



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

Taux sériques élevés des AGNE et de BHBA et leur association avec les performances de la reproduction chez la vache laitière ; Méta-analyse

Présenté par
LAOUNI KHADIDJA
BENTLEMSANI YASMINE

Devant le jury :

Président(e) :	M. BESBACI Mohamed	M.A.A	ISV-Blida
Examineur :	M. BELABDI Ibrahim	M.A.A	ISV-Blida
Promoteur :	M. ABDELLI AMINE	M.A.A	ISV-Blida

Année : 2016

Remerciement

Nous remercions toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet de fin d'études.

Ontient à exprimer nos vifsremerciements pour notre respectueux ABDELLI Amine d'avoir accepté de nous encadrer pour notre projet de fin d'études, ainsi que pour son soutien, et sa disponibilité,ses remarques pertinentes et son encouragement, et les conseils précieux qu'il nous a prodigués tout au long de la réalisation de ce projet.

Nos remerciements s'adressent aussi aux enseignants qui m'ont fait l'honneur de faire partie du jury :

M. BESBACI M pour sa disponibilité à présider le jury ;

M. BELABDI IBRAHIM pour avoir accepté de juger le travail

Nos remerciements vont aussi à tousnos professeurs, enseignants et toutes*les personnes qui* nous ont soutenus jusqu'au bout, et qui n'ont pas cessé de nous donner des conseils très importants en signe de reconnaissance.

Je dédie ce PFE :

A ma chère mère, affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

A mon cher père, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le respect que j'ai toujours eus pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

A mon très cher frère « Abdel el Karim », les mots ne Suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour que je porte pour vous, tu es mon fidèle accompagnant dans les moments les plus délicats de cette vie.

A ma grand-mère, qu'elle n'arrête jamais de me soutenir par ces bons conseils.

A mes cousine, Amel, Nadjia, Amina, Salma.

A ma tante, karimacherchame

A mes très chère amis, Hanane et Yasmine et sihem Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, et de réussite.

A tous les membres de ma famille petits et grands.

Dédie ce mémoire à :

*Ma très chère **mère** pour tout son amour et son dévouement ,pour son sacrifice et qui a toujours été là pour moi, à mon **père** qui m'a donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance*

MA adorable soeur : ZHOR

Mon cher petit frère:MOUHAMED AMINE

Toute ma famille :BENTLEMSANIET SAFAR BATI

A ma grande mère , et mon oncle:MOUHAMED

Ma chère binôme « LAONI KHADIDJA » et à toute sa famille

*Tous **mes amis** et spécialement : KHADIDJA ,NADIA,FELLA, ...et tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer*

J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

YASMINE

Abstract

This study fit into a doctoral project .

A meta-analysis including 37 different models from 14 papers was conducted to evaluate the effect of elevated non-esterified fatty acids (NEFAs) and β -hydroxybutyrate (BHBA) on the variables pregnancy rate at first AI (FSCR), estrous cyclicity (EC), time to pregnancy.

The available studies provided approximately 23 382 cows with sufficient data for analysis. For each outcome, the odds ratio (OR), relative risk (RR) or hazard ratio (HR) was presented for various moderators to reduce heterogeneity among the studies.

Over all the studies analyzed, elevated NEFAs and BHBA had effect on FSCR (OR = 0.592), EC (OR=0.879), days to pregnancy (HR= 0.771). The results showed that 2 main categories of moderators had a significant effect on the adjusted risk. First, the adjustment made by defining type and time of test [High post-partum BHBA (BHB-post) and high post-partum NEFAs (NEFA-post)] for PR/AI. Second, frequency of testing [High BHBA or NEFAs in one fixed time (one) and High BHBA or NEFAs in either of the first 2 wk. postpartum (either) for EC.

Keywords: NEFAs and BHBA, dairy cattle, meta-analysis, reproductive performance.

ملخص :

أجريت التحليل الوبائي على 37 نموذج مختلف واسطة 14 دراسة على ما يقارب 23,382 بقرة لتقييم تأثير الأحماض الدهنية الغير مؤسرة وبيتا هيدر وكسي على نسبة نجاح التلقيح الاصطناعي الأول ; واستنتجنا نشاط المبيضين، والفواصل زمنى بين الحمل والتلقيح. بحيث كلدراسة شملت النسبة الأرجحية والخطر النسبى ونسبة الخطر المعروضة على مختلف الوسائط للخدمة من عدمه متجانسا داخل وبين الدراسات. في جميع الدراسات، كان ارتفاع الأحماض الدهنية الغير مؤسرة وبيتا هيدر وكسي قبل الحمل له تأثير على نسبة نجاح التلقيح الاصطناعي الأول (OR = 0.592)، استنتجنا نشاط المبيضين (OR = 0.879)، والفواصل زمنى بين الحمل والتلقيح (HR=0.771) هنا كوسيطان رئيسيان لهما تأثير كبير على تعديل الخطر. أولا، هذا التعديل يكون بتحديدنوع فترة الاختبار [نسبة عالية لكلمة بيتا هيدر وكسيو الأحماض الدهنية الغير مؤسرة بعد الحمل] وهذا بالنسبة لنسبة نجاح التلقيح الاصطناعي الأول. ثانيا، تكرار الاختبار [اختبار واحد في الاسبوعين الأولين واختبار ينفى او لاسبوعين تعتبر البقرة مريضة عندما تكون لديها نسبة عالية في الاسبوعين الأول والثاني عند استنتجنا نشاط المبيضين.

الكلمات الأساسية: الأحماض الدهنية الغير مؤسرة وبيتا هيدر وكسي، بقرة حلوب، التحليل الوبائي، والأداء التناسلي.

Résumé

Cette étude rentre dans un projet de doctorat.

une méta-analyse comprenant 37 différents modèles de 14 études a été conduite pour évaluer l'effet des acides gras non estérifiés (AGNE) et de β -hydroxy butyrate (BHBA) sur le taux de la réussite de la première insémination (TR-1IA), la reprise de l'activité ovarienne (RAO), intervalle vêlage-insémination fécondante (IV-IF).

Les études disponibles ont été faites sur approximativement 23,382 vaches avec des données suffisantes pour l'analyse. Pour chaque étude incluse, le rapport des côtes (OR), le risque relatif (RR) ou le rapport des risques 'hasards' (HR) ont été présentés pour différents modérateurs pour réduire l'hétérogénéité intra ou inter-études.

Dans l'ensemble des études incluses, des taux élevés des AGNE et BHBA au péri-partum ont un effet sur le TR-1IA (OR = 0.592), RAO (OR=0.879), IV-IF (HR = 0.771). Deux catégories principales des modérateurs ont un effet significatif sur le risque ajusté. D'abord, l'ajustement fait en définissant le type et période de test [taux élevés de BHBA au postpartum (BHBA-post) et taux élevés des AGNE au postpartum (AGNE-post)] pour TR-1IA. En second lieu, la fréquence de test [un seul test dans les deux premières semaines (un) et deux tests dans les deux premières semaines et la vache considérée comme malade quand on a un taux élevé dans la première ou la deuxième semaine (l'un ou l'autre)] pour la RAO.

Mots-clés : AGNE et BHBA, vache laitière, méta-analyse, performances de reproduction, troubles de la reproduction.

SOMMAIRE

Remerciements

Dédicaces

RESUME

Plan ou sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

INTRODUCTION 1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE :

CHAPITRE 13

I. Métabolisme des corps cétoniques.....3

I.1. Origine des corps cétoniques.....3

I.2. Formation des corps cétoniques.....4

I.2.1. Synthèse d'acétyl-CoA.....4

I.2.2. Importance et devenir des corps cétoniques4

II. La cétose.....5

II.1. Cétose de type I.....5

II.1. 1. Physiopathologie.....5

II.1. 2. Signes cliniques et tableau lésionnel.....6

II.2. Cétose de type II (syndrome de la vache grasse.....6

II.2. 1. Physiopathologie.....6

II.2.2. Signes cliniques.....7

II.2.3. Un tableau lésionnel caractéristique.....8

II.3. La cétose sub-clinique.....10

II.3.1. Définition et physiopathologie.....11

II.3.2. Importance de la cétose subclinique en élevage laitier.....13

a) Cétose subclinique et production de lait.....	13
b) La cétose subclinique et ses conséquences sur la constitution du lait.....	13
c) La cétose subclinique et système immunitaire.....	14
d) La cétose sub-clinique et maladies de production.....	14
e) la cétose subclinique et augmentation du taux de réforme en élevage.....	14
f) La cétose subclinique et pertes économiques.....	15
CHAPITRE 2.....	16
I.État des lieux.....	16
II. Concentration élevée du BHB et la fertilité de la vache.....	16
III.La reprise de l'activité ovarienne.....	17
IV.Acétonémie et modification hormonale et fonctionnelle.....	18
CHAPITRE 3 LA LECTURE CRITIQUE DES ESSAIS CLINIQUES EN MEDECINE VETERINAIRE (META-ANALYSE)	20
I. Définition.....	20
II. Objectif et principe de base.....	20
III .Méthodes.....	21
IV. Types de méta-analyses selon les études incluses.....	21
IV.1. Etudes publiées seules.....	21
IV.2. Etudes publiées et non publiées.....	22
IV.3. Méta-analyse à partir des données individuelles des études.....	22
IV.4. Méta-analyse prospective.....	22
V .Critères de sélection des articles	23
V. 1. Domaine d'intérêt.....	23
V.2. Qualité des études.....	23
VI. Méthode statistique.....	23
VI.1. Exprimer l'effet du traitement.....	25
VI.2. S'assurer de l'homogénéité.....	25
VI.3. Présentation des résultats	25
VI.4. Deux analyses contribuent à vérifier la qualité des résultats.....	26
VI.5. Analyse de sensibilité.....	27

VI.6. Limites.....	27
VI.7. Biais de publications.....	27

PARTIE EXPERIMENTALE :

1. Matériels et méthode.....	28
1.1. Position du problème et contexte de l'étude.....	28
1.2. Recherche bibliographique et sélection des documents.....	28
1.3. Organisation et résumé des données.....	29
1.4. Procédure de la Meta-analyse.....	29
2. Résultat.....	33
2.1. Taux de réussite de la première insémination artificielle.....	34
2.2. Reprise de l'activité ovarienne.....	35
2.3. Intervalle vêlage-insémination fécondante.....	35
3. Discussion.....	37
4. Conclusion et recommandation.....	39

La liste des tableaux :

Tableau 1.	Critères de différenciation des deux types de cétose	8
Tableau 2.	Taux de prévalence moyen de l'acétonémie subclinique dans les deux premiers mois de lactation	9
Tableau 3.	Seuil de caractérisation de la cétose subclinique selon les différents auteurs	10
Tableau 4 .	test sanguin BHB sur 800 vache laitière par rapport la réussite 1 er IA et IV	15
Tableau 5.	Types de vêlage en fonction de la concentration de BHB	17
Tableau 6 .	L'efficacité et le risque relatif de deux essais	22
Tableau7.	Définition des modérateurs décrits dans la bibliographie et dans les méta-régressions	29
Tableau 8.	Description de chaque étude incluse dans la méta-analyse.	30
Tableau9.	Résulte de la méta- régression des effets des taux élevés des AGNE et BHBA sur TR1IA et cycle RAO	31

La liste des abréviations :

AC : Acétone

AcAc : AcétoAcétate

acétyl-CoA : AcétylCoenzyme A

AG: Acide Gras

AGL: Acides Gras Libres

AGNE: Acides Gras Non Estérifiés

AGV: Acides Gras Volatiles

BEN : Bilan Energétique Négative

BHB : Beta-Hydroxy Butyrate

CC: Corps Cétoniques

CPT1 : CarnitinePalmitoylTransferase du peroxisome

CSC : Cétose Subclinique

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

HMG-CoA: Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-Coenzyme A

HR : Hasard Ratio

I² : Index de l'hétérogénéité

IA : Insémination Artificielle

IC : Intervalle de Confiance

IV- IA :Intervalle Vêlage-Insémination Artificielle

IV-IAF : Intervalle Vêlage- Insémination Fécondante

LH : Hormone Lutéinisante

mod : modérateur introduit

OR : Odds Ratio= rapport des côtes

P4 : Progestérone

PGF2a : Prostaglandine F2 alpha

RAO : Reprise de l'Activité Ovarienne

RP : Rétention Placentaire

RR : Risque Relatif

TG : Triglycéride

TR1IA : Taux de Réussite de la première Insémination Artificielle

VLDL : VeryLowDensityLipoprotein= lipoprotéine de faible densité

γ_0 est l'effet attendu pour une étude

γ_1 l'effet fixe

ϵ_j : la variance

$\chi^2= Q$: tesse de khi

Liste de figures :

Figure 1.	Taux de prévalence de la cétose sublinique (BHB>1.2 mM) et clinique (BHB>2mM) sur des vaches laitières au cours de postpartum	9
Figure 2.	Résultats de la méta-analyse sur critère binaire	24
Figure3.	Graphe en entonnoir pour évaluer le biais possible des études incluses correspondant à la meta-régression exécutée pour l'effet des taux élevés des AGNE et BHBA sur le TR-1IA (graphe à gauche) et la RAO (graphe à droite)	34
figure 4.	Graphe Forestier pour le TR-1IA.	34
Figure5.	Graphe Forestier pour la RAO	35

Au début de la lactation, les vaches laitières hautes productrices sont incapables de répondre à leurs considérables demandes d'énergie par la glande mammaire à partir, seulement, de l'apport alimentaire (Nowroozi et al, 2011). Les vaches, en effet, doivent s'adapter de cette accroissement de production par une mobilisation de leur réserve graisseuse afin de fournir les acides gras non estérifiés (AGNE) comme source d'énergie (Drackley et al. 2001; Kokkonen et al., 2005). Une mobilisation excessive est la conséquence d'une concentration élevée de AGNE dans le sang. Ces AGNE sont métabolisés par les hépatocytes via une β -oxydation pour produire l'acétyl-coenzyme A (Acétyl-CoA ; Ingvarstsen, 2006). Ainsi, une quantité excessive de l'acétyl-CoA est dérivée à la synthèse du cholestérol (Lassen et Fettman, 2004) ou bien des corps cétoniques par la cétogenèse et, occasionnellement, une acétonémie (Nielsen et Ingvarstsen, 2004). Trois molécules de corps cétoniques sont identifiées chez les ruminants, acéto-acétate (AcAc), 3- β -hydroxy butyrate (BHBA) et acétone (AC), à 70, 28 et 2%, respectivement (Zhang et al. 2012). BHBA est le corps cétonique prédominant chez les ruminants (Duffield et al, 2009). On le considère, en effet, un étalon pour un éventuelle diagnostic de la cétose sub-clinique (CSC) ; d'ailleurs, à sa stabilité dans le sang (Weng et al, 2015). Néanmoins, les concentrations des AGNE peuvent être employées comme marqueurs de bilan énergétique négatif et/ou de CSC (MC Art et al, 2013 ; Ospina et al., 2013). Ces dernières années, beaucoup d'études ont prouvé que des concentrations élevées en BHBA et en AGNE sont associées à une faible performance de reproduction (Walsh et al., 2007; Kessel et al, 2008; MC Art et al, 2012a ; Ospina et al, 2010b ; Suthar et al., 2013; Vanholder et al., 2015) et à un taux élevé des troubles de la reproduction (Dohoo and Martin., 1984; LeBlanc et al., 2004; Hammon et al., 2006; Dubuc et al., 2010, Shin et al., 2015). Les résultats de ces études demeurent contradictoires et l'évaluation globale de leur effet positif ou négatif reste difficile à évaluer (MC Art et al, 2013). Quelques explications possibles pour cette contradiction entre les résultats sont l'hétérogénéité de la conception, de la conduite et des populations étudiées. Dans une étude précédente (Raboison et al, 2014), l'équipe d'experts dans la revue ont essayé de surmonter certaines de ces limitations par une méta-analyse. Par conséquent, des évaluations récapitulatives des effets de concentrations élevées des AGNE et BHBA sur des diverses maladies, les performances de la reproduction ont été présentées. Tandis que les effets des concentrations élevées des AGNE et BHBA sur les maladies de postpartum et la

production laitière ont été principalement étudiés et rapportés, moins d'attention a été prêté aux performances de reproduction. Cette méta-analyse perpétue ce travail dans lequel les performances de reproduction et les troubles de la reproduction ont été impliqués en employant de nouveaux paramètres de reproduction ; en adressant empiriquement les facteurs méthodologiques qui ont pu avoir affecté les résultats et en incluant des nouvelles études.

PARTIE

BIBLIOGRAPHIQUE

Une maladie métabolique est une altération de l'homéostasie interne déterminée par un changement anormal dans l'intensité d'un ou de plusieurs processus métaboliques. Elle implique une variation anormale du milieu interne, qui doit être provoquée par une modification dans l'équilibre dynamique d'un ou de plusieurs facteurs métaboliques (glucides, lipides, protéines, minéraux et vitamines). Les maladies métaboliques des animaux de rente ne sont pas dues à un défaut primitif de la biochimie de l'animal, mais elles traduisent plutôt la difficulté que l'animal rencontre pour la production élevée, associée aux conditions d'élevage intensif et de l'aliment moderne.

I. Métabolisme des corps cétoniques

I.1. Origine des corps cétoniques

Les corps cétoniques (CC) sont constitués de trois substances chimiques qui sont: Le 3 β hydroxybutyrate (BHBA), l'acéto-acétate et l'acétone. Ils sont utilisés dans l'organisme soit sous leur forme acide, soit sous forme de sels. -L'acéto-acétate synthétisé principalement dans le foie à partir de deux molécules d'acétyl coenzyme A (acétyl-CoA). Ils sont aussi synthétisés par la paroi du rumen et les cellules de la glande mammaire en lactation -Le BHB : synthétisé aussi dans le foie. Il peut être également synthétisé chez les ruminants dans la paroi du rumen et dans les lames du feuillet à partir du butyrate. -L'acétone dérive de l'acéto-acétate : S'est formé par décarboxylation de l'acétate. Les deux premiers constituent les principaux CC et l'inter-conversion entre ces deux molécules s'effectue par un mécanisme d'oxydo-réduction (NAD⁺/NADH) (Chevrier, 1986 ; Brugere-Picou, 1995 ; Michaux, Fondev, Romdane, Mouthong, 1981) Le rapport BHBA/acétoacétate reflète ainsi le rapport mitochondrial NAD⁺/NADH La concentration BHBA dans le sang en début de lactation est proportionnelle au déficit énergétique cumulé depuis le pré-partum.

I.2. Formation des corps cétoniques

La synthèse des CC se fait dans le Cycle de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) : la condensation de deux molécules d'acétyl-CoA conduit à l'acéto-acétyl-CoA dont les propriétés sont masquées par le coenzyme A. L'acéto-acétyl-CoA donne un composé intermédiaire, l'HMG-CoA en présence de la HMG-CoA-synthétase par addition d'une molécule d'acétyl-CoA. La HMGCoA grâce à la HMG-CoAlyase se clive en acétyl-CoA et en acétoacétate, premier CC formé et à partir duquel les autres CC vont être synthétisés (Brugere-Picou, 1995 ; Campbell et Smith, 2002 ; Michaux, Fondeur, Romdane, Mouthong, Schouvert, 2000)

I.2.1. Synthèse d'acétyl-CoA

L'acétyl-CoA précurseur des CC, se présente comme une molécule pivot du pool métabolique, point de rencontre des voies de synthèse et de dégradation des glucides, des lipides et des protéines. Il se forme en permanence dans le foie, les reins et dans la paroi du rumen. La production de l'acétyl-CoA peut avoir deux origines:

a) Origine alimentaire : chez les ruminants les acides gras volatiles (AGV) produits par la fermentation microbienne intra-ruminale peuvent entraîner la formation de l'acétyl-CoA (Wolter, 1992)

b) Origine métabolique : la synthèse de l'acétyl-CoA peut se faire par : l'intermédiaire du pyruvate provenant de la glycolyse ; la mobilisation des lipides et de la β -oxydation des acides gras libres (AGL) et la désamination des acides aminés glucoformateurs ou des acides aminés céto-gènes. De toutes les voies de réutilisation de l'acétyl-CoA, la synthèse des CC est la voie préférentielle d'autant que la "machinerie enzymatique" des hépatocytes est orientée vers l'oxydation intra-mitochondriale où a lieu la céto-génèse. Les enzymes de la céto-génèse sont des enzymes mitochondriales (Campbell et Smith, 2002 ; Chevrier, 1986).

I.2.2. Importance et devenir des corps cétoniques

Les CC sont des intermédiaires normaux du métabolisme énergétique. Ils sont des métabolites précieux, bien qu'ils ne soient pas utilisés par les cellules hépatiques, les globules rouges et la cellule nerveuse, ils sont préférentiellement employés par certains tissus tels que les muscles cardiaque et squelettique comme substrats énergétiques. Cette

acétolyse est particulièrement intense dans les fibres musculaires et le cortex rénal (Brugere-Picoux, 1995 ; Michaux, Fonduer, Romdane, Mouthong., 1981). Ils sont utilisés par la mamelle pour synthétiser les AG du lait (Brugere-Picoux, 1995). Ils peuvent également être catabolisés dans le cycle de Krebs en présence d'oxalo-acétate. Dans ce cas ils se comportent comme fournisseurs d'acétyl-CoA.

II La cétose

La cétose se traduit par une augmentation de la concentration en corps cétoniques dans le sang, dans l'urine et dans le lait, fait suite à un déficit énergétique. Ce déficit peut apparaître dans diverses situations, il nous est possible de distinguer deux grands types de cétooses est a priori différent mais repose sur une même origine : le manque de disponibilité du glucose. La cétose de type I se développe suite à un défaut d'apport en précurseurs de glucose dans l'alimentation, la néoglucogenèse hépatique quant à elle fonctionne normalement (déficit énergétique « vrai »). L'hypoglycémie qui apparaît dans ce cas est liée à un défaut d'apport. La cétose de type II se développe suite à un défaut de néoglucogenèse, conséquence d'une atteinte hépatique (stéatose hépatique). La glycémie est généralement maintenue dans ce cas (Lean et al, 1991).

II.1. Cétose de type I

II.1. 1. Physiopathologie

Dans le cas de la cétose de type I, l'accumulation de corps cétoniques fait suite à une insuffisance des apports énergétiques. La cétose de type I, fait suite à une situation métabolique particulière en début de lactation : le déficit énergétique physiologique atteint un seuil entraînant un manque de glucose et provoquant en réponse à cela une augmentation des corps cétoniques. Le déficit énergétique peut être causé par un manque d'énergie ingérée par rapport aux besoins de l'animal (ration trop pauvre par exemple) : on parle de cétose de type I primaire. Il peut également faire suite à une pathologie provoquant une diminution de l'appétit, dans ce cas, on parlera de cétose de type I secondaire (suite à un vêlage difficile, une fièvre de lait, une métrite puerpérale, un déplacement de la caillette, une boiterie...) (Herdt, 2000 ; Radostits, et al., 2007). La cétose de type I apparaît généralement entre 2 et 6 semaines postpartum, au moment où juste avant le pic de

lactation (Herdt, et al., 2009a). Plus rarement, elle peut apparaître dès la première semaine postpartum. Son incidence augmente avec le numéro de lactation pour atteindre son maximum lors de la troisième lactation (Lean, et al., 1991 ; Seifi, et al., 2011).

II.1. 2. Signes cliniques et tableau lésionnel

La cétose de type I s'accompagne d'une diminution de la production laitière, une augmentation marquée de l'amaigrissement, et une diminution de la quantité de matière sèche ingérée. Une vache ne présentant aucun autre symptôme particulier ni aucun antécédent pathologique est atteinte de cétose primaire tandis qu'une vache présentant une autre affection concomitante ou précédent ces symptômes sont atteints de cétose secondaire (Lean, 2002). Ainsi, Peu de lésions sont observées suite à cette pathologie. Ce type de cétose évolue généralement vers la guérison, les lésions sont donc beaucoup moins importantes que dans le cas de la stéatose hépatique. Les principales lésions se situent au niveau du foie : ce-dernier apparaît pâle, légèrement hypertrophié et friable (Brugère-Picout, 1995).

II.2. Cétose de type II (syndrome de la vache grasse)

II.2. 1. Physiopathologie

La cétose de type 2 se développe lorsqu'une forte quantité d'AGNE est délivrée au foie, alors que la néoglucogenèse et la céto-genèse ne sont pas stimulées au maximum. Cette mobilisation des AGNE est d'autant plus massive que l'état d'engraissement de la vache est important (Bobe, et al., 2004). C'est pourquoi les vaches grasses sont prédisposées à ce type de cétose. L'utilisation des AGNE par les mitochondries des hépatocytes est moins importante que lors de cétose de type I. Les AGNE rentrent moins dans les mitochondries suite à l'inhibition de la CPT1 (glycémie élevée en début d'évolution de la maladie et donc forte production de malonyl-coA). Ils s'accumulent alors dans les hépatocytes sous forme de TG (Herdt, 2000 ; Radostits, et al., 2007).Le transport des TG du foie vers les autres tissus nécessite la synthèse et la sécrétion des VLDL (la capacité de synthèse de ces VLDL est limitée chez les ruminants). De plus les capacités du foie à mobiliser les TG, lorsque le taux d'AGNE sanguin est élevé, sont faibles. Il se développe alors une stéatose hépatique. La concentration hépatique en TG peut alors augmenter de 5 à 25% en 48h en cas de mobilisation importante des graisses (Herdt, et al., 2009b).Le terme « type II » est utilisé

pour décrire cette cétose. Il a été utilisé pour faire le lien avec le diabète sucré de type II des humains caractérisé par une hyperglycémie, hyper insulinémie et une résistance des tissus à l'insuline.

II.2.2. Signes cliniques

Les symptômes sont observés très précocement après le vêlage chez des vaches laitières souvent hautes productrices avec une note d'état corporel trop importante au vêlage.

a. Forme aigue

Les premiers signes sont peu caractéristiques. La vache est apathique, anorexique et souvent en décubitus. L'amaigrissement est important. La production lactée est diminuée. On constate une absence de rumination et une atonie des réservoirs gastriques. Parfois, on peut noter des tremblements. Les muqueuses paraissent cyanosées et parfois, elles sont ictériques. Les animaux sont légèrement fébriles dans les premiers jours et ils deviennent très vite hypothermie. Il est possible que l'animal développe une encéphalopathie hépatique caractérisée par une hypovigilance, somnolence et coma (Bobe et al., 2004).

b. Forme subaiguë :

Dans cette forme, les signes cliniques sont plus atténués. La vache peut alors présenter des troubles métaboliques ou infectieux. Ces affections sont considérées comme des complications du « syndrome de la vache grasse ». Parmi ces complications, nous pouvons énumérer la cétose, le « syndrome de la vache couchée », le déplacement de caillette, la rétention placentaire avec métrites, les affections podales, les mammites. L'évolution de cette cétose se fait le plus souvent vers la guérison mais s'accompagne d'une perte de poids importante. Ces vaches garderont des séquelles de cette pathologie et seront sujettes ensuite à des troubles de fertilité ou des défauts de gestation (Bobe et al., 2004).

II.2.3. Un tableau lésionnel caractéristique

Les signes cliniques n'étant pas forcément pathognomoniques de cette affection, le diagnostic précis ne pourra être définitivement établi qu'après étude anatomopathologique des tissus prélevés après biopsie hépatique ou des tissus prélevés sur animal mort (Bobe et al., 2004).

a) Lésions macroscopiques

Les réserves graisseuses sont abondantes dans les tissus sous cutanés, sur la plèvre, le péritoine, le péricarde, dans l'épiploon et autour des reins. La lésion la plus spécifique est la stéatose hépatique avec un foie hypertrophié, à bords arrondis, décoloré et friable. Une couleur jaune safran atteint tout le parenchyme hépatique. Du fait de l'infiltration graisseuse du foie, les prélèvements de foie flottent dans l'eau. On peut aussi trouver chez ces animaux une myocardite, nécrose du parenchyme rénal, utérin, ovarien et musculaire, nécrose et involution de la glande pituitaire, involution du pancréas et du système lymphatique et une nécrose, inflammation et ulcération du tractus gastro-intestinal (Bobe et al., 2004).

b) Lésions microscopiques

Elles sont observées principalement dans le foie, les reins et le cœur mais aussi les muscles striés et les glandes surrénales. Les vacuoles lipidiques sont nombreuses dans les cellules épithéliales du rein et dans le cœur entre les fibres myocardiques. Dans le foie, ces vacuoles augmentent le volume de la cellule, compriment et réduisent le diamètre du noyau, entraînent une dégénérescence des organelles telles que les mitochondries, le réticulum endoplasmique, etc.... Ces lésions sont caractéristiques d'une dégénérescence graisseuse des hépatocytes (Bobe et al., 2004). En cas de fusion des hépatocytes, il peut se former des kystes graisseux, évoluant vers la nécrose de parenchyme et une fibrose.

	TYPE 1	TYPE 2
Description	Cétose spontanée, cétose de dépérissement	Syndrome de la vache grasse
BHB sanguin	Très élevé	Elevé
AGNE sanguin	Elevé	Elevé
Glycémie	Basse	Basse (peut être élevée au début de la maladie)
Etat corporel	Normal à maigre	Obèse (mais peut être maigre suite à une forte perte de poids)
Devenir des AGNE	Corps cétoniques	Stockage sous forme de triglycérides dans le foie puis formation de corps cétoniques
Néoglucogénèse	Élevée	Hépatique (Faible voire absente)
Atteinte hépatique	Aucune en général	Stéatose hépatique - Lipidose
Période à risque	3 à 6 semaines après vêlage	1 à 2 semaines après vêlage
Pronostic	Excellent	Sombre

Tableau 1. Critères de différenciation des deux types de cétose

II.3. La cétose sub-clinique

Est plus importante en terme de prévalence et d'incidence par rapport à celle clinique (Mc Art et al., 2013 ; Tableau 1). La cétose subclinique évolue rarement vers la cétose clinique. En général, dans 80% des cas, la cétose subclinique évolue vers la guérison spontanée du fait de la mobilisation des réserves en graisse de l'animal. Toutefois, il s'en suit une répercussion sur les autres fonctions d'une vache telles que la reproduction, la production laitière...

Etudes	Taux de prévalence de l'acétonémie subclinique (%)
ANDERSSON (1988)	8,9
DOOHO et MARTIN, 1984	33,9
KAUPPINEN, 1983	34
NIELEN et al., 1994	15
DUFFIELD et al., 1997	12,1

Tableau 2. Taux de prévalence moyen de l'acétonémie subclinique dans les deux premiers mois de lactation.

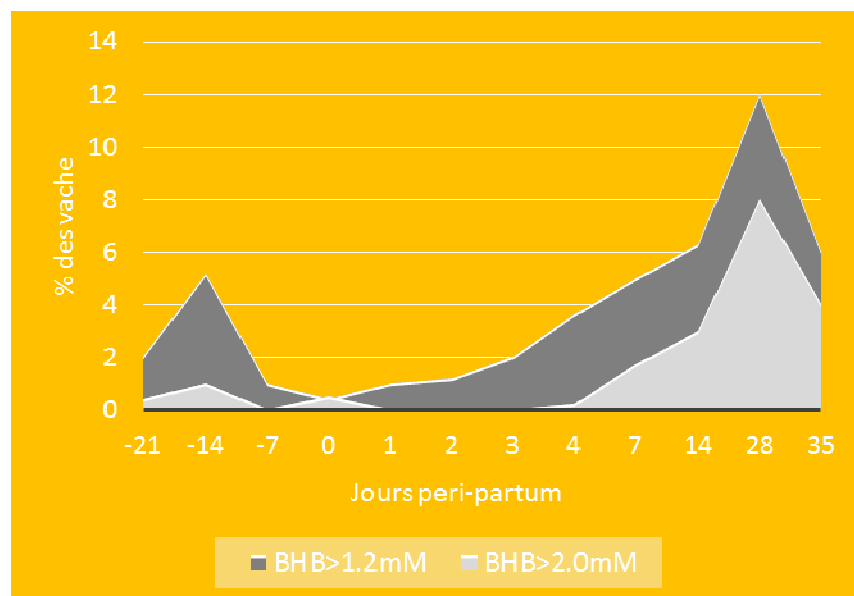


Figure 1. Taux de prévalence de la cétose subclinique (BHB > 1.2 mM) et clinique (BHB > 2 mM) sur des vaches laitières au cours de postpartum. (Adoptée par Roche et al., 2013)

II.3.1. Définition et physiopathologie

La cétose subclinique est définie comme un stade préclinique de la cétose, caractérisée par un taux élevé de corps cétoniques circulant, sans signe clinique associé (tels qu'une baisse d'appétit, une constipation...) (Herdt, 2000). Elle ne peut donc être diagnostiquée que par dosage des corps cétoniques dans le sang. Cette élévation des corps cétoniques est à bien mettre en lien avec un déséquilibre du métabolisme énergétique. Certaines vaches présentent une telle augmentation des corps cétoniques qu'elles développent des signes cliniques. Pour d'autres en revanche, l'élévation est importante mais pas suffisamment pour développer des symptômes. La question est alors de connaître l'impact sur la santé, la fertilité ou encore la production laitière.

Le seuil à partir duquel, une vache est considérée en cétose subclinique est établi entre 1000 et 1400 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ selon les études, et selon les affections considérées (Duffield, et al., 2009 ; Oetzel, 2004 ; Ospina, et al., 2010a) (Tableau 3). Toutefois, le seuil de 1000 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ semble inadapté (trop bas) car il donne lieu à de nombreux faux positifs (Mulligan, et al., 2006).

La cétose subclinique peut évoluer spontanément vers la cétose clinique ou vers la résolution. Le seuil à partir duquel les signes cliniques (baisse d'appétit principalement voire anorexie) apparaissent est établi à 3000 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (Oetzel, 2004 ; Mc Art, et al., 2011). Dans d'autres études, le seuil d'apparition des signes cliniques a été établi à 2600 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (27,7 mg.dL⁻¹) (Duffield, 2000). Il semble que ces seuils soient assez subjectifs comme le dit (Duffield, 2000), et varient selon l'auteur et son échantillonnage sans qu'il n'y ait de réel consensus.

Etude	Seuil	Période	Impact	N° des vaches
(Duffield, et al., 2009)	1400 µmol/L (15 mg/dl)	2 premières semaines postpartum	Cétose clinique (OR=4,25 semaine 1) (OR=5,98 semaine 2)	1010
	1200 µmol/L (12,5 mg/dl)	première semaine postpartum	Déplacement de caillette (OR=2,6) Métrite (OR=3,35)	1010
(Oetzel, 2004)	1400 µmol/L (15 mg/dl)	de 5 à 50 jours	Cétose clinique (OR=3) et Déplacement de caillette (OR=3)	766
(Ospina, et al., 2010a)	1000 µmol/L (10,4 mg/dl)	3 à 14 jours postpartum	Déplacement de caillette, métrite, cétose clinique (OR>2,3)	2758
(Van der Drift, et al., 2012)	1200 µmol/L (12,5 mg/dl)	2 semaines postpartum	Cétose clinique	1678
(Mc Art, et al., 2011)	1200 µmol/L à 2900 µmol/L	3 à 16 jours postpartum	Cétose clinique (OR=2,9)	741

Tableau 3. Seuil de caractérisation de la cétose subclinique selon les différents auteurs

II.3.2. Importance de la cétose subclinique en élevage laitier

a) Cétose subclinique et production de lait

S'il semble exister un consensus associant un état d'hyper cétogénèse à une diminution de la production laitière, quelques études récentes semblent montrer le contraire. Dans l'étude de Dohoo et Martin (1984), un état d'hyper cétogénèse est responsable d'une perte de 1 à 1,4 kg de lait par vache et par jour ce qui correspond à une perte de 4,4 à 6% de la production laitière journalière. Ainsi, pour Rajala-Schultz et al. (1999), la production de lait est plus faible dans les 2 à 4 semaines qui précèdent le diagnostic d'acétonémie clinique et dans les 8 à 9 semaines dans l'étude d'Edwards et Tozer (2004). Ces chutes de production de lait, avant le diagnostic d'acétonémie clinique, témoignent de l'effet négatif de l'acétonémie subclinique sur la production de lait. Cependant, Kauppinen (1984) constate qu'une augmentation de la concentration du BHBA et de l'AcAc sanguin est associée à une meilleure production de lait. Il a observé aussi que les vaches en acétonémie subclinique avaient une production de lait annuelle significativement plus importante que les vaches saines. Cependant, les prélèvements de sang pour le dosage des corps cétoniques et la mesure de la production de lait n'étaient pas réalisés le même jour, à la différence de l'étude de Dohoo et Martin (1984). Cette méthodologie pourrait être à l'origine du biais de ces résultats.

b) La cétose subclinique et ses conséquences sur la constitution du lait

Le taux butyreux et le taux protéique sont deux paramètres qui vont être altérés chez les vaches en acétonémie. Le taux butyreux (Miettinen, 1994), et par conséquent la moyenne annuelle de la production de matière grasse du lait (Kauppinen, 1984), sera augmenté chez les vaches en acétonémie subclinique et clinique. Cela est probablement lié à l'augmentation de la biodisponibilité du BHBA et des AGNE pour la synthèse de la matière grasse du lait associé à la diminution globale de la production de lait (effet concentration-dilution). Le taux protéique quant à lui est diminué chez les vaches en acétonémie subclinique. Cela est la conséquence d'une diminution globale des apports énergétiques, le taux protéique évoluant dans le même sens que le bilan énergétique de la vache.

c) La cétose subclinique et système immunitaire

Dans les conditions d'hyper-cétonémie, le système immunitaire est moins efficace que dans des conditions de normo-cétonémie. En effet, la quantité de leucocytes sanguins se trouve diminuée. La capacité phagocytaire des leucocytes et des neutrophiles est diminuée ainsi que leur capacité bactéricide. La production de cytokines, permettant le recrutement et l'activation d'autres cellules de l'immunité, est diminuée. Le chimiotactisme des leucocytes sanguins se voit altéré chez les vaches hyper-cétoniques (Suriyasathaporn et al., 2000). Ainsi, les vaches en acétonémie sub-clinique seront prédisposées aux maladies infectieuses telles que les mammites et métrites en période du péri-partum.

d) La cétose sub-clinique et maladies de production

Dohoo et Martin (1984) ont réussi à montrer que les vaches en acétonémie subclinique ont plus de risque de développer une métrite et/ou acétonémie clinique 4 jours après le diagnostic d'acétonémie subclinique. Cependant les auteurs se questionnent sur l'origine de l'acétonémie subclinique : est-elle primaire ou se développe-t-elle suite au développement d'une métrite, maladie se développant très souvent après la mise bas (Dohoo et Martin, 1984 ; Duffield et Herdt, 2000). Beaucoup d'études font le lien entre l'acétonémie subclinique et le déplacement de caillette : l'acétonémie subclinique serait une cause de déplacement de caillette mais le déplacement de caillette peut aussi mener à une acétonémie subclinique. Correa et al. (1993) ont montré que l'acétonémie subclinique était associée à une augmentation du risque de déplacement de caillette (odds ratio : 13,8). Geishauser et al. (1997) et Leblanc et al. (2005) ont fait les mêmes constatations mais seulement à partir d'une concentration sanguine en BHB supérieure à 1000 $\mu\text{mol/L}$. Herdt (2000) a montré que les vaches avec une concentration supérieure ou égale à 1400 $\mu\text{mol/l}$ dans les deux premières semaines après le part ont trois fois plus de chance de développer aussi bien une acétonémie clinique qu'un déplacement de caillette.

e) la cétose subclinique et augmentation du taux de réforme en élevage

L'association de l'acétonémie subclinique avec l'augmentation du taux de réforme n'a pas encore été bien décrite. Cette augmentation serait plus la conséquence d'une diminution de

production laitière, d'une diminution des performances de reproduction, et d'une augmentation des maladies de production. Cook et al. (2001) ont montré que les vaches en acétonémie clinique avaient un risque accru de réforme par rapport aux vaches saines. Cette étude a été réalisée chez 410 vaches et le diagnostic était établi suite à la mesure de l'acétone du lait. Duffield et al. (2005) ont montré que les vaches ayant des concentrations en BHBA sanguin supérieures à 1400 $\mu\text{mol/L}$ avaient 1,4 fois plus de chance d'être réformées dans les 60 premiers jours de lactation par rapport aux vaches saines.

f) La cétose subclinique et pertes économiques

Les pertes économiques associées à une cétose sont multiples et comptent entre autres la perte de lait (baisse de production) à moyen terme, et réforme de la vache à long terme. Selon Geishauser et al. (2001), les pertes économiques d'un cas d'acétonémie subclinique sont de 78 dollars US (\$) par vache et par lactation en prenant en compte la diminution de la production laitière, l'augmentation de l'intervalle vêlage-insémination fécondante et l'augmentation du risque de développement des maladies du péri-partum, de l'acétonémie clinique et du déplacement de caillette.

Une bonne fertilité représente un facteur important pour le succès de la production laitière. Si la fertilité d'un troupeau de vaches laitières n'est pas satisfaisante, il convient de commencer par en rechercher les causes et proposer des solutions. L'une des causes de dégradation de la fertilité de la vache est la cétose. L'acétonémie qui survient chez la vache durant la période du post-partum, en effet, est associée à une diminution des performances de reproduction.

État des lieux

Une acétonémie au cours des premiers mois de lactation selon Andersson et Olsson. (1988) est associée à une augmentation significative de l'intervalle vêlage-insémination fécondante avec un intervalle moyen de 139 jours chez les vaches acétonémiques contre 84 jours chez les vaches saines. De même, Miettinen et Setala. (1993) et Kristula et al. (1995) ont montré que l'intervalle vêlage-insémination fécondante était augmenté lorsque le taux butyreux et la production de lait augmentait. Ce dernier, est positivement corrélé avec une acétonémie de la vache laitière. Par ailleurs, L'intervalle vêlage-première insémination est lui aussi augmenté (Cook et al., 2001). Sur le plan fonctionnel, Dohoo et Martin (1984) ont montré que les vaches en acétonémie subclinique sont plus sujettes au développement de kyste ovarien qui altère la fonction de reproduction.

I. Concentration élevée du BHB et la fertilité de la vache

D'un autre côté, Walsh et al. (2004) ont montré que le taux de conception en première insémination était diminué de 50% chez les vaches présentant une concentration de BHB sanguin supérieur à 1400 $\mu\text{mol/L}$ dans la deuxième semaine post-vêlage. Cette étude a été

réalisée chez 796 multipares. Il a aussi montré un effet dose dépendant de la concentration des corps cétoniques sur les capacités de reproduction. Ainsi, plus la concentration en BHB augmente, moins le taux de réussite en 1^{ère} insémination est élevé. Ceci représente donc la perte d'un à deux cycles de reproduction. De plus, ces mêmes vaches ne présenteront leurs premières chaleurs qu'après 50 jours postpartum (Fournier, 2006).

En plus un épisode de cétose est associé à un risque relatif de développement de métrite compris entre 2 et 3,5 selon les auteurs (Galvao, et al., 2010 ; Duffield, et al., 2009 ; Ospina, et al., 2010a). L'étude réalisée par (Senosy, et al., 2012) n'a pas permis de mettre en relation entre une augmentation du BHB et la présence de métrite. L'échantillon de cette étude ne comptait que des multipares, contrairement aux autres études où il y avait également des primipares ; ceci peut apporter une partie de l'explication de la différence de résultat obtenu.

Tableau 4 : test sanguin BHB sur 800 vache laitière par rapport la réussite 1^{er} IA et IV-IA (vitalac, 2015).

Test sanguin BHBA sur 800 VL < 21 j. de lactatio	Réussite 1er IA	IV-IAF
BHB < 1 mmol/L	50 %	108 j.
BHB > 1 mmol/L	25%	132j

II.1. La reprise de l'activité ovarienne

Des travaux sur l'effet l'acétonémie sur la reprise de l'activité ovarienne (RAO) par un dosage de progestérone ont été faite. Dans ce contexte, il a été noté une différence significative dans la RAO entre les vaches à concentration en BHB physiologique, les vaches pré-cétosiques et les vaches cétosiques. Les meilleurs pourcentages de RAO, enregistrés deux mois après la mise-bas, sont respectivement de 100 %, 95 % et 80 % malgré injection de la *PGF2a*. En effet, le délai de RAO est plus long chez les femelles en déficit énergétique, donc avec une concentration en BHB élevée dans le sang. Une relation étroite a été établie par Brisson (2003) et Enjalbert (2002) entre le déficit de l'énergie durant les premières semaines de lactation, l'intervalle vêlage première ovulation et la fertilité.

Les concentrations de la P4 dans le lait et le sang sont influencées par le bilan énergétique. Le déficit énergétique est à l'origine d'une baisse de la P4, miroir de l'activité ovarienne. Le profil des vaches avec une concentration physiologique de BHB montre que la plupart des vaches sont cyclées par rapport aux vaches précétosiques et cétosique où la majorité des vaches sont acycliques ou en anœstrus post-partum avec une faible concentration de la P4. Laroche et al (2002) rapportent que plus le déficit est prolongé, plus le niveau requis de l'hormone nécessaire à l'ovulation sera retardé. Cette remarque concorde avec les résultats trouvés.

Toutefois, il faut signaler que les premières ovulations ont été suivies de 72,22 % de cycles courts contre seulement 27,78 % de cycles normaux chez les vaches cyclées (40 %). Des résultats expérimentaux montrent cependant que la première ovulation peut survenir alors que le déficit énergétique est encore très important, tout en étant plus tardive chez les vaches dont le bilan énergétique reste longtemps négatif ; l'intervalle entre la première et la deuxième ovulation est plus court. D'après Wattiaux (1995) ; il est de 10 à 17 jours. La durée des cycles courts de $13,82 \pm 1,40$ jours que nous avons observés, s'inscrit bien dans cet intervalle, mais il est inférieur aux données rapportées par l'étude de Sow(1995) qui a donné une moyenne de $19,6 \pm 7,8$ jours.

II. Acétonémie et modification hormonale et fonctionnelle

L'état de déficit énergétique accompagnant la cétose conduit à une diminution de la fréquence des pulses de GnRH car le rétrocontrôle exercé par l'œstradiol sur l'hypothalamus est perturbé. Ceci entraîne une diminution de la sécrétion de LH, provoquant une diminution de la vitesse de croissance folliculaire pouvant conduire à une anovulation et donc une période d'anœstrus (Monget, et al., 2004). Un pic de déficit énergétique est plus néfaste que la présence d'un déficit énergétique constant et durable sur la première ovulation ; il existe une corrélation très significative entre l'intervalle vêlage-première ovulation et l'intervalle vêlage-pic de déficit énergétique. La première ovulation chez une vache laitière apparaît en moyenne 10 à 14 jours après le pic de déficit énergétique (Enjalbert, 1998 ; De Vries, et al., 1999). Cependant, Duffield et Herdt (2000) posent la question de savoir si l'acétonémie a un effet direct sur la reproduction ou si l'acétonémie et la baisse des performances de

reproduction sont des conséquences totalement disjointes d'un déficit énergétique prolongé en période post-partum.

Vêlages en fonction de la concentration en BHB

La durée de gestation est de $279,5 \pm 8,68$ jours après un intervalle vêlage insémination fécondante de $85,09 \pm 30,64$ jours. L'intervalle vêlage-vêlage est de $366,21 \pm 14,32$ jours. Les 20% d'avortements sont intervenus à $243,10 \pm 28,28$ jours de gestation. Les types de vêlage observés en fonction de la concentration de BHB sont représentés dans le tableau (5). Le pourcentage des vaches ayant avorté en fonction de la concentration de BHB est très élevé pour les vaches pré-cétosiques, mais le taux de vêlage eutocique est en général le même chez les trois types des vaches. (Ardjounkhalildjalal,2004)

Tableau 5. Types de vêlage en fonction de la concentration de BHB (Ardjounkhalildjalal ,2004)

	Vêlages eutocique (%)	Vêlages avec assistance (%)	Avortement(mortinatalité) (%)
physiologie	24.44	4.44	6.67
Pré-cétosique	24.44	0	11.11
cétosique	22.22	4.44	2.22
total	71.10	8.88	20

Les médecins et notamment les médecins vétérinaires sont constamment confrontés à une quantité grandissante d'information médicale. Une interrogation d'une base de données telle que MEDLINE avec les mots-clefs «ketosis in dairycattle » indique que 15.000 articles sont disponibles sur ce sujet. Une lecture critique "statistiquement bien faite" sous forme de méta-analyse est, en effet, indispensable pour juger de manière scientifique les résultats de ces articles. Pour réaliser ce chapitre, nous avons effectué une analyse de contenu sur une série de documents pour mettre en évidence aux lecteurs de ce mémoire (étudiants ou enseignants) cette méthodologie qu'est rarement utilisée dans notre domaine. Certains portent sur la métasynthèse, la méta-analyse qualitative ou la métaétude, alors que d'autres présentent des résultats de recherches basées sur l'une de ces méthodes. Ainsi, nous avons cherché à déceler dans ce chapitre des éléments d'information selon des thèmes pré-établis comme « Définition », « Objectif et principe », « Limites », etc.

I. Définition

La méta-analyse essaie de faire une synthèse des informations disponibles à un moment donné, sur un problème particulier. Cette synthèse est voulue la plus objective possible, ne reflétant que les faits, et doit être obtenue de manière reproductible, à travers une démarche scientifique. Il s'agit donc de se doter d'une méthode pour qu'une méta-analyse soit vérifiable et reproductible (<http://www.medecine.ups-tlse.fr/index.php>).

II. Objectif et principe de base

Le principe des méta-analyses est d'évaluer l'effet d'un traitement utilisé sur des populations comparables, en combinant les résultats de multiples études. Cette technique permet d'augmenter la puissance statistique pour tester certaines hypothèses. En outre, les

méta-analyses renseignent sur la généralisibilité¹ des résultats dans différentes populations. Celle-ci est établie si les résultats de différentes études sur des groupes variés (hommes et femmes ; groupes d'âge ; niveau de sévérité) sont comparables.

Pour répondre à ces objectifs, une méta-analyse de qualité doit :

- porter sur l'exhaustivité des essais réalisés ;
- expliquer clairement sur quels critères les essais ont été ou non retenus pour l'analyse ;
- enfin quantifier l'effet du traitement.

III. Méthodes

Dans une méta-analyse de qualité, les informations de base (nombre de sujets dans chaque groupe, nombre de succès ou de complication dans chaque groupe, par exemple) doivent être disponibles pour le lecteur, de façon à pouvoir reproduire les résultats présentés par les auteurs. Si elles ne sont pas toutes publiées, les données de base doivent pouvoir être fournies par l'auteur de la méta-analyse à un lecteur intéressé. C'est un principe essentiel de clarté et de transparence de l'activité scientifique, particulièrement important dans cette activité de synthèse.

IV. Types de méta-analyses selon les études incluses

On distingue plusieurs types de méta-analyses selon qu'elles concernent les seules études publiées, les études publiées et non publiées, les démarches prospectives et enfin les études sur données individuelles. Les deux premiers types de méta-analyse sont effectuées sur la base des résultats synthétiques fournis par les auteurs. Il est également possible de réaliser une méta-analyse en partant des données de chacun des malades inclus dans les divers essais menés de par le monde.

IV.1. Etudes publiées seules

Ces méta-analyses représentaient 70% des méta-analyses publiées entre 1989 et 1991. Les études incluses sont recueillies par une recherche menée à partir des grandes bases de données bibliographiques (MEDLINE, PASCAL...). Mais le risque de biais est majeur. Il est en

¹Capacité d'une observation d'être généralisée à une classe d'observations à laquelle elle appartient (LAROUSSE).

effet beaucoup plus facile de publier les résultats d'une étude dont les résultats sont concluants d'un point de vue statistique que s'ils ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative. La probabilité d'être publié est 7 fois plus élevée dans le premier cas ! Le biais potentiel en faveur de l'efficacité d'un médicament est donc important. Ce processus de sélection a pour conséquence directe qu'une revue de la littérature va porter sur des essais qui seront en faveur d'une efficacité du traitement. On rappelle qu'avec un risque de première espèce fixé à 0,05 (le fameux $p < 0,05$), si le traitement est en réalité inactif, la probabilité d'observer au moins un essai concluant sur dix études est de 40% ! (<http://www.medecine.ups-tlse.fr/index.php>)

IV.2. Etudes publiées et non publiées

Ce travail suppose de la part des chercheurs un effort considérable pour connaître les travaux non publiés. Il faut explorer les résumés de congrès, les registres d'essais en cours, contacter des chercheurs... Mais cette précaution est particulièrement importante pour éviter les biais de publication que nous venons d'évoquer.

IV.3. Méta-analyse à partir des données individuelles des études

Cette méthode est évidemment beaucoup plus lourde sur le plan du recueil des données, car elle suppose d'accéder aux données originales recueillies par les chercheurs ; concrètement, il faut obtenir une copie de leurs fichiers de données... Disposant de l'ensemble de l'information élémentaire, il est possible d'harmoniser les critères de jugement, d'avoir une idée plus précise de la qualité des essais. Cette méthode permet également quelques analyses particulières : multivariée, données de survie ou ré-analyses en intention de traiter (<http://www.medecine.ups-tlse.fr/index.php>).

IV.4. Méta-analyse prospective

Dans cette approche, les essais thérapeutiques, sont identifiés, évalués et déclarés éligibles pour la méta-analyse avant que leurs résultats ne soient connus. Ceci permet d'éviter les difficultés liées au fait de choisir une étude sachant son résultat.

V. Critères de sélection des articles

Le caractère crucial de cette étape rend nécessaire les compétences de deux lecteurs différents pour décider de l'inclusion d'un article, permettant d'éviter la subjectivité des choix. Deux niveaux de critères interviennent :

1) l'article entre-t-il dans le domaine d'intérêt concerné par la méta-analyse ? 2) répond-il aux critères de qualité exigibles pour être inclus ?

V. 1. Domaine d'intérêt

La méta-analyse va être définie par quatre critères : la maladie considérée, la population concernée, le critère de jugement, la méthode statistique et enfin le traitement étudié.

Pour qu'un article soit inclus, il doit répondre à ces critères. Mais, sur ces quatre points, l'équilibre est difficile entre une trop grande sélectivité sur les critères de sélection aboutissant à ne trouver que peu d'article et de l'autre, un manque de rigueur dans la sélection qui produirait une information inutilisable pour les patients si la maladie, la population, les critères de jugement voire les traitements sont trop mal définis.

V.2. Qualité des études

Il n'y a pas de consensus sur la qualité des études, bien que des scores aient été proposés par certaines équipes. Néanmoins, les critères suivants peuvent servir de guide :

- présence d'une méthode d'allocation des traitements garantissant une absence de biais (randomisation) ;
- données sur le nombre de perdus de vue et disponibilités des informations nécessaires pour réaliser une analyse en intention de traiter ;
- description et modalités du suivi des patients ; absence de différence dans les soins prodigués en dehors du traitement étudié ;
- procédures de validation des événements critiques et du critère de jugement ;
- information sur les patients non inclus et exclus de l'étude(<http://www.medecine.ups-tlse.fr/index.php>).

VI. Méthode statistique

La méthode la plus intuitive serait d'additionner l'ensemble des patients et des résultats attendus. Mais cette méthode expose à des résultats curieux, connus sous le nom de paradoxe de Simpson. Ici un exemple portant sur deux essais, explorant l'efficacité d'un par le risque relatif du traitement visant à réduire les complications d'une pathologie.

L'efficacité est ici explorée

Tableau 6 : L'efficacité et le risque relatif des deux essais

	Effectif total	Complications (risque relatif)
Essai 1		
Groupe traité 112	68	0.86
Groupe témoin 61	43	
Essai 2		
Groupe traité 52	11	0.72
Groupe témoin 119	35	
Total(<pooling>)		
Groupe traité 164	79	1.11
Groupe témoin 180	78	

On constate que les résultats issus de cette méthode sont dans certains cas, comme ici, inverses des résultats individuels des essais ; c'est le cas notamment si le niveau de risque varie entre essais.

La méthode utilisée dans les méta-analyses consiste donc à s'intéresser à l'effet du traitement et combiner les effets observés dans chaque essai. Le principe de l'analyse statistique est donc de faire l'hypothèse que l'effet du traitement est le même dans l'ensemble des études incluses et qu'il diffère d'une étude à l'autre de façon aléatoire.

$$d_i = d_h + \epsilon_i$$

d_i est l'effet observé dans l'essai i ; **d_h** l'effet réel, supposé commun ; **ϵ_i** le terme qui exprime la variabilité d'un essai à l'autre, les erreurs de mesure.

Deux questions sont délicates à résoudre :

- comment exprimer l'effet du traitement ?

- comment s'assurer de la présence ou de l'absence d'une hétérogénéité des essais ?

VI.1. Exprimer l'effet du traitement

Il n'y a pas de règle absolue en la matière. L'effet peut être exprimé en termes relatifs (risque relatif, rapport des cotes), en termes absolus (différence des risques). S'il s'agit d'un critère de jugement de type quantitatif (ex : pression artérielle), il est nécessaire de standardiser cet effet en introduisant la variance observée dans l'étude (« effect size »)(<http://www.medecine.ups-tlse.fr/index.php>).

VI.2. S'assurer de l'homogénéité

Etudier l'homogénéité de l'effet est une étape importante dans l'analyse d'une méta-analyse. L'homogénéité peut être testée grâce au test Q de Cochran ou de façon graphique. L'absence d'hétérogénéité suggère que l'effet est le même dans tous les essais. Il faut se souvenir que les tests d'hétérogénéité sont peu puissants. La présence d'une hétérogénéité peut indiquer des interactions réelles avec les caractéristiques des études. Cette possibilité apparaîtra dans des analyses de sous-groupe ou même graphiquement. C'est ainsi que l'hétérogénéité pourra résulter du fait que différents dosages ont été employés et que, par exemple, seules les études dans lesquelles une dose forte a été utilisée montrent un effet. Ailleurs, ce peut être un effet lié à l'âge. L'analyse de l'effet dans différents sous-groupes peut être réalisée, si les effectifs le permettent, en recherchant l'effet d'une covariable sur l'efficacité du traitement (on parle de « méta-régression »)(<http://www.medecine.ups-tlse.fr/index.php>).

VI.3. Présentation des résultats (Gaudart et al., 2010)

Une méta-analyse de qualité permet d'appréhender les résultats sous leurs diverses composantes :

- Les résultats des essais élémentaires avec les effectifs inclus, les cas correspondant aux critères de jugement et les intervalles de confiance de ces résultats.
- Calcul d'un estimateur unique pour l'ensemble des études, avec son intervalle de confiance.
- Une présentation graphique (**Figure2**) permet de synthétiser l'ensemble de ces informations. La présentation graphique permet également d'apprécier l'homogénéité des

résultats.

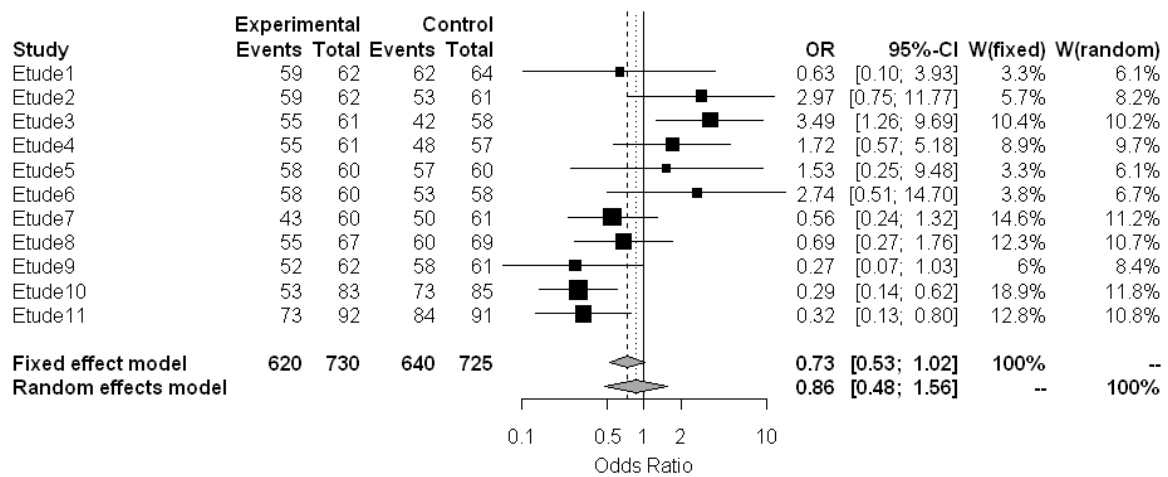


Figure 2: Résultats de la méta-analyse sur critère binaire.

- En abscisse, les odds ratios et en ordonnées, les différentes études
- Les segments horizontaux sont des intervalles de confiance avec au centre un carré représentant l’effet de chaque étude
- La ligne verticale en trait plein permet de conclure en l’absence/présence d’effet. Si la ligne coupe l’intervalle de confiance, on rejette l’existence d’un effet significatif
- Le carré noir représente le poids de l’étude dans la méta-analyse. Sa taille est inversement proportionnelle à la variance de l’étude. Si la variance est très grande, l’étude aura une faible précision et donc un faible poids. Par conséquent, son intervalle de confiance est large. Par conséquent, son intervalle de confiance est large. C’est le cas des études 1, 5 et 6 dont la contribution à la méta-analyse est très faible. Par contre, les études 7 et 10 contribuent énormément.

VI.4. Deux analyses contribuent à vérifier la qualité des résultats

-Analyse par sous-groupe d’études selon leur qualité méthodologique. Nous avons vu que lors de l’inclusion, les articles étaient classés selon leur niveau de qualité. Il peut être alors intéressant si le résultat observé dans la méta-analyse reste le même suivant que les essais de moindre qualité sont ou non inclus et s’ils sont cohérents avec ceux des autres essais.

VI.5. Analyse de sensibilité

Elle consiste à vérifier si les résultats produits par la méta-analyse restent vrais si on fait varier dans un certain domaine de valeurs tel ou tel résultat d'essai.

VI.6. Limites

Il faut se rappeler que le résultat des méta-analyses repose sur la qualité des essais réalisés et inclus. La sélection et l'exhaustivité des essais sont donc le « pied d'argile » de cette technique.

Le mélange de populations d'origines diverses peut s'avérer non pertinent et produire des résultats sur des populations « moyennes » dénuées de signification.

Enfin, les travaux empiriques confirment les limites de l'outil. Plusieurs auteurs ont comparé les résultats de méta-analyses et de grands essais réalisés sur le même sujet. Les conclusions invitent à une certaine prudence puisqu'une méta-analyse sur trois était en désaccord avec le résultat de l'essai de grande taille réalisé sur le même sujet. Il devient alors difficile de conclure.

VI.7. Biais de publications

Certaines techniques graphiques tel le « funnel plot » permettent de suspecter des biais de publication. Ils reposent sur la visualisation de la répartition des essais selon l'effet trouvé. Un manque d'essais dans la zone d'inefficacité des traitements observés est très suspect de biais de publication.

PARTIE
EXPERIMENTALE

1. Matériels et méthode

1.1. Position du problème et contexte de l'étude

L'élévation du taux sérique des corps cétoniques et des AGNE a été identifiée depuis longtemps comme étant un facteur de risque des maladies métaboliques chez la vache laitière. Ces maladies sont responsables d'une perte économique importante dans les pays développés, en particulier par une réduction des performances de production. À côté des arguments économiques, d'autres aspects peuvent faire considérer la cétose comme étant un facteur causal de réduction des performances: réduction de la qualité des ovocytes, risque de mortalité embryonnaire, risque des maladies liées à l'utérus, etc. Conséquemment, plusieurs études récentes sont faites dans ce contexte. Ces études oscillent entre le positif, le négatif et le neutre en ce qui concerne l'effet des taux sériques élevés des AGNE et BHBA sur les performances de reproduction. C'est dans cette optique que nous fait la présente étude pour un objectif d'étudier l'effet global des taux sériques élevés des AGNE et BHBA sur les performances de reproduction via une méta-analyse.

1.2. Recherche bibliographique et sélection des documents Les publications sur l'effet des taux élevés des AGNE et BHBA sur les performances de reproduction ont été systématiquement recherchées dans les bases de données bibliographiques :PubMed (la librairie Nationale de Médecine,Bethesda, MD, Etats-Unis ; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), CAB (CAB Abstracts, Cab Internationale, Oxon, Grande-Bretagne ; <http://cabi.org/>), et Google Scholar (Compagnie–Google, Californie, Etats-Unis; <http://scholar.google.com/>). Les termes de recherche consistaient à utiliser les mots clés suivants avec différentes combinaisons : BHBA, AGNE, cétose sub-cliniqueperformances de reproduction, fertilité, taux de conception, péri-partum, vache, le début de la lactation.Pour être inclus dans l'ensemble de données, les documents doivent avoir examiné l'effet de concentrations élevées de BHB et/ou AGNE sur les performances de reproduction (nommé résultats primaires) chez les vaches laitières en péri-partum. Les:

- 1) ne sont pas des documents originaux de recherche
- 2) ne sont pas publiés dans des revues scientifiques reconnues;
- 3) le plan d'étude n'était pas décrit
- 4) les résultats n'ont pas pu être utilisés pour calculer l'estimation de l'effet (par exemple, la relation était seulement mesurée par le coefficient de corrélation)
- 6) les effets ont été estimés en comparant les cas

selon la gravité de la maladie, mais sans témoins “non malades”7) les données ont été recueillies avant 1980) et elles sont issues des pays où l’industrie laitière n’est pas intensive

1.3. Organisation et résumé des données

Le processus de recensement bibliographique a identifié 48 études, dont 34 ont été considérées comme inconvénables pour l’inclusion dans la méta-analyse. A partir de ces études incluses, 37 différents modèles ont été extraits et inclus dans une base de données qui contenait le type d’étude (essai d’observation clinique, étude de cohorte), origine (pays), le nombre de vaches et de troupeaux étudiés, la production laitière moyenne, la méthode statistique utilisée (régression logistique, régression de Poisson ou régression mixte), l’expression du risque (OR, RR et HR), le métabolite utilisé (BHB et AGNE), le seuil utilisé, la semaine de péri-partum de l’échantillonnage, le nombre de prélèvements d’échantillons par vache, la nature du modèle signalé (uni ou multi-variable), la prévalence, la valeur du risque, son intervalle de confiance de 95 %, la moyenne, erreur standard et l’écart-type. Puisque HR, OR ou RR étaient utilisées dans diverses analyses, le terme « risque » désigne les présentes conditions, quand au moins deux d’entre elles ont été utilisés dans la méta-analyse.

De nombreux modèles ont été retenus dans chaque publication, et les choix de ces modèles ont été souvent fondés sur des données brutes au niveau de la même vache et les modérateurs inclus (Tableau 7) : métabolite utilisée dans le test et le temps (AGNE, BHB, post-partum ou pré-partum) ; fréquence de test.

1.4. Procédure de la Meta-analyse

Toutes les analyses ont été exécutées dans le logiciel R (version 3.2.3 ; Base de R pour les calculs statistiques, Vienne, Autriche) en employant les paquets statistiques de Meta (version 4.3-2 ; Schwarzer, 2010) et Metafor (version 1.9-5 ; Viechtbauer, 2010). Un modèle à un effet aléatoire a été conduit au premier temps afin d’estimer logarithmique d’effet, son intervalle de confiance de 95%, et sa signification statistique. L’hétérogénéité des résultats a été estimée en utilisant χ^2 de l’hétérogénéité (Q-teste de Cochran) et I^2 pour évaluer la prévalence de l’effet fixe. L’index I^2 décrit le pourcentage de la variabilité totale à travers des

études due à l'hétérogénéité. Une valeur de I^2 supérieure à 75% signifie une hétérogénéité moyenne ou haute (Huedo-Medina et al., 2006).

Si une évidence d'hétérogénéité était trouvée ($I^2 > 75\%$), une analyse de méta-régression (modèle à effet mixte) a été exécutée pour explorer les sources d'hétérogénéité, en utilisant la taille individuelle logarithmique d'effet pour chaque épreuve comme résultats. Des variables modérateur incluses dans la méta-régression et leurs niveaux ont été choisies a priori ont basé sur la relation logique, théorique, et relation empirique précédente entre les métabolites et les performances de reproduction. Le modèle mixte suivant a été employé :

$$\theta_j = \gamma_0 + \gamma_1 X_{mod} + \varepsilon_j$$

γ_0 est l'effet attendu pour une étude quand le modérateur est nul, γ_1 l'effet fixe, mod est le modérateur introduit et ε_j la variance.

Plusieurs modèles ont été reportés à partir de leur hétérogénéité. Le modèle fixe a été appliqué pour des études homogènes. Ainsi, pour tous les effets fixes de méta-analyse, on a supposé que les valeurs de l'effet étaient les mêmes pour toutes les études et toute différence observée est simplement à cause de la variation de l'échantillonnage. Pour une interprétation plus facile, il peut être utile de transformer l'effet logarithmique des résultats observés dans la méta-régression à l'échelle de risque relatif par exponentiation (Viechtbauer, 2010). Pour chaque paramètre étudié, des graphes forestiers 'Forest plots' ont été produits pour afficher les effets estimés (logarithme de risque) pour chacune des études pertinentes avec une estimation sommaire globale (OR) générées à partir de la méta-analyse. L'intervalle de confiance correspondant à 95 % (IC 95%) ont été montrés à côté de l'OR. Les biais des études ont été étudiés pour chaque méta-régression à l'aide de graphe en entonnoir avec les valeurs de l'effet (sur l'axe des abscisses) et une mesure de précision de l'étude (généralement l'erreur standard des valeurs de l'effet sur l'axe des ordonnées)

Tableau7. Définition des modérateurs décrits dans la bibliographie et dans les méta-régressions

Modérateur	type	valeur	Description
Type de teste et temps	catégorique	BHB-post	BHB élève après la gestation
		NEFA-post	AGNE élève après la gestation
Fréquence de teste	Catégorique	Tous les deux	BHB ou AGNE élevés dans la 1 ^{ère} et la 2 ^{ème} semaine.
		une	Un seul teste, BHB ou AGNE élevés dans une seule semaine (dans la 1 ^{ère} ou la 2 ^{ème} semaine)
		L'une ou l'autre	Deux teste, BHB ou AGNE élevés dans la 1 ^{ère} ou la 2 ^{ème} semaine

Tableau 8. Description de chaque étude incluse dans la méta-analyse

1Origine : US = États-Unis ; CA = Canada ; SK = Corée du Sud ; DE = Allemagne; HU = Hongrie;

Étude (année)	Origine ¹	Etude Type ²	N ° de troupeaux	N° de vaches	temps ³	Test	Point de découpe	Niveau de vache(%)	La Production laitière (305)
LeBlanc et al. (2004)	CA	Et	20	138	4 à 10 DPEC	AGNE	0.5	NA	NA
Walsh et al. (2007)	CA	Et	25	796	21 DPEC et 7 à 63 DIM	BHB	1 à 1.4	13-42	7,000 à 10,000
Duffield et al. (2009)	US	Eob	25	1010	1-14 DIM	BHB	0.6 à 2	NA	8,211.5 ±201.4 à 8,639.2 ±195.2
Ospina et al. (2010b)	US	Coh	91	2290	14-2 DPEC et 3-14 DIM	AGNE	0.33 à 0.72	NA	12,197 et 12,572
						BHB	0.7-1.2	NA	
Dubuc et al. (2012)	US, CA	Eob	6	2134	7 DPEC et 1 à 21 DIM	AGNE	0.4-0.9	17	11,571 ± 2,437
McArt et al. (2012a)	US	Eob*	3	751	3 - 16 DIM	BHB	1.20	20	NA
Ribeiro et al. (2013)	US	Eob	69	771	7-14 DIM	AGNE	0.70	20.0	6000**
						BHB	0.96	35.4	
Shin et al. (2015)	SK	Eob	4	213	7-14 DIM	BHB	1.20	27.7	NA

IT = Italie; PL = Pologne; PT = Portugal; RS = Serbie; SL = Slovénie; ES = Espagne ;TR = Turquie; HR = Croatie. 2Type de l'étude : Eob: Étude observationnelle, Eob*: étude d'observation d'une partie d'un essai clinique, Coh: étude de cohorte, Et: essai clinique. 3Temps : JAVP, jours avant le vêlage présumé ; JPP, jours post-partum. ** rendement annuel de la production laitière

2. Résultat

Le tableau 8 récapitule les études incluses dans la méta-analyse. Le nombre de troupeaux varie de 3 troupeaux à 528 troupeaux, le nombre de vaches varie de 213 vaches à 2,290 (Tableaux 8). Les points de seuil utilisés dans les études incluses s'étendant de 0.96 à 1.4 mmol/L pour le taux de BHB post-partum (Walsh et al., 2007 ; Duffield et al., 2009 ; Ospina al., 2010b; McArt et al., 2012a; Ribeiro et al., 2013; shin et al., 2015) et de 0.33 à 1 mmol/L pour le taux de AGNE post-partum (Ospina et al., 2010b; Dubuc et al., 2012; Ribeiro et al., 2013). Alors que les seuils utilisés pour AGNE pré-partum était 0.27 à 0.4 mmol/L ; Dubuc et al., 2012). Notre analyse de méta-régression a montré qu'il y avait peu de biais pour les études incluses comme il indique le graphe en entonnoir pour le taux de réussite de la première insémination artificielle (TR1IA) et la reprise de l'activité ovarienne (RAO) (**figure 3**).

Tableau 9. Résultats de la méta-régression des effets des taux élevés des AGNE et BHBA sur TR1IA et cycle RAO

	Statistiques descriptives	Effets mixtes
--	------------------------------	---------------

	N	Moyenne (SD)	Estimation (SE)	95% IC	I ² (%)	Q (df)
TR1IA						
Aucun modérateur	10	0.615 (0.165)	-0.523(0.083) ***	-0.686 to -0.359	82.89	55.790 (9)***
Intercepté	-	-	-0.368 (0.078) ***	-0.522 to -0.213	65.52	22.539 (8)**
Test=AGNE-Post	4	0.524 (0.101)	-0.369 (0.119) **	-0.603 to -0.135		
Test= BHB-post	6	0.703 (0.155)	Référence			
RAO						
Aucun modérateur	7	0.991 (0.466)	-0.128 (0.232) ~	-0.584 to 0.327	90.94	47.524 (6)***
intercepté	-	-	0.333 (0.176)*	-0.012 to 0.679	70.92	13.163 (5)*
N°=1 ^{er} ou le 2 ^{ème}	4	0.682 (0.383)	-0.889 (0.263)***	-1.406 to -0.372		
N°=un	3	1.403 (0.116)	Référence			

Tableau9. Résulte de la méta- régression des effets des taux élevés des AGNE et BHBA sur TR1IA et cycle RAO

***P < 0.0001; **P < 0.001; *P < 0.05; ~P < 0.10

2.1. Taux de réussite de la première insémination artificielle

L'association entre des taux élevés des AGNE et BHBA et TR1IA a été rapportée dans 10 modèles de 3 publications (Walsh et al, 2007 ; McArt et al, 2012a ; Ribeiro et al., 2013). Le risque brut (Moyenne \pm SD) de TR1IA des vaches ont des taux élevés des AGNE et BHBA était 0.615 ± 0.165 et il était 0.703 ± 0.155 dans des vaches ont des taux élevés de BHBA post-partum. Tandis que, il 0.524 ± 0.101 dans des vaches ont des taux élevés des AGNE post-partum. L'hétérogénéité de l'ensemble de données était haute ($I^2 = 82.89 \%$) et le score de Q étaient 55.790 sur 9 de degrés de liberté (P 0.0001). L'interception de logarithme de l'effet dans le modèle aux effets aléatoires était -0.523 (SE = 0.083; P 0.001) qui signifie un OR combiné de 0.592. L'inclusion du modérateur "type de test" a réduit l'hétérogénéité à 65.52 % (tableau9 ; figure 3). Le Modérateur 'type de test ' était significatif (Q le Modérateur = 9.564, P = 0.002) suggérant que le type de test (AGNE/BHBA) influence en réalité TR1IA. La valeur de risque correspondant à TR1IA qui était plus grand par 0.691 (P=0.001) dans des vaches ont des taux élevés des AGNE post-partum que des vaches ont des taux élevés de BHBA post-partum. L'hétérogénéité des données des vaches avec des taux élevés des AGNE post-partum était basse ($I^2 = 22.20 \%$) et le score de Q étaient 3.637 sur 3 de degrés de liberté (P > 0.05). Le logarithme de l'effet dans le modèle à effet fixe de TR1IA des vaches qu'ont des taux élevés des AGNE post-partum rapporté pour les 4 modèles de l'étude de Ribeiro et al. (2013) était -0.749 (P0.0001) que signifié un OR combiné de 0.472.

2.2. Reprise de l'activité ovarienne

L'association entre des taux élevés des AGNE et BHBA et RAO a été rapportée dans 7 modèles de 2 études incluses (Dubuc et al. 2012 ; Ribeiro et al. 2013). Le risque brut (moyenne \pm SD) de RAO dans des vaches avec des taux élevés des AGNE et BHBA était 0.991 ± 0.466 et c'était 0.682 ± 0.383 dans des vaches au-dessus du seuil dans 1ère semaine ou la 2ème semaine. Tandis qu'il était 1.403 ± 0.116 dans des vaches au-dessus du seuil dans une semaine seulement. L'hétérogénéité de l'ensemble de données était très élevée ($I^2 = 90.94 \%$) et le score de Q était 47.524 sur 6 de degrés de liberté (P 0.0001). L'interception de logarithme de l'effet dans le modèle aux effets aléatoires sans modérateur était -0.128 (SE = 0.232, P=0.10) que signifie un OR=0.879. L'inclusion du modérateur "fréquence de test" a réduit l'hétérogénéité à 57.39 % (tableau9). Le modérateur "fréquence de test ("Un"/"l'un ou l'autre") (Coefficient=2) était significatif (Qmodérateur = 11.379, P = 0.0007). Les vaches diagnostiquées avec des taux sériques élevés des AGNE ou BHBA dans une des deux

semaines ont un temps 0.411 fois plus élevé (OU 95 % CI = 0.245 à 0.689, P 0.0001) pour RAO que des vaches diagnostiquées avec des taux sériques élevés des AGNE ou BHBA dans une fois seulement (figure3)

2.3. Intervalle vêlage-insémination fécondante :

Le HR pour l'intervalle vêlage-insémination fécondante(IV-IF) chez la vache avec des taux sériques élevés des AGNE ou BHBA rapporté dans 6 modèles de 3 études incluses a été conduit en utilisant une méta-analyse de survie de temps via le paquet "Meta". L'hétérogénéité de l'ensemble de données était haute (I2 = 76.8 %) et le score de Q étaient 21.590 sur 5 de degrés de liberté (P =0.0006). HR était 0.771 [95 % CI (0.611 à 0.972), P=0.028] pour le modèle aux effets aléatoire. Aucun résultat significatif a été trouvé pour l'inclusion des modérateurs dans la méta-régression pour le IV-IF.

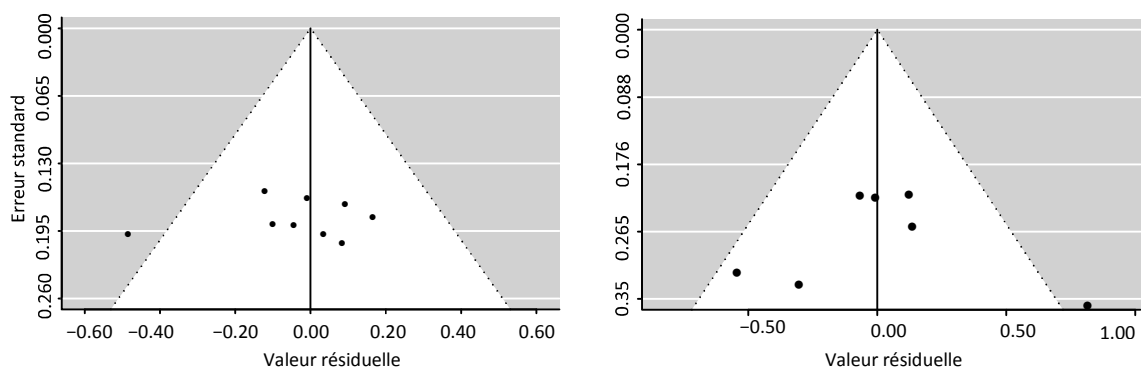


Figure3. Graphe en entonnoir pour évaluer le biais possible des études incluses correspondant à la meta-régression exécutée pour l'effet des taux élevés des AGNE et BHBA sur le TR-1IA (graphe à gauche) et la RAO (graphe à droite).

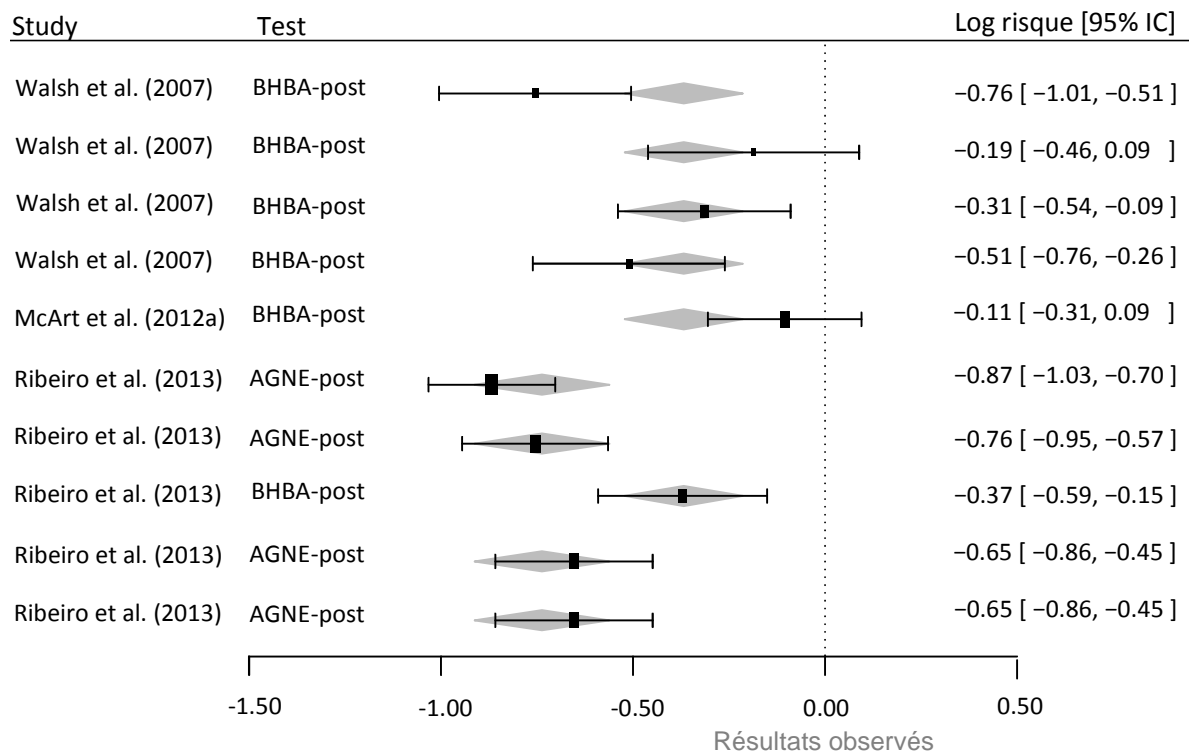


Figure 4. Graphe Forestier pour le TR-1IA. Des ajustements ont été faits pour le modérateur "type de teste".
 BHBA-post= taux élevés des concentrations de BHBA au post-partum et AGNE-post= taux élevés des concentrations des AGNE au post-partum. Log risque [95 % IC] : logarithme d'effet des résultats observé [rapport des côtes (OR) ou le risque relatif (RR)] et leur intervalle de confiance à 95% (95 % IC) entre parenthèses. Les diamants gris représentent la taille d'effet logarithmique ajustée pour les modèles BHB-post ou AGNE-post. Le modérateur 'type de teste' était significatif [le modérateur Q (df = 1) = 9.564, P = 0.002]

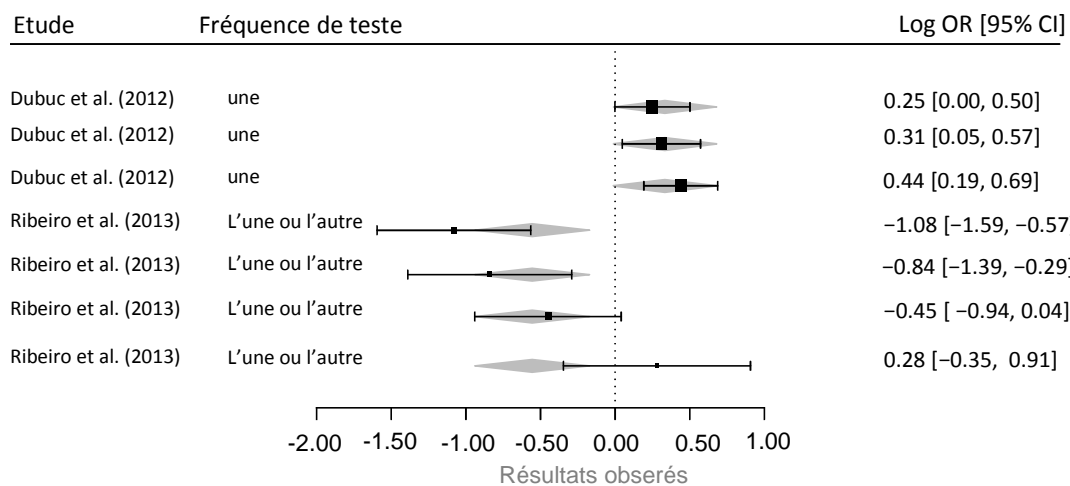


Figure5. Graphe Forestier pour la RAO. Des ajustements ont été faits pour le modérateur "fréquence de teste". Log OR [95 % IC] : logarithme d'effet des résultats observé [rapport des côtes (OR)] et leur intervalle de confiance à 95% (95 % IC) entre parenthèses. Les diamants gris représentent la taille d'effet logarithmique ajustée pour fréquence de teste. Le modérateur 'fréquence de teste' (coefficient=2) était significatif [Qmodérateur (df = 1) = 11.379, P = 0.0007].

3. Discussion

Cette étude de méta-analyse a été conduite pour décrire l'association entre des taux sériques élevés des AGNE et de BHBA chez des vaches laitières au transition, les performances de reproduction. Malgré le petit nombre d'études incluses de ce sujet, la base de données créée après la collation des études éligibles dans cette méta-analyse a fourni une puissance statistique. La plupart des études faisant l'association entre des taux sériques élevés de BHBA au post-partum et les AGNE aux post et pré-partum. De même, la majeure partie des résultats (concernant TR-1IA et la RAO) utilisés dans le modèle de régression logistique dans les études incluses a été les rapports des côtes (OR). Cependant, Ospina et al. (2010b) et McArt et al. (2012a) ont utilisé le risque relatif (RR) comme un résultat des variables dépendantes. La différence entre l'OR et RR restait généralement basse dans une méta-analyse conduite par Raboisson et al. (2014). De plus, le RR et l'OR peuvent être considérés interchangeable comme une mesure du changement relatif du risque d'un événement (Scott., 2008).

La présente méta-analyse a été exécutée sous la recommandation de Viechtbauer. (2010) et Schwarzer et al. (2015). Nous, nous sommes attendus aux impacts des taux sériques élevés des AGNE et de BHBA sur les performances de la reproduction pour trois paramètres : TR-1IA, RAO et IV-IF. Comme prévu, tous les trois paramètres avaient une haute hétérogénéité au niveau des résultats, ce qu'a exigé un modèle aux effets aléatoires et ont été soumis à une méta-régression (des modèles a effet mixte) sauf le IV-IF. Nous n'avons pas trouvé une amélioration d'hétérogénéité pour ce paramètre avec les différents modérateurs inclus. Les études d'observation sont d'habitude exécutées sur un grand nombre d'animaux. En outre, ces variables peuvent être fortement affectées par la gestion d'élevage quant à la période d'attente volontaire ou la détection d'œstrus. Les résultats de la méta-régression ont montré un ajustement modéré du risque du TR-1IA et le RAO. Le modérateur explicatif pour le TR-1IA a été le type de teste (AGNE/BHBA). Des taux sériques élevés des AGNE et BHBA ont été identifiés comme des facteurs de risque, a priori, pour le TR-1IA. Les vaches qui ont éprouvé une circulation sanguine élevée de BHBA et des AGNE dans les deux premières semaines de lactation avaient une probabilité réduite de gestation à la première insémination. Cependant, l'effet d'avoir utilisé un teste des AGNE au lieu d'un teste de BHB étaient significatif pour le TR-1IA. Des concentrations élevées des AGNE se sont avérées une mesure

de BNE plus précise que des corps cétoniques (McArt et al., 2013). En outre, plusieurs études ont montré que l'utilisation des taux élevés des AGNE au post-partum a eu comme conséquence un plus grand risque pour TR-1IA que l'utilisation des taux élevés des AGNE au pré-partum et taux élevés de BHBA au post-partum (Dubuc et al., 2012 ; Garverick et al., 2013 ; Ribeiro et al., 2013). Par ailleurs, les vaches ont des taux élevés de BHBA et des AGNE en première ou en deuxième semaine postpartum (l'une ou l'autre semaine) avaient un taux réduit de RAO par rapport à celles classifiées qu'ont des taux élevés de BHBA et des AGNE en une semaine seulement ($P < 0.0001$). Cela montre que la fréquence d'échantillonnages, une seule fois seulement, pourrait sous-estimer le risque des taux élevés des AGNE et BHBA sur la RAO. Les risques sont très probablement sous-estimés parce que pas toutes les vaches avec des taux élevés des AGNE et BHBA ont été identifiées dans les études. Si le teste était fait une seule fois par semaine, une vache pourrait potentiellement développer et résoudre une CSC (c'est-à-dire, l'incidence) entre les intervalles de teste (McArt et al., 2012a). Une recherche complète sur l'effet d'ampleur et la durée de l'hyper-acétonémie sur les performances de la reproduction est mieux faite en utilisant l'exposition cumulative à des circulations élevées de BHBA et des AGNE. Conséquemment, l'incidence de CSC doit être connue pour estimer les impacts négatifs globaux de CSC sur les performances de troupeau (Oetzel, 2013).

En dépit de l'hétérogénéité élevée et de l'absence des modérateurs à inclure, les taux élevés des AGNE et BHBA ont été associés au temps accru à la gestation ($P = 0.028$) dans des modèles aux effets aléatoires. La fécondité chez la vache est une réflexion de pratique d'élevage (Walsh et al., 2007 ; Ospina et al., 2010b) qui représente une hétérogénéité inexplicable par les modérateurs dans cette méta-analyse.

Intuitivement, les vaches mal adaptées homothétiquement au début de lactation (Art Mc et al., 2013) peuvent rencontrer des troubles métaboliques (Ospina et al., 2013) et physiologiques (Ingvarstsen et Moyes, 2013) ainsi que hypercétonémie. En dépit des rapports sur l'association de BEN et la RAO, TR-1IA, IV-IF et la santé de l'utérus, les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore tout à fait clair. Le mécanisme de ceci est le plus susceptible d'être un affaiblissement dans le métabolisme énergétique et un système immunitaire échouant de la vache laitière au début de lactation.

4.Conclusion :

Les résultats de cette étude nous permettent de conclure ce qui suit : 1) Les taux sériques élevés des AGNE et BHBA au post-partum semblent avoir réduire le TR-1IA, et les effets de l'utilisation d'un teste AGNE au lieu d'un teste BHB sont plus importantes ; 2) les taux élevés des AGNE et BHBA au péri-partum sont responsable d'un retard de la RAO et leur fréquence d'échantillonnages, une semaine uniquement, pourrait sous-estimer leur risque.

Les Références bibliographiques

.Ardjounkhalildjalal 2004 mémoire de diplôme d'étude approfondies de production animales :Impact de la cétose sur la reproduction chez la Jersiaise en élevage intensif PP:3

Beever, D.E., 2006. The impact of controlled nutrition during the dry period on dairy cow health, fertility and performance. *Anim. Reprod. Sci.* 96: 212–226.

Bobbe, G., et al. 2004. Invited review : pathology, etiology, prevention and treatment of fatty liver in dairy cows. *Journal of Dairy Science.* 2004, 87, pp. 3105-3124..

Brisson J. 2003. Nutrition, alimentation et reproduction. Symposium sur les bovins laitiers. Saint-Hyacinthe.- Québec: CRAAQ.-66pet

Brugère-Picout, J. 1995. Baisse de la disponibilité en Glucose. *la Dépêche Vétérinaire - supplément technique.* 24 au 30 Juin 1995, 46, pp. 9-21.

BRUGERE-PICOUX. J., 1995. Maladies métaboliques chez la vache laitière

Chapinal N .,Carson M.E ., LeBlanc S.J; Godden S .,Capel M ; Santos J.E.P ., Overton M.W., Duffield T.F.2011. The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *J. Dairy Sci.* 94 :4897–4903

CAMPBELL N. P. et SMITH DA., 2002. *Biochimie Illustrée: Métabolisme*

Chapinal N .,Carson M.E ., LeBlanc S.J; Leslie K.E; Godden S .,Capel M ; Santos J.E.P ., Overton M.W., Duffield T.F., 2012 a. The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance. *J. Dairy Sci.* 95:1301–1309

CHEVRIER P., 1986. Nutrition: Cétogénèse et malnutrition. *LS.B.*, (4) :

Cook, N.B., et al. 2001. Concentration of ketones in milk in early lactation and reproductive performances of dairy cows. *Veterinary Records.* 2001, Vol. 148, 25, pp. 769-772

CORREA M.T., ERB H., SCARLETT J. (1993). Path analysis for seven postpartum disorders of holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 76, 1305-1312

DOHOO I.R., MARTIN S.W. (1984). Subclinical ketosis: prevalence and associations with production and disease. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 48, 1–5.

domestiques. *Revue. Méd. Vét.*, 157 (6) : 471-478.

Drackley et al. 2001; **Kokkonen et al.**, 2005
Dubuc J., Duffield T. F., Leslie K. E., Walton J. S., LeBlanc, S. J.2010. Risk factors for postpartum uterine diseases in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 93 :5764–5771

Drackley, J.K., Andersen, J.B., 2006. Splanchnic metabolism of long-chain fatty acids in ruminants. In: *Ruminant Physiology: Digestion, Metabolism and Impact of Nutrition on Gene Expression, Immunology and Stress*. Academic Publishers, Wageningen, The Netherlands, pp. 199–224.

Drackley, J.K., Overton, T.R., Douglas, G.N., 2001. Adaptations of glucose and long chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *J. Dairy Sci.* 84 (Suppl.), E100–E112.

Dubuc J., Duffield T. F., Leslie K. E. , Walton J. S., LeBlanc S. J. 2012. Risk factors and effects of postpartum anovulation in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 95 :1845–1854

DUFFIELD et al., 1997 Use of test day milk fat and milk protein to detect subclinical ketosis in dairy cattle in Ontario. *Canadian Veterinary Journal*. 1997, Vol. 38, pp. 713-718.

Duffield T. F., Lissemore K. D., McBride B. W., Leslie K. E. 2009. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production *J. Dairy Sci.* 92:571–580

Duffield, T. F., et al. 2009. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 2009, Vol. 92, 2, pp. 571-580

Duffield, T. F., K. D. Lissemore, B. W. McBride, and K. E. Leslie. 2009. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *J. Dairy Sci.* 92:571–580.

Duffield. 2000. Subclinical ketosis in lactating Dairy Cattle. *Veterinary Clinic of North America - Food Animal Practice*. Juillet 2000, Vol. 16, 2, pp. 231-253

Eun-Kyung Shin ., Jae-Kwan Jeong ., In-Soo Choi ., Hyun-Gu Kang ., Tai-Young Hur b, Young-Hun Jung ., Ill-Hwa Kim.2015. Relationships among ketosis, serum metabolites, body condition, and reproductive outcomes in dairy cows journal home page: www.theriojournal.com

Enjalbert F. 2002. Reproduction de la vache laitière: Relations entre alimentation et fertilité. *Le Point Vétérinaire.*, 33 (227) : 46-50

EDWARDS J.L., TOZER P.R. (2004). Using activity and milk yield as predictors of fresh cow disorders. *Journal of Dairy Science*, 87(2), 524-531.

et biochimie clinique. *La Dépêche technique.*, (46) : 1-30.

Garverick H. A., Harris M. N., Vogel-Bluel R., Sampson J.D., Bader J., Lamberson W.R Spain J.N., Lucy M.C., Youngquis R.S. 2013. Concentrations of non esterified fatty acids and glucose in blood of periparturient dairy cows are indicative of pregnancy success at first insemination J. Dairy Sci. 96 :181–188

Geishauser, T., et al. 2001. Monitoring subclinical Ketosis in dairy herds. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. 2001, Vol. 23, 8, pp. 62-72.

glucidique et lipidique au cours du jeûne.- Paris: Maloine.-374p.

Hammon, D. S., I. M. Evjen, T. R. Dhiman, J. P. Goff, and J. L. Walters. 2006. Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. Vet. Immunol. Immunopathol. 113:21–29.

Herdt, T.H. 2000. Ruminant Adaptation to Negative Energy Balance - Influences on the etiology of Ketosis and Fatty Liver. Veterinary Clinic of North America : Food Animal Practice. Juillet 2000, Vol. 16, 2, pp. 215-230..

Herdt, T.H., et al. 2009b. Fatty Liver in Dairy Cattle. [auteur du livre] D.E. Andersson et D.M. Rings. Food Animal Practice. Saunders. 2009b, 38.

<http://www.medecine.ups-tlse.fr/index.php>

Ingvartsen KL. Feeding and management related diseases in the transition cow. Physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases. Anim Feed Sci Technol 2006. 126:175–213.

KAUPPINEN K. (1984). Annual milk yield and reproductive performance of ketotic and non ketotic cows. Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A, 31, 694–704.

Kokkonen, T., Taponen, J., Anttila, T., Syrjala-Qvist, L., Delavaud, C., Chillard, Y., Tuori, M., Tesfa, A.T., 2005. Effect of body fatness and glucogenic supplement on lipid and protein mobilization and plasma leptin in dairy cows. J. Dairy Sci. 88, 1127–1141.

Laroche JL et BOYER. S., 2002. Production laitière: Prendre le taureau par les cornes. Accès Internet: http://www.coopfed.qc.ca/Coopérateur/contenuArchives/mars_02/p48.htm

Lassen, E.D., Fettman, M.J., 2004. Laboratory evaluation of lipids. In: Thrall, M.A., Baker, D.C., Campbell, T.W., DeNicola, D., Fettman, M.J., Lassen, E.D., Rebar, A., Weiser, G. (Eds.), Veterinary Hematology and Clinical Chemistry. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, USA, pp. 421–431.

Lean, I. J. 2002. Diseases of dairy animals, non infectious / Ketosis. Encyclopedia of Dairy Science. 2002, pp. 815-823.

LEBLANC S.J., DUFFIELD T., LESLIE K. (2005). Metabolic predictors of abomasal displacement in lactating dairy cattle. Journal of Dairy Science, 88(1), 159-170.

Mc Art, Art, J.A.A. et al., 2011. A field Trial on the Effect of Propylene Glycol on Milk Yield and resolution of ketosis in fresh cows diagnosed with subclinical ketosis. Journal of Dairy Science. 2011, Vol. 94, 12, pp. 6011-6020.

McArt J. A. A., Nydam D. V., Oetzel .G. R. 2012. Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle J. Dairy Sci. 95 :5056–5066

McArt J. A.A., Nydam D.V., Oetzel G.R., Overton T.R., Ospina P.A., 2013. Elevated non-esterified fatty acids and b-hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance. The Veterinary Journal 198 (2013) 560–570.

MICHAUX J. M, FONDEUR. S, ROMDANE M. N, MOUTHON G.,

MIETTINEN P.V.A. (1994). Relationship between milk acetone and milk yield in individual cows. Journal of Veterinary Medicine A, 41, 102-109. Mulligan, F.J. et al., 2006. A herd health approach to dairy cow nutrition a production disease of the transition cow. Animal Reproduction Science. 2006, Vol. 96, pp. 331-353.

Mulligan F.J., et al. 2006. A herd health approach to dairy cow nutrition a production disease of the transition cow. Animal Reproduction Science. 2006, Vol. 96, pp. 331-353

NIELEN M., AARTS M.G., JONKERS A.G. (1994). Evaluation of two cowside tests for the detection of subclinical ketosis in dairy cows. Canadian Veterinary Journal, 35(4), 229-232.

Nielsen, N.I., Ingvarsen, K.L., 2004. Propylene glycol for dairy cows. A review of the metabolism of propylene glycol and its effects on physiological parameters, feed intake, milk production and risk of ketosis. Anim. Feed Sci. Technol. 115, 191–213.

NowrooziAsl A., Nazifi S., Ghasrodashti A.R., Olyae A., 2011. Prevalence of subclinical ketosis in dairy cattle in the Southwestern Iran and detection of cutoff point for NEFA and glucose concentrations for diagnosis of subclinical ketosis. Preventive Veterinary Medicine 100 : 38–43.

Ospina P. A., Nydam D. V., Stokol T., Overton T. R. 2010a. Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level .J. DairySci. 93 :3595–3601

1981. Les troubles du métabolisme des corps cétoniques chez les mammifères319-321. Agricole .- 223p.

and b-Hydroxybutyrate Concentrations During the Transition Period for Herd-Level Monitoring of Increased Risk of Disease and Decreased Reproductive and Milking Performance. Vet Clin Food Anim. Article in press.

and reproductive performance in dairy cattle. J. Dairy Sci. 99:1–8. Article in press

Oetzel, G.R. 2004 ; Monitoring and Testing dairy herds for metabolic disease. Veterinary Clinic of North America - Food Animal Practice. 2004, Vol. 20, 3, pp. 651-674.

Ospina P. A., Nydam , D. V. Stokol T. , Overton T. R. 2010c. Evaluation of non esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States:Critical thresholds for prediction of clinical diseases J. Dairy Sci. 93 :546–554

Ospina P. A., Nydam D. V., Stokol T., Overton T. R. 2010b. Associations of elevated nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate concentrations with early lactation reproductive performance and milk production in transition dairy cattle in the northeastern United States J. Dairy Sci. 93 :1596–1603

Ospina P.A, McArt JA.A., Overton T.R., Stokol T., Nydam D.V., 2013. Using Nonesterified Fatty Acids

Ospina, P.A., et al., 2010a. Evaluation of nonesterified fatty acids and Beta-hydroxybutyrate in transition dairy cattle in northeastern United-States :criticalthres holds for prediction of clinical diseases. Journal of Dairy Science. Octobre 2010a, Vol. 93, pp. 546-554.

Point Vétérinaire., 31 (211) : 7-13.

PaavoMiettinen V.A., Jouko J., SETALA. 1993. Relation ships between subclinical ketosis, milk production and fertility in Finnish dairy cattle

PubMed (la librairie Nationale de Médecine, Bethesda, MD, Etats-Unis ; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), CAB (CAB Abstracts, Cab Internationale, Oxon, Grande-Bretagne ; <http://cabi.org/>), et Google Scholar (Compagnie–Google, Californie, Etats-Unis; <http://scholar.google.com/>

Ribeiro E. S., Lima F. S., Greco L.F., Bisinotto R. S., Monteiro A. P. A., Favoreto M., Ayres H., Marsola R. S., Martinez N., Thatcher W.W., Santos J. E. P. 2013. Prevalence of periparturient diseases and effects on fertility of seasonally calving grazing dairy cows supplemented with concentrates J. Dairy Sci. 96 :1–16

Radostits, M.O., et al. 2007. Ketosis, Subclinical Ketosis, Ketonemia. Veterinary Medicine, A textbook of the disease of cattle, sheep, pigs and goats. Saunders Elsevier, 2007, Vol. 10 ème édition

RAJALA-SCHULTZ P. J., GROHN Y. T., McCULLOCH C.E. 1999. Effects of Milk Fever, Ketosis, and Lameness on Milk Yield in Dairy Cows

Roche J. R., Bell A. W., Overton T. R., J. J. Looor. 2013. Nutritional management of the transition cow in the 21st century – a paradigm shift in thinking. Animal Prod Sci. 53: 1000–1023

Rutherford A.J., Oikonomou G., Smith R.F., 2016. The effect of subclinical ketosis on activity at estrus
SCHOUVERT. F., 2000. La stéatose hépatique chez la vache laitière. Le

Suthar V. S., Canelas-Raposo J., Deniz A., Heuwieser W. Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows J. Dairy Sci. 96 :1–14

Seifi, H.A., et al. 2011. Metabolic predictors of Post-Partum Disease and Culling Risk in Dairy Cattle. The Veterinary Journal. 2011, 188, pp. 216-220.

SOW A., DIOP P E. H., 1995. Place du système d'élevage intensif dans la production du lait au Sénégal; Exemple de la société alimentaire SOCA, (57-81). In: Reproduction et Production Laitière. AUPELF-UREF.-Tunis: Service D.- 316p.

SURIYASATHAPORN W., HEUER C., NOORDHUIZEN-STASSEN E., SCHUKKEN Y.H. (2000). Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review. Veterinary Research, 31(4), 397-412

Van der Drift, S.G.A., et al., 2012 .Routine Detection of hyperketonemia in Dairy Cows Using Fourier Transform Infrared spectroscopy analysis of B-hydroxybutyrate and acetone in milk in combination with test day information. Journal of dairy Science. Septembre 2012, Vol. 35, 9, pp. 4886-4898.

version 1.9-5 ; Viechtbauer, 2010

version 3.2.3 ; Base de R pour les calculs statistiques, Vienne, Autriche

version 4.3.2- Schwarzer, 2010

vitalac-plaquette-glycoline_FR_2015

Walsh R. B., Walton J. S., Kelton D. F., LeBlanc S. J., Leslie K. E., Duffield T. F. 2007. The Effect of Subclinical Ketosis in Early Lactation on Reproductive Performance of Postpartum Dairy Cows .J. Dairy Sci.90:2788–2796

WATTIAUX A. M., 1995. Guide Technique Laitier: Reproduction et Sélection Génétique. Institut Babcock pour la Recherche et le Développement International du Secteur Laitier-167p.

Weng X., Zhao W., NeethirajanS., Duffield T.F., 2015. Microfluidic biosensor for β -Hydroxybutyrate

WOLTER R., 1992. Alimentation de la vache laitière.- Paris: éd France

Zhang Z., Liu G., Wang H., Li X., Wang Z., 2012. Detection of Subclinical Ketosis in Dairy Cows. Pak Vet J, 2012, 32(2): 156-160.

(β HBA) determination of subclinical ketosis diagnosis. Journal of Nanobiotechnology (2015) 13:13

Les

Références

Bibliographiques