GALVÃO, K., THATCHER, W.W., NELSON, C.D. et SANTOS, J.E.P., 2017. Use of calcitriol to maintain

postpartum blood calcium and improve immune function in dairy cows. *Journal of Dairy Science*.

Vol. 100, n° 7, pp. 5805.

WEAVER, S.R., LAPORTA, J., MOORE, S.A.E. et HERNANDEZ, L.L., 2016. Serotonin and calcium

homeostasis during the transition period. *Domestic Animal Endocrinology*. Vol. 56, pp. S147-