

## Quelles sont les conséquences du stress oxydatif sur les performances de reproduction des vaches laitières ?

**Auteur :** Hartman, Simon

**Promoteur(s) :** Guyot, Hugues

**Faculté :** Faculté de Médecine Vétérinaire

**Diplôme :** Master en médecine vétérinaire

**Année académique :** 2021-2022

**URI/URL :** <http://hdl.handle.net/2268.2/15021>

---

### *Avertissement à l'attention des usagers :*

*Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.*

*Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.*

---

**QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES DU STRESS  
OXYDATIF SUR LES PERFORMANCES DE  
REPRODUCTION DES VACHES LAITIÈRES ?**

***WHAT ARE THE CONSEQUENCES OF OXIDATIVE STRESS  
ON REPRODUCTIVE PERFORMANCES OF DAIRY COWS ?***

**Simon HARTMAN**

**Travail de fin d'études**

présenté en vue de l'obtention du grade  
de Médecin Vétérinaire

**ANNÉE ACADÉMIQUE 2021/2022**

**Le contenu de ce travail n'engage que son auteur**

**QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES DU STRESS  
OXYDATIF SUR LES PERFORMANCES DE  
REPRODUCTION DES VACHES LAITIÈRES ?**

***WHAT ARE THE CONSEQUENCES OF OXIDATIVE STRESS  
ON REPRODUCTIVE PERFORMANCES OF DAIRY COWS ?***

**Simon HARTMAN**

**Tuteur : Dr. GUYOT Hugues, Dipl. ECBHM, PhD**

**Travail de fin d'études**

présenté en vue de l'obtention du grade  
de Médecin Vétérinaire

**ANNÉE ACADÉMIQUE 2021/2022**

**Le contenu de ce travail n'engage que son auteur**

---

# QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES DU STRESS OXYDATIF SUR LES PERFORMANCES DE REPRODUCTION DES VACHES LAITIÈRES ?

## Objectif du travail :

Au vu de l'intérêt grandissant pour les phénomènes oxydatifs dans le domaine de la santé des ruminants et au vu de diminution des performances de reproduction chez les vaches laitières, ce travail a pour objectif de déterminer et d'objectiver les conséquences du stress oxydatif sur les performances de reproduction des bovins. Pour ce faire, ce travail se base sur l'analyse d'études rétrospectives mêlant le stress oxydant et différents troubles reproductifs à différents niveaux de l'axe reproducteur chez les vaches laitières pour ainsi, répondre à la question de recherche suivante :

*« Quelles sont les conséquences du stress oxydatif sur les performances de reproduction des vaches laitières ? »*

## Résumé :

Les vaches laitières sont soumises à un stress oxydatif de plus en plus important impactant sur leur santé et leur immunité et ce plus spécifiquement lors de la période de transition. Le stress oxydatif se définit comme un déséquilibre entre les éléments antioxydants et oxydants en faveur de ces derniers, pouvant jouer un rôle sur les performances de reproduction des vaches laitières. Les origines du stress oxydatif sont diverses, et résultent à la formation de radicaux libres tels que les espèces réactives à l'oxygène ou à l'azote. En condition physiologique, l'équilibre entre la production de molécules oxydantes et le système de défense antioxydants est maintenu et est nécessaire pour divers processus physiologiques de notre organisme. Lorsque la production des formes réactives à l'oxygène est produite de façon exagérée ou que les mécanismes de défense sont insuffisants, de nombreuses études ont démontré l'implication des dommages oxydatifs sur les rétentions placentaires, les infections utérines et les kystes ovariens et sur les performances reproductrices qui en résultent. Dès lors, l'apport contrôlé d'antioxydants en complément dans la ration des vaches laitières à risque de produire des radicaux libres en excès, semble être justifié pour réduire l'impact négatif du stress oxydatif sur la reproduction, la santé animal et les pertes économiques de l'éleveur.

---

# WHAT ARE THE CONSEQUENCES OF OXIDATIVE STRESS ON REPRODUCTIVE PERFORMANCES OF DAIRY COWS ?

## **Purpose of the work :**

In view of the growing interest in oxidative phenomena in the field of ruminant health and in view of the decrease in reproductive performance in dairy cows, this work aims to determine and objectify the consequences of oxidative stress on the reproductive performance of cattle. To do this, this work is based on the analysis of retrospective studies mixing oxidative stress and different reproductive disorders at different levels of the reproductive axis in dairy cows to answer the following research question :

*« What are the consequences of oxidative stress on reproductive performances of dairy cows ? »*

## **Summary :**

Dairy cows are subject to increasing oxidative stress, which impacts their health and immunity, especially during the transition period. Oxidative stress is defined as an imbalance between antioxidants and oxidants in favor of the latter, which can play a role in the reproductive performance of dairy cows. The origins of oxidative stress are diverse, and result in the formation of free radicals such as reactive oxygen species or nitrogen. In physiological conditions, the balance between the production of oxidizing molecules and the antioxidant defense system is maintained and is necessary for various physiological processes in our body. When the production of reactive oxygen forms is exaggerated or the defense mechanisms are insufficient, numerous studies have demonstrated the implication of oxidative damage on placental retention, uterine infections and ovarian cysts and on the resulting reproductive performance. Therefore, controlled supplementation of antioxidants in the ration of dairy cows at risk of producing excess free radicals seems to be justified to reduce the negative impact of oxidative stress on reproduction, animal health and economic losses for the farmer.

# Remerciements

---

Tout d'abord, je tiens à remercier mon promoteur, le professeur Hugues Guyot pour son aide précieuse et sa disponibilité lors de la réalisation de mon travail de fin d'études.

J'en profite aussi pour remercier toutes les personnes qui ont, de près ou de loin, participé à la réalisation de ce travail, et plus largement qui m'ont soutenu durant mes études. Merci à ma famille pour leur soutien sans faille tout au long de mon cursus et plus particulièrement à ma sœur jumelle, Marie qui m'aura bien aidé pour la mise en page et la relecture de mon travail.

Merci à Maxime Menard pour m'avoir aidé à trouver ce sujet et pour tous ses bons conseils.

Merci à Jean- Benoit, Etienne, Julien et à la clinique vétérinaire de la Chiers pour leur expérience, leur patience et l'apprentissage lors de mes stages.

# Table des matières

---

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>7</b>
1.1	Structure du travail . . . . .	8
<b>2</b>	<b>État de l'art</b>	<b>9</b>
2.1	Notion du stress oxydatif . . . . .	9
2.1.1	Radicaux libres et espèces réactives à l'oxygène et l'azote . . . . .	10
2.1.2	Cibles biologiques des radicaux libres . . . . .	11
2.1.3	Système de défense antioxydants . . . . .	11
<b>3</b>	<b>Stress oxydatif chez les vaches laitières</b>	<b>15</b>
3.1	Facteurs influençant le stress oxydatif chez les ruminants . . . . .	15
3.2	Biomarqueurs du stress oxydatif . . . . .	17
<b>4</b>	<b>Stress oxydatif et performances de reproduction</b>	<b>18</b>
4.1	Partie 1 : Impact du SO sur les pathologies post-partum . . . . .	18
4.1.1	Rétention placentaire . . . . .	18
4.1.2	Kystes ovariens . . . . .	21
4.1.3	Infections utérines . . . . .	23
4.2	Etude de Boudjellaba et ses collaborateurs (2018) . . . . .	26
4.2.1	Objectif . . . . .	26
4.2.2	Matériels et méthodes . . . . .	26
4.2.3	Résultats . . . . .	27
4.2.4	Discussion . . . . .	28
4.2.5	Conclusion . . . . .	28
<b>5</b>	<b>Prévention du stress oxydatif</b>	<b>29</b>
<b>6</b>	<b>Discussion générale</b>	<b>31</b>
<b>7</b>	<b>Conclusion</b>	<b>33</b>

L'oxygène est indispensable à la vie des organismes aérobies et joue un rôle capital dans la respiration cellulaire mitochondriale aboutissant à la production d'énergie stockée sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). Néanmoins, il peut vite devenir dangereux pour les organismes le consommant si un équilibre physiologique n'est pas maintenu (Baudin, 2020).

En effet, le stress oxydatif (SO) peut jouer un rôle majeur dans le développement de pathologies liées à la production, la reproduction et la santé chez les animaux lorsque la concentration en radicaux libres surpasse les mécanismes de défense antioxydants (Lykkesfeldt et Svendsen, 2007). En particulier, il provoque des atteintes directes à l'ADN des ovocytes, des ovaires et de l'endomètre, avec des conséquences importantes sur la fertilité (Zhong et al., 2013). Cependant, lorsque l'équilibre est maintenu, le stress oxydatif est important dans les fonctions physiologiques de l'appareil reproducteur féminin (Argawal et al., 2012). Il permet le développement folliculaire, l'ovulation, le développement du corps jaune, la lutéolyse ainsi que le développement embryonnaire précoce (Rizzo et al., 2012; Gonzales-Maldonado et al., 2018).

Ce phénomène oxydatif survient surtout lors de la période de transition des vaches laitières correspondant aux trois semaines précédant la parturition ainsi que les trois premières semaines suivant la naissance du veau. Cette période est considérée comme étant la plus critique chez les vaches car ces dernières subissent d'importants changements physiologiques, hormonaux et métaboliques afin de les préparer au vêlage et à produire du lait (Sordillo et Mavangira, 2014). En effet, le bilan énergétique négatif (BEN) des vaches durant cette période engendre une augmentation de leur métabolisme accentuant la production de radicaux libres par les mitochondries (Halliwell et Gutteridge, 2015) entraînant in fine de nombreux dysfonctionnements du système immunitaire et inflammatoire des bovins laitiers (Sordillo et Raphael, 2013).

Durant cette période, le stress oxydatif est un facteur clé susceptible d'engendrer dans 75% des cas, des rétentions placentaires, des métrites, des mammites, des cétooses, des déplacements de caillette, le premier mois de lactation (Leblanc et al., 2006) et en particulier lors des dix premiers jours post-vêlage (Ingvarsten et al., 2003). Ces troubles post-partum entraînent une réduction de la fécondité, une mauvaise qualité des ovocytes, une moindre expression des chaleurs rendant leur détection plus difficile (Turk et al., 2011). C'est pourquoi, des études ont montré que la supplémentation d'antioxydants dans l'alimentation



peut, sous certaines conditions, améliorer la santé des animaux en post-partum (Klasing, 2002).

A l'heure actuelle les pathologies tels que les kystes ovariens, les anoestrus, les rétentions placentaires, les endométrites et les métrites constituent un grand problème dans la gestion de la reproduction des vaches laitières (Turk et al., 2011). Une production laitière élevée, un score corporel inférieur à la norme, un manque d'énergie, des maladies, de la consanguinité, un environnement inadéquat et un mauvais management sont des facteurs connus affectant négativement la fertilité (McDougall, 2006; Boudjellaba et al., 2018) mais encore trop peu d'études porte une attention particulière de l'implication du stress oxydatif sur les performances de reproduction (PR) des vaches laitières (Boudjellaba et al., 2018).

### 1.1 Structure du travail

Ce travail est structuré de la manière suivante. Le chapitre 2 présente une revue de la littérature sur la notion du stress oxydatif de manière général et de son impact biologique sur l'organisme. Dans le chapitre 3, les différents facteurs influençant le stress oxydatif ainsi que les principaux biomarqueurs sanguins pouvant le mettre en évidence seront abordés. Le chapitre 4 analyse, au travers de diverses études rétrospectives de pathologies du post-partum impactés par le stress oxydatif, les conséquences sur les performances de reproduction des vaches laitières qui en résultent. De plus, il développe en détail une étude rapportant les conséquences du stress oxydatif sur les performances de reproduction de vaches indemnes de pathologie après vêlage. Ensuite, les moyens de préventions pouvant être mis en place feront l'objet du chapitre 5. Finalement, le chapitre 6 comprend une discussion générale et le chapitre 7 conclut ce travail en répondant à l'objectif principal.

## 2.1 Notion du stress oxydatif

Le stress oxydatif se définit comme étant un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénées activées (EOA) et les substances antioxydantes de notre organisme, en faveur des premières (Castillo et al., 2005 ; Haleng et al., 2007 ; Agarwal et al., 2012). Ce ratio peut être altéré par une augmentation des dérivés réactifs à l'oxygène et/ou à l'azote ou par une diminution des mécanismes de défense de notre corps en antioxydants (Burton et Jauniaux, 2011 ; Argawal et al., 2012). Les oxydants sont des composés capables de se réduire eux-mêmes et d'oxyder d'autres molécules lors d'une réaction d'oxydoréduction (Haleng et al., 2007).

Les radicaux libres sont les agents oxydants possédants un ou plusieurs électrons non appariés sur leur couche externe leur conférant une grande réactivité et instabilité vis-à-vis des substrats biologiques. Ils peuvent être classés en deux catégories : les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives de l'azote (ERA). Les ERO étant les radicaux libres les plus couramment rencontrés dans l'organisme (Miller et al., 1993).

Actuellement, les radicaux les plus fréquents comprennent des espèces comme le radical hydroxyle ( $\text{HO}\cdot$ ), le superoxyde ( $\text{O}_2\cdot^-$ ) et l'oxyde nitrique (NO) ainsi que d'autres molécules non radicalaires qui, sans électrons appariés supplémentaires, peuvent conduire à la formation de radicaux libres. C'est le cas par exemple pour le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), l'acide hypochloreux (HOCl) et l'oxygène singulet ( $\text{O}_2$ ) (Lykkesfeldt et Svendsen, 2007). Le TABLEAU I reprend les principaux radicaux libres.

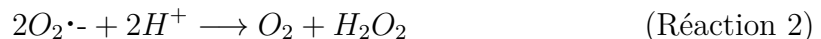
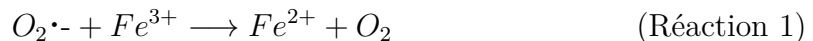
TABLEAU I – Ensemble des principales espèces réactives à l'oxygène et à l'azote. Tableau traduit et inspiré de (Halliwell et Gutteridge, 2015)

Les radicaux libres	Les non radicaux
<b>Espèces réactives à l'oxygène (ERO)</b>	
Anion superoxyde ( $\text{O}_2\cdot^-$ )	Peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )
Hydroxyle ( $\text{HO}\cdot$ )	Peroxyde organique (ROOH)
Hydroperoxyde ( $\text{HO}_2\cdot$ )	Peroxynitrite (ONOO-)
Peroxyle ( $\text{RO}_2\cdot$ )	Acide hypochloreux (HOCl)
Alcoxyle ( $\text{RO}\cdot$ )	Acide hypobromeux (HOBr)
	Oxygène singulet ( $\text{O}_2$ )
<b>Espèces réactives à l'azote (ERA)</b>	
Oxide nitrique ( $\text{NO}\cdot$ )	Acide nitreux ( $\text{HNO}_2$ )
Dioxyde d'azote ( $\text{NO}_2\cdot$ )	Trioxyde de diazote ( $\text{N}_2\text{O}_3$ )
Radical nitrate ( $\text{NO}_3\cdot$ )	Peroxyde d'azote ( $\text{N}_2\text{O}_4$ )

### 2.1.1 Radicaux libres et espèces réactives à l'oxygène et l'azote

En conditions physiologiques, l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ) est le plus commun des radicaux libres formé dans la grande majorité des cas, lors de la liaison d'une molécule d'oxygène avec un électron de la chaîne respiratoire mitochondriale (Cadenas et Davies, 2000). La chaîne respiratoire mitochondriale permet le transport d'électrons en couplant l'oxydation de coenzymes transporteurs d'hydrogène ou d'électrons avec la phosphorylation de l'ADP en ATP (Haleng et al., 2007). Le transport d'électrons à travers les enzymes de la chaîne respiratoire n'est pas totalement efficace car environ 1 à 5% des électrons fuient et sont utilisés pour la formation de l'anion superoxyde (Aurousseau, 2002). Les ERO peuvent provenir d'autres sources in vivo comme diverses enzymes qui comprennent les oxydases, les peroxydases, les lipoxygénases et les déshydrogénases ainsi que lors du transport d'électrons NADPH-dépendant de la cytochrome p450 du réticulum endoplasmique (Kerher, 2000).

Le superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ) est peu réactif par lui-même (Baudin, 2020). Il peut soit réagir avec l'ion ferrique ( $Fe^{3+}$ ) et donner l'ion ferreux ( $Fe^{2+}$ ) et de l'oxygène  $O_2$  (Réaction 1) ou soit être catalysé via la superoxyde dismutase et former du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et de l'oxygène ( $O_2$ ) (Réaction 2) (Sorg, 2004; Sordillo et Aitken, 2009).



À l'inverse du superoxyde, le peroxyde est stable et non chargé ce qui lui permet de passer à travers les membranes cellulaires et agir au niveau de différents compartiments de la cellule. Sa toxicité est principalement dû à sa capacité à se réduire en radical hydroxyle ( $HO\cdot$ ) en impliquant la conversion de la forme ferreuse du fer en sa forme ferrique (Réaction de Fenton) (Béguel, 2012).



La réaction de Fenton ajoutée à la réaction 1 donne une réaction nette appelée réaction de Haber-Weiss qui montre qu'en présence de catalyseurs à base d'ions métalliques comme le fer ou encore le cuivre, il est possible de former de l'hydroxyle radical via la liaison du superoxyde avec le peroxyde d'hydrogène (Béguel, 2012).



L'hydroxyle radical est hautement plus réactif et peut réagir avec tous types de molécules engendrant la peroxydation des acides gras polyinsaturés (AGPI), l'oxydation de l'ADN nucléaire et/ou mitochondrial, de l'ARN et des protéines (Béguel, 2012).

L'oxyde nitrique (NO) est une espèce radicalaire formée à partir de la L-arginine via l'action de l'oxyde nitrique synthase. Sa réaction (Réaction 3) avec l'anion superoxyde forme le peroxynitrite ( $ONOO^-$ ) capable de réagir avec les lipides, les protéines et l'ADN engendrant des changements dans les fonctions enzymatiques et de transduction des signaux mais aussi des dommages de l'ADN (Radi et al., 1991 ; Agarwal et al., 2012).



### 2.1.2 Cibles biologiques des radicaux libres

En règles générales, les ERO et ERA produites en excès sont capables d'oxyder les éléments qui les entourent entraînant des modifications irréversibles des protéines, la peroxydation des lipides, ainsi que l'oxydation des acides nucléiques. Les conséquences sont des modifications de la fluidité membranaire et du transport ionique, l'inactivation de certaines enzymes, la dénaturation de protéines et des mutations au sein de l'ADN menant à la mort cellulaire (De Moffarts et al., 2005). La peroxydation lipidique est associée à une diminution des performances de reproduction chez les vaches laitières (Chandra et al., 2013).

Mais à faible concentration, les ERO interviennent dans de nombreux processus physiologiques indispensables pour l'organisme tels que la phosphorylation des protéines, l'activation de facteurs de transcription, la différenciation cellulaire, l'apoptose, la maturation des ovocytes, la stéroïdogénèse, l'immunité cellulaire et la défense contre les micro-organismes (Miller et al., 1993 ; Dröge, 2002 ; Argawal et al., 2005).

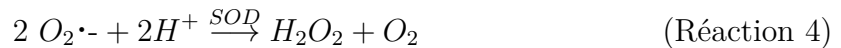
### 2.1.3 Système de défense antioxydants

Face à l'augmentation des ERO intracellulaires, l'organisme met un place un système de défense d'antioxydants afin de détoxifier la production de radicaux libres et de neutraliser les oxydants. En d'autres termes, les antioxydants peuvent être défini au sens large comme toute substance qui retarde, prévient ou supprime les dommages oxydatifs subi par une molécule cible (Halliwell et Gutteridge, 2015). Ces systèmes de défense sont soit enzymatiques, soit non enzymatiques.

#### Défenses enzymatiques

Il existe dans notre organisme trois enzymes principales intervenant dans la lutte contre la production excessive des ERO. Ces trois enzymes sont les suivantes :

- **Les superoxydes dismutases (SOD)** : Elles permettent de contrôler la production du superoxyde en catalysant la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (Réaction 4). Ce sont des métalloenzymes, c'est-à-dire qu'elles possèdent un ou plusieurs ions métalliques associés à leur structure protéique capable de catalyser des réactions d'oxydoréduction (Afonso et al., 2007). Il existe trois grandes espèces de SOD selon (Baudin, 2020) :
  - une SOD à cuivre et zinc ou SOD1 (*Cu/Zn-SOD*) présent dans le cytosol des cellules.
  - une SOD2 (*Mn-SOD*) qui contient du manganèse et présente dans les mitochondries.
  - une SOD3 (*Cu/Zn-SOD*) extracellulaire, différente de la SOD1 cytotogique.

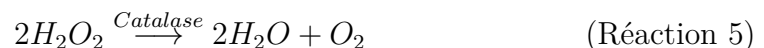


- **La glutathion peroxydase (GPx)** : Elle permet de réduire le peroxyde d'hydrogène en eau tout en oxydant deux molécules de glutathion (GSH). Au cours de cette réaction, on se retrouve avec un dimère de glutathion oxydé, lié par une liaison disulfide (GSSG) (Baudin, 2020).

Afin que ce système de protection fonctionne, il est important de réduire les molécules de glutathion oxydées via la glutathion réductase (GPr) et au pouvoir réducteur du  $NADPH_+H^+$  pour obtenir à nouveau un pool utilisable par la GPx. La voie des pentoses phosphates permet, in fine de récupérer le  $NADPH_+H^+$  via la glucose 6-phosphate déshydrogénase.

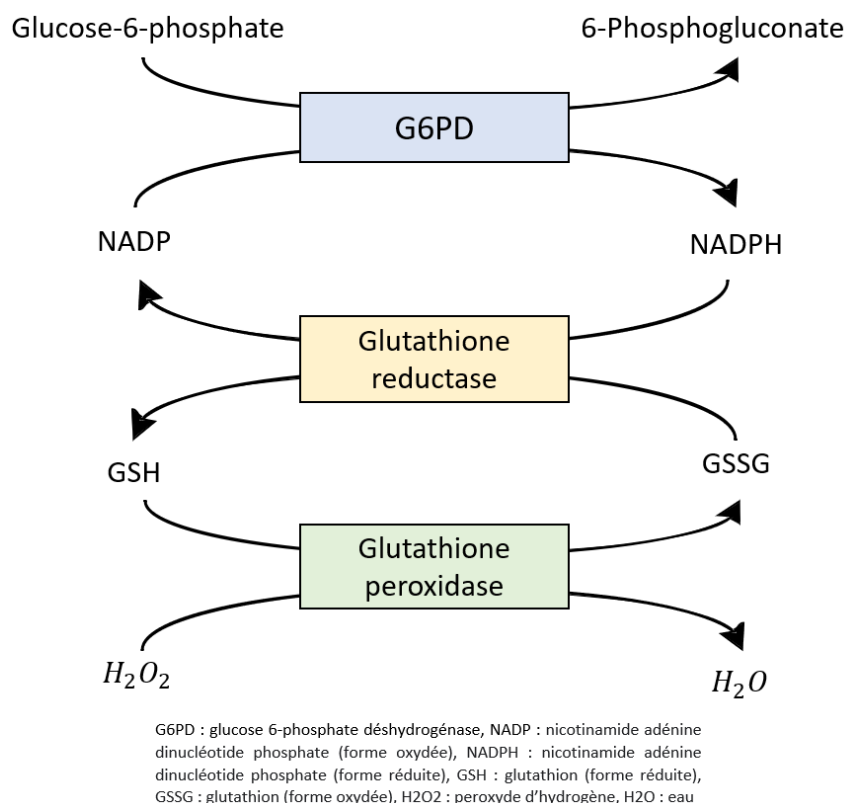
La GPx fait partie des enzymes dites séléno-dépendantes, par conséquent, un déficit en sélénium dans l'organisme conduit à la baisse de son activité et à l'augmentation de l'anion superoxyde dans les cellules. Le mécanisme d'action de ces différentes enzymes est résumé dans la FIGURE 2.1.

- **La catalase** : Elle permet de dismuter deux molécules de peroxyde d'hydrogène en deux molécules d'eau et une molécule de dioxygène (Réaction 5). Elle se retrouve principalement dans le peroxysome des cellules (Nandi et al., 2019).



Les enzymes antioxydantes clés, à savoir SOD1, SOD2, CAT, GPx, GPr, G6PD agissent à des endroits différents dans la cellule et représentent un réseau de défense fonctionnant de manière coordonnée contre la propagation des radicaux libres qui peut mener à de sérieuses pathologies (Al-Gubory, al., 2010).

FIGURE 2.1 – Cycle d'oxydo-réduction du glutathion. Figure inspirée et adaptée de (Aurousseau, 2002)



### Défenses non enzymatiques

Il existe de nombreux réducteurs endogènes et exogènes, dont la principale source d'approvisionnement est l'alimentation, participant à la protection de l'organisme contre les radicaux libres. On distingue deux types d'antioxydants non enzymatiques : les hydrophiles et les lipophiles (Turk et al., 2011).

Les tocophérols (Vit E), les rétinoïdes (Vit A), les flavonoïdes, l'ubiquinol, la bilirubine et la mélatonine sont liposolubles et interviennent spécifiquement dans la protection des lipides en empêchant les réactions en chaîne lors de la peroxydation lipidique (De Moffarts et al., 2005).

Les antioxydants hydrophiles interviennent tant dans la protection de l'oxydation des lipides, des protéines et de l'ADN. C'est notamment le cas pour le glutathion, retrouvé majoritairement sous forme réduite dans le cytoplasme et qui sert de substrat pour la GPx, l'acide ascorbique (Vit C), l'acide urique, les dérivés thiol, les protéoglycanes et l'acide hyaluronique (De Moffarts et al., 2005).

À cela s'ajoute les oligo-éléments comme le sélénium (SE), le cuivre (Cu), le zinc (Zn) et le manganèse (Mn) qui agissent comme cofacteurs dans les réactions enzymatiques antioxydantes, à savoir la GPx, la SOD1, la SOD2, la SOD3.

## 2.1. NOTION DU STRESS OXYDATIF

---

D'autres molécules peuvent jouer le rôle de chélateurs de métaux nécessaires pour la formation de radicaux hydroxyles lors de la réaction de Haber-Weiss et Fenton. C'est notamment le cas pour la ferritine, la transferrine, la céruloplasmine, l'albumine, la lactoferrine (Turk et al., 2011).

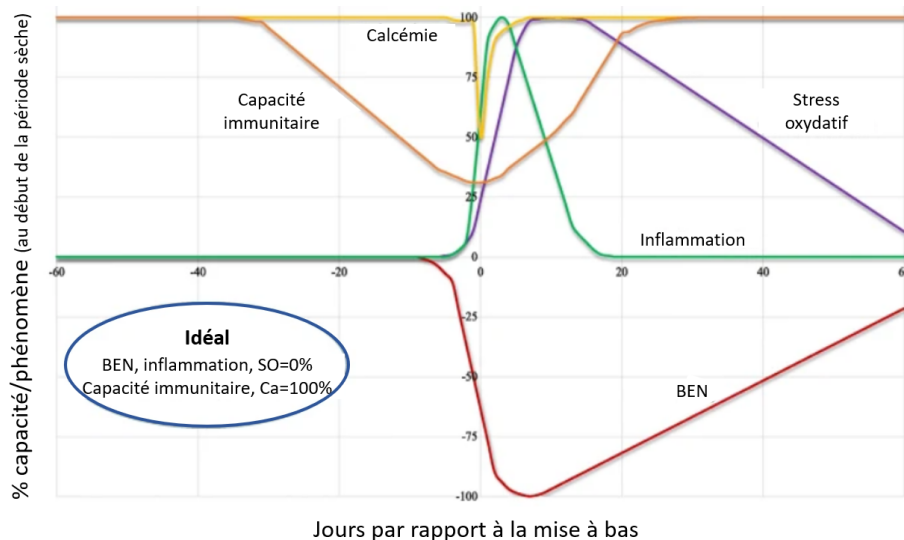
# 3

## Stress oxydatif chez les vaches laitières

### 3.1 Facteurs influençant le stress oxydatif chez les ruminants

Durant la période de transition, la vache subit de nombreux changements qui se caractérisent par une mobilisation excessive des lipides, un dysfonctionnement immunitaire et inflammatoire et une augmentation du stress oxydatif (FIGURE 3.1) (Abuelo et al., 2019) engendrant des risques sur la santé et la reproduction des bovins (Lucy, 2003).

FIGURE 3.1 – Principaux changements physiologiques des vaches pendant la période de transition. Figure inspirée et traduite de (Lopreiato et al., 2020)



La lactogénèse, les nutriments nécessaires au développement du fœtus ainsi que la diminution de l'ingestion alimentaire avant vêlage sont des paramètres qui entraînent une balance énergétique négative (BEN) chez les vaches laitières (Hanzen, 2021). Pour faire face à cette BEN, la vache mobilise les dépôts énergétiques adipeux entraînant la lipolyse et le relargage d'acides gras non estérifiés (AGNE) dans la circulation sanguine qui seront utilisés comme source d'énergie. Lorsque le foie est saturé, des corps cétoniques tels que le  $\beta$ -hydroxybutyrate (BHB) sont sur-produits. L'état corporel des animaux en tarissement est un facteur important dans la mobilisation des graisses. Une vache avec un score corporel supérieur à 3 sur une échelle de 5 points est plus à même d'entrer en cétose après le vêlage (Xiao et al., 2021).

Les AGNE produits augmentent la production d'ERO via deux mécanismes distincts. Soit ils jouent un rôle directement sur le transport d'électrons dans les mitochondries, soit ils



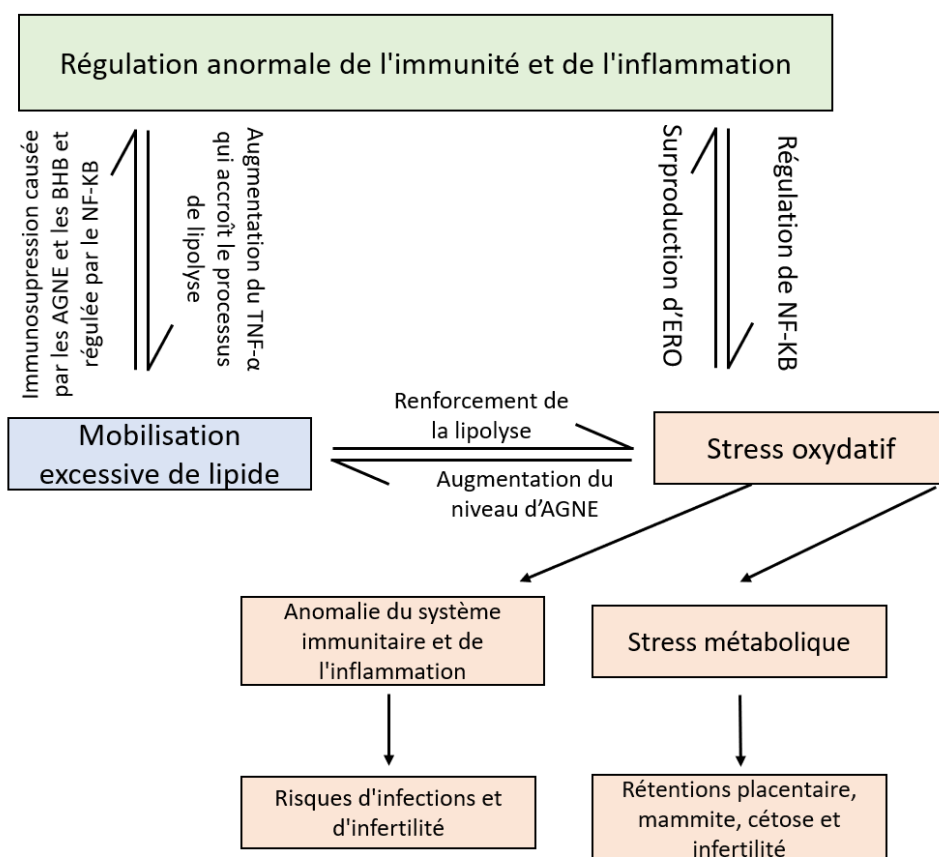
### 3.1. FACTEURS INFLUENÇANT LE STRESS OXYDATIF CHEZ LES RUMINANTS

interviennent lors de la bêta oxydation des acides gras pour produire de l'énergie. Les vaches avec un taux important de BHB et d'AGNE montrent un statut oxydatif plus élevé (Bernabucci et al., 2005).

De plus, l'augmentation des radicaux libres altère la fonction des leucocytes et leur capacité à initier une réponse immunitaire efficace, augmentant dès lors la fréquence des mammites, des rétentions placentaires, de métrites et la diminution de la fertilité (FIGURE 3.2) (Turk et al., 2011). On comprend donc l'importance de la gestion de la balance énergétique et du score corporel chez les vaches en fin de gestation afin de prévenir du stress oxydatif ainsi que des problèmes de reproduction que cela peut engendrer.

Ajouté à cela, le transport des animaux et le changement d'environnement avant vêlage (Wernicki et al., 2006), le stress thermique (Colakoglu et al., 2017), les infections bactériennes (Celi et Gabai, 2015) sont d'autres facteurs susceptibles d'accroître le SO chez les vaches laitières.

FIGURE 3.2 – Lien entre le stress oxydatif, la mobilisation excessive des lipides et la régulation anormale de l'immunité et de l'inflammation. Figure inspirée et traduite de (Xiao et al., 2021)



ERO : espèce réactive à l'oxygène, NF-KB : nuclear factor-kappa B, TNF α : tumor necrosis factor, AGNE : acide gras non estérifié.

## 3.2 Biomarqueurs du stress oxydatif

Il existe plusieurs biomarqueurs utilisés pour détecter le statut oxydatif des bovins. Leurs avantages et leurs limites sont résumés dans le TABLEAU I. Le diagnostic d'un statut oxydatif d'une vache se fait via des mesures directes ou indirectes des oxydants ou antioxydants.

TABLEAU I – Principaux biomarqueurs du stress oxydatif des bovins. Traduit et inspiré de (De Moffarts et al., 2005 ; Celi, 2011)

Biomarqueurs	Description	Avantages	Désavantage
<b>Pro- oxydants</b>			
ROMS (Reactive Oxygen Metabolites)	ensemble des espèces réactives à l'oxygène mais aussi de certains dérivés non radicalaires tel que le peroxydes d'hydrogène et l'acide hypochloreux.	Extrêmement rapide, simple et peut être réalisé directement dans le sang, les fluides inflammatoires, les extraits de cellules et les sécrétions respiratoires.	Inhibé par l'azoture de sodium, manque de valeurs de référence.
MDA (Malondialdehyde)	marqueurs de l'oxydation des lipides et l'un des derniers métabolites de la peroxydation lipidiques.	Sensible et répétable	Produit non spécifique de la peroxydation des lipides
TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substances)	de nombreux produits de la peroxydation lipidique, principalement le MDA, peuvent réagir avec l'acide thiobarbiturique produisant un pigment rouge qui peut-être mesuré sous la forme de substances réactives de l'acide thiobarbiturique.	Rapide, populaire, facile et économique.	Non spécifique, non reproductible, pas de relation quantitative avec la peroxydation lipidique.
F2-isoprostane	produit in vivo par la peroxydation de l'acide arachidonique catalysé par les radicaux libres.	Spécifique, répétable et sensible	Coûteux
AOOPs (Advanced Oxidation Protein Products)	Produits terminaux de protéines exposées aux radicaux libres et sont formées pendant le stress oxydatif par réaction des protéines plasmatiques avec des oxydants chlorés.	Nouveaux marqueurs de l'oxydation des protéines, développement rapide, médiateurs de la réponse pro-inflammatoire.	Manque de valeurs de référence.
<b>Antioxydants</b>			
Enzymes antioxydantes (SOD, GPx, catalase)	Enzymes permettant de protéger contre l'anion superoxyde ou de régénérer le glutathion	Tests courants, largement utilisés, kits commerciaux disponibles.	Difficultés d'interprétation des résultats, car certaines enzymes sont induites par le stress.
Protéines thiols	protéines réductrices éliminant les radicaux libres lors de réaction d'oxydoréduction.	Partie importante du système Redox, des kits commerciaux sont disponibles.	Très sensible à l'oxydation pendant la préparation et le stockage des échantillons
Glutathion	Elément essentiellement cytoplasmique. Protège les protéines contre les FRO	Tests communs, largement utilisés.	Individuellement, ils ne reflètent qu'une faible proportion du potentiel de défense antioxydant
Acide ascorbique (Vit. C), $\beta$ -carotène (Pro vitamin A), $\alpha$ -tocophérol (Vitamine E)	Vitamine protégeant l'organisme des ERO	Tests communs, largement utilisés.	Individuellement, ils ne reflètent qu'une faible proportion du potentiel de défense antioxydant
BAP (Biological Antioxydant Potential)	Potentiel antioxydant biologique	Rapide, simple et couvrant une grande variété d'antioxydants	Peut être réalisé uniquement sur des échantillons de plasma et de sérum; les échantillons hyperlipémiques peuvent sous-estimer les résultats
ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity)	Capacité d'absorption des radicaux libres	Sensible et couvre une grande variété d'antioxydants	Nécessite un spectrofluoromètre
FRAP (Feric Reducing Ability of Plasma)	Capacité de réduction ferrique du plasma	Peu coûteux, les réactifs sont simples à préparer, résultats sont hautement reproductibles et la procédure est simple et rapide	La réaction est non spécifique, et le résultat du test dépend du temps de réaction.
TEAC (Trolox Equivalent Antioxydant Capacity)	Capacité antioxydante en équivalent Trolox	Extrêmement rapide et simple	Les résultats varient en fonction de la dilution de l'échantillon ; l'antioxydant utilisé peut interagir avec les molécules du solvant ; la spécificité varie.
TRAP (Total Radical Antioxydant Potential)	Potentiel antioxydant total de piégeage des radicaux	Donne une idée de la vitesse de formation des radicaux libres.	Les antioxydants employés peuvent ne pas piéger tous les types de radicaux libres
<b>Index de stress oxydatif</b>			
ISO (Abuelo et al., 2013 ; Ivernizzi et al., 2019)	Le ratio entre les espèces réactives à l'oxygène et la capacité sérique en antioxydant	Indique plus précisément l'état oxydatif que les ERO ou BAP seuls	Manque de valeur de référence

# 4

## Stress oxydatif et performances de reproduction

---

La capacité d'une vache à devenir gestante dans un délai optimal après le vêlage est essentielle pour la production laitière ainsi que pour les revenus de l'éleveur. Ce chapitre s'intéresse sur les conséquences du stress oxydatif sur les performances de reproduction (PR) des bovins laitiers de deux manières différentes :

- Premièrement, il analyse l'impact du SO sur différentes pathologies post-partum (rétentions placentaires, kystes ovariens, métrites et endométrites) entraînant elles-mêmes des dysfonctionnements sur la reproduction des vaches laitières (conséquences indirectes du SO sur les PR).
- Deuxièmement, il résume en détail une étude mesurant différents paramètres oxydatifs sur des vaches indemnes de pathologies après vêlage, corrélant les résultats obtenus avec plusieurs indicateurs permettant de qualifier les performances de reproduction des bovins.

Pour ce faire, la première partie se base sur des études rétrospectives synthétisant de manière globale les théories et réponses les plus intéressantes pour répondre à la problématique. Une brève introduction, l'implication du SO sur la pathologie ainsi que les conséquences sur les PR seront décrites à chaque fois.

Concernant la deuxième partie, l'étude de Boudjellaba et ses collaborateurs (2018) sur les performances de reproduction et paramètres biochimiques sanguins chez les vaches laitières ainsi que leurs relations avec le statut de stress oxydatif est développée en détail.

### 4.1 Partie 1 : Impact du SO sur les pathologies post-partum

#### 4.1.1 Rétention placentaire

##### Introduction

Un des principaux troubles du post-partum, qui survient chez 3 à 12% des vaches, est la rétention placentaire (RP) (Yazlik et al., 2019). L'incidence est variable en fonction du pays, du troupeau et des différentes parités au sein d'un même cheptel (Mahnani, 2021). Généralement, l'expulsion du placenta se fait dans les 6 à 8h suivant le vêlage (Han et Kim, 2005). La RP se définit comme étant l'absence d'évacuation du placenta dans les 24h

suivant la mise bas augmentant le risque de métrites puerpérales, d'infertilité, diminuant la production et la qualité du lait et engendrant in fine de nombreuses pertes économiques pour les éleveurs (Li et al., 2021).

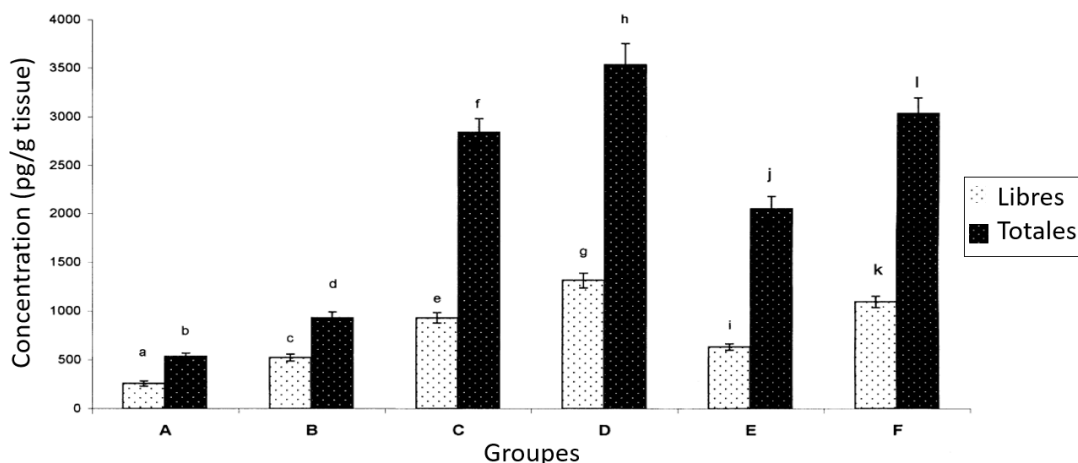
Le processus physiologique qui permet d'évacuer les membranes fœtales est la rupture rapide de l'attachement du cotylédon et de la caroncule (Leblanc, 2008) combinée à la contraction des muscles utérins (McNaughton et Murray, 2009). La fonction immunitaire joue un rôle dans le détachement du placenta, un échec à ce niveau pourrait être dû à l'incapacité du système immunitaire à dégrader les placentomes (Leblanc, 2008). D'après Leblanc (2008), la RP affecte les performances de reproduction uniquement dans le cas où elle constitue un risque substantiel de métrite ou d'endométrite. Une étude menée par Han et ses collaborateurs (2005) a démontré que l'apparition d'endométrites était significativement supérieure chez les vaches avec RP par rapport à celles sans RP ( $P < 0,01$ ).

#### **Implication du stress oxydatif sur les rétentions placentaires**

Plusieurs études semblent démontrer un lien direct de l'implication des ERO dans le développement de RP après vêlage. Kankofer s'est beaucoup intéressé au profil oxydatif des vaches atteintes de RP.

En 2002, Kankofer a étudié la concentration de 8-iso-prostaglandin (8-iso-PGF $\alpha$ ) dans les caroncules et les cotylédons chez des vaches avec RP ou sans RP. Pour ce faire, il a échantillonné 6 groupes (césarienne avant terme avec ou sans RP, césarienne à terme avec ou sans RP, vêlage spontané à terme avec ou sans RP) composés de 8 vaches (FIGURE 4.1).

La 8-iso-PGF $2\alpha$  est une isoprostane produit par la peroxydation de l'acide arachidonique via les radicaux libres. L'augmentation de 8-iso-PGF $2\alpha$  augmente dans des conditions de stress oxydatif et révèle être un marqueur de lésions oxydantes des tissus (Barden et al., 1996; Leblanc, 2008). Il a ainsi démontré que le niveau de 8-iso-PGF $2\alpha$  était plus élevé ( $P < 0.05$ ) dans les tissus placentaires retenus que dans les non-conservés. Par conséquent, l'augmentation de la 8-iso-PGF $2\alpha$  dans les caroncules et cotylédons bovins déséquilibre la balance oxydants et antioxydants provoquant des dommages oxydatifs tissulaires menant à la libération inappropriée des membranes fœtales.

FIGURE 4.1 – 8-iso-8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (totale et libre) dans les caroncules

A-césarienne avant terme sans RP, B-césarienne avant terme avec RP, C-césarienne à terme sans RP, D-césarienne à terme avec RP, E-vêlage naturel à terme sans RP, F-vêlage naturel à terme avec RP. Les barres indiquent les valeurs moyennes  $\pm$  S.D. Les barres avec les différentes lettres (a-l) indique des différences significatives ( $P < 0.05$ ).

En 2010, Kankofer et collaborateurs ont découvert que la concentration de la capacité antioxydante totale (CAP) et de la vitamine A était significativement plus élevée chez les vaches sans RP que celles avec RP une à deux semaines avant la mise bas. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Miller et ses collaborateurs en 1993, qui ont prouvé que l'activité antioxydante plasmatique totale est diminuée chez les bovins avec rétention placentaire une à deux semaines avant la parturition.

Enfin, Li et ses collaborateurs (2021) ont comparé le profil métabolique plasmatique de 10 vaches atteintes de RP et 10 vaches saines afin d'étudier la pathogenèse des rétentions fœtales. Pour ce faire, ils ont étudié le profil oxydatif en mesurant la concentration de malondialdéhyde (MDA) ainsi que l'activité de la SOD et de la GPx. Le niveau de MDA obtenu est significativement augmenté dans le sérum plasmatique des vaches avec RP comparé à celui des vaches saines. À l'opposé, l'activité de la SOD et de la GPx diminue ( $P < 0.05$ ) chez les vaches avec RP (TABLEAU I). L'augmentation de MDA et la diminution de l'activité de la GPx et de la SOD sont conformes aux résultats obtenus par Kankofer en 2001.

La rétention des membranes fœtales semble être liée à un déséquilibre entre la production des pro-oxydants et l'altération des antioxydants. La diminution de RP chez les vaches complémentées en Vitamine E/ Sélénium suggère que le stress oxydatif joue un rôle important dans la rétention des membranes fœtales (Jovanović et al., 2013). Le mécanisme exact qui empêche la délivrance du placenta est encore floue et nécessite d'être étudié en profondeur.

TABLEAU I – Résultats sérologiques obtenus par (Li et al., 2021)

Indicateur	Vaches laitières avec RP	Vaches laitières saines
IL-2 (pg/L)	148.18 ± 3.09*	216.24 ± 11.45
TNF- $\alpha$ (pg/L)	222.66 ± 10.84*	315.60 ± 8.58
IL-4 (pg/L)	91.52 ± 1.30*	59.15 ± 1.75
IL-10 (pg/L)	60.33 ± 5.37*	44.45 ± 3.22
Th1/Th2	2.42 ± 0.07*	5.19 ± 0.23
GSH-Px (IU/ml)	60.85 ± 1.35*	79.12 ± 3.58
SOD (U/ml)	68.36 ± 1.81*	84.9 ± 2.12
MDA (nmol/ml)	6.00 ± 0.24*	3.66 ± 0.31
Progesterone (ng/ml)	6.25 ± 0.37*	2.89 ± 0.11
Estradiol (pg/ml)	21.43 ± 0.58*	29.19 ± 1.23
PGF2 $\alpha$ (ng/ml)	1.91 ± 0.03*	3.15 ± 0.23

IL, interleukine ; TNF-  $\alpha$ , facteur de nécrose tumorale ; GSH-Px, glutathion peroxydase ; SOD, superoxyde dismutase ; MDA, malondialdehyde. \*  $p < 0.05$  comparé avec les vaches laitières saines.

### Conséquences sur les performances de reproduction

La rétention placentaire est un facteur de risque pour les troubles métaboliques et de reproduction des vaches en post-partum. Les effets négatifs de la RP sur les performances de reproduction du bétail sont les suivants : augmentation de la période d'attente, diminution du nombre de vaches gestantes, augmentation du nombre d'insémination pour avoir une gestation (Tucho et Ahmed, 2017). Selon l'étude de Han et collaborateurs (2005), l'intervalle vêlage-première insémination et insémination fécondante est prolongée respectivement de 7 jours et 18 jours ( $P < 0.05$ ) chez les vaches avec RP. Elle peut entraîner également des métrites puerpérales, des endométrites et des mammites diminuant la fertilité et la production laitières des bovins (Tucho et Ahmed., 2017).

#### 4.1.2 Kystes ovariens

##### Introduction

Les kystes ovariens (KO) sont des atteintes directes de l'ovaire entraînant des troubles de la reproduction chez les vaches laitières (Jeengar et al., 2018). La définition du KO n'est pas toujours claire et diverge selon les auteurs. Selon Teshome et ses collaborateurs (2016), le KO se définit comme une structure folliculaire de diamètre supérieur ou égal à 17mm persistant plus de 6 jours en absence de corps jaune et interférant avec la cyclicité ovarienne. Par contre, d'après Bors et ses collaborateurs (2018), le KO est une structure anovulatoire présentant une cavité de diamètre supérieure à 20mm, sans présence de corps jaune, qui peut être qualifiée de lutéale ou de folliculaire. La différence entre les deux appellations se fait sur base de l'épaisseur de la paroi kystique. Si la paroi est supérieure

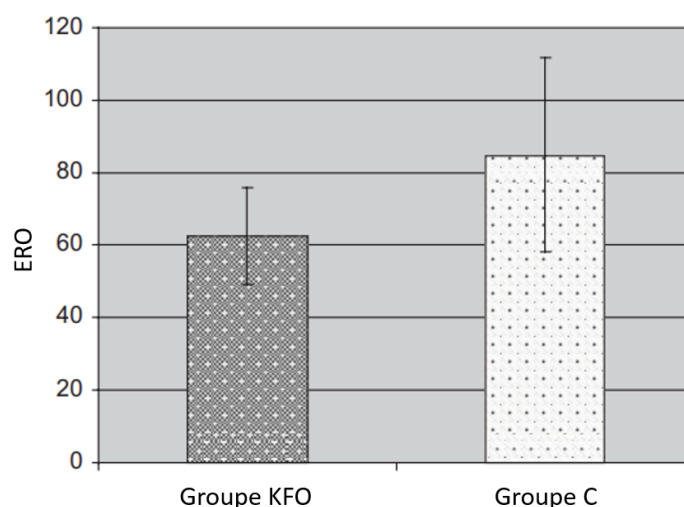
à 3mm, on parle de kyste lutéal et inversement on parle de kyste folliculaire si elle est inférieure à 3mm d'épaisseur. Ce processus est principalement dû à un dysfonctionnement dans la libération de LH (hormone lutéinisante) de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien au moment de l'œstrus entraînant une anovulation du follicule de Graaf (Majeed et al., 2010), bien que la cause exacte des KO reste incertaine (Kim et al., 2005). Certains facteurs de risques ont été identifiés tels que les variations saisonnières, l'hérédité, la parité de la vache, une production laitière élevée, une puerpéralité anormale, une infection utérine et la nutrition (Kim et al., 2005).

### Implication du stress oxydatif sur les kystes ovariens

Rizzo et collaborateurs (2009) ont étudié le rôle des ERO dans le développement de kystes folliculaires ovariens (KFO) chez les bovins. L'objectif de son étude est d'évaluer les niveaux d'ERO dans les fluides kystiques d'une trentaine de vaches avec un KFO et les fluides folliculaires d'un groupe témoin de 30 vaches saines, afin de déterminer l'implication des radicaux libres dans l'étiopathogénie du kyste folliculaire ovarien chez les vaches laitières.

Il a ainsi démontré que la concentration d'ERO dans le liquide folliculaire chez les vaches saines est supérieure à la concentration d'ERO retrouvée dans le liquide kystique des vaches du groupe KFO ( $P < 0.05$ ) (FIGURE 4.2). Ces résultats sont à corrélérer avec ceux obtenus par Talduker et al. en 2014 qui démontre une augmentation de BAP et GSH et une diminution des ROMs ainsi que de l'indice de stress oxydatif chez des vaches n'ayant pas ovulé après traitement avec de la  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Les auteurs pensent que la concentration en ERO générée lors du traitement avec la prostaglandine est insuffisante et entraîne des échecs d'ovulations.

FIGURE 4.2 – Résultat de la concentration des ERO



Valeurs moyennes  $\pm$  S.D. concentration des ERO (U.Carr) dans les fluides kystiques (groupe KFO) et les fluides folliculaires pré ovulatoires (groupe C)

Les radicaux libres jouent un rôle dans l'apoptose des cellules de la thèque interne ainsi que de la granulosa. Une certaine concentration d'ERO est nécessaire dans de nombreux processus physiologiques menant à l'ovulation (Nordberg et Arnér, 2001). La quantité d'ERO dans les fluides kystiques est insuffisante pour induire la dégénérescence de ces cellules, ce qui entraîne l'anovulation. De plus, les ERO interviendraient dans l'activation de métalloprotéinases nécessaire au remodelage de la matrice extra-cellulaire de l'ovaire permettant l'ovulation chez les vaches laitières (Imai et al., 2003). Cette étude semble confirmer le lien existant entre les ERO, l'apoptose et l'ovulation chez les vaches laitières.

La complémentation en antioxydants chez les vaches entrant en chaleur est discutable car la diminution excessive d'ERO déséquilibre la balance oxydants/antioxydants chez les vaches laitières pouvant interférer avec le processus physiologique d'ovulation.

### **Conséquences sur les performances de reproduction**

Le kyste ovarien est l'une des principales causes d'infertilité et de troubles de reproduction représentant environ 6 à 23% des vaches laitières en post-partum (Teshome et al., 2016). L'impact économique des KO est principalement lié à la diminution des performances de reproduction des bovins. En effet, d'après une étude menée par Kim et ses collaborateurs (2005), l'apparition de kystes ovariens au-delà de 8 semaines post-partum prolonge ( $P < 0,01$ ) l'intervalle moyen entre le vêlage et la première insémination de 27 jours, l'intervalle vêlage et insémination fécondante de 77 jours et augmente ( $P < 0,05$ ) le taux de réforme de 7,8%, tandis que le développement de kystes ovariens dans les 8 semaines post-partum n'affecte pas ( $P < 0,05$ ) les intervalles moyens entre le vêlage et la première saillie et la conception ou le taux de réforme. Cattaneo et ses collaborateurs (2014) ont observé que l'intervalle vêlage-insémination fécondante était augmentée chez les vaches ayant des kystes ( $P < 0.001$ ) et que celles-ci ont 4.04 fois moins de chance d'être gestantes par rapport à d'autres vaches saines.

### **4.1.3 Infections utérines**

#### **Introduction**

Pendant la gestation, l'utérus est stérile mais après la mise bas, les barrières naturelles (vagin, vulve, col utérin) sont distendues permettant aux bactéries de contaminer l'utérus. La contamination de la lumière utérine par des bactéries est inévitable et est considérée comme physiologique (Sheldon et al., 2009). Approximativement 80 à 100% des bovins ont une contamination bactérienne utérine durant les 2 semaines suivant la parturition (Sheldon et Dobson, 2004). Bien que l'utérus des vaches puisse être contaminé, cela n'est pas nécessairement associé à une maladie clinique car la plupart vont pouvoir les éliminer après quelques semaines (Sheldon et Dobson, 2004). Il convient donc de distinguer la



contamination utérine par des bactéries (fréquente chez toutes les vaches après la mise bas) de l'infection utérine (maladie utérine développée avec des signes cliniques spécifiques) (Mikulková et al., 2020).

La métrite puerpérale est une infection de l'utérus durant les 21 premiers jours du post-partum accompagnée par une atteinte de l'état général et une sécrétion vaginale d'odeur fétide (Sheldon et al., 2006). L'endométrite clinique apparaît après 21 jours post-partum et ne se traduit pas par des symptômes généraux mais souvent par des écoulements mucopurulents voire purulents (Sheldon et al., 2006). L'endométrite subclinique est une inflammation de l'endomètre sans présence de sécrétions vaginales purulentes (Leblanc, 2008).

### Implication du stress oxydatif sur les métrites et les endométrites

Une étude menée par Kaya et ses collaborateurs en 2017 sur 66 vaches laitières a permis de comprendre la relation entre la sévérité des infections utérines avec différents paramètres spécifiques du stress oxydatif. Cette étude démontre que le niveau de MDA et NO est significativement supérieur ( $P < 0.001$ ) chez les animaux atteints d'endométrite par rapport à un groupe témoin et que la concentration de ces marqueurs oxydatifs augmente avec le degré de sévérité de l'endométrite. Inversement, la capacité antioxydante totale est supérieure ( $P < 0.05$ ) chez les vaches saines et diminue à mesure que le score de l'endométrite augmente (TABLEAU II).

En 2010, Li et ses collaborateurs, ont aussi conclu que les niveaux de NO sérique étaient supérieurs chez les vaches atteintes d'endométrite par rapport aux animaux sains. La concentration accrue de NO dans le sang est considérée comme une réponse inflammatoire du tissu utérin. Les niveaux élevés de NO sérique provoquent la relaxation du muscle lisse et également l'accumulation de produits inflammatoires dans l'utérus jouant un rôle important dans la gravité accrue de l'infection utérine.

TABLEAU II – Comparaison du taux sérique de NO, MDA, TAC et TOC dans les groupes étudiés

Variables	Groupe 1 (n=20)	Groupe 2 (n=16)	Groupe 3 (n=10)	Contrôle (n=20)
NO (nmol/mL)	23.00±0.63 <sup>a</sup>	32.23±0.97 <sup>b</sup>	36.56±0.48 <sup>c</sup>	11.10±0.29 <sup>d</sup>
MDA (µmol/L)	3.71±0.13 <sup>e</sup>	5.29±0.34 <sup>f</sup>	6.38±0.13 <sup>g</sup>	2.32±0.57 <sup>h</sup>
TAC (mmolTrolox Eqv/L)	1.38±0.24 <sup>*</sup>	1.14±0.09 <sup>y</sup>	0.84±0.35 <sup>z</sup>	1.57±0.31 <sup>w</sup>
TOC (µmolH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eqv/L)	0.65±0.02 <sup>*</sup>	0.68±0.02 <sup>*</sup>	0.68±0.03 <sup>*</sup>	0.67±0.02 <sup>*</sup>

n = nombre de vaches ; \* = statistiquement non significatif, NO = a : c < 0.001 ; b : c = 0.001 ; a : b : d < 0.001 ; MDA = e : g : h < 0.001 ; f : g := 0,005 ; e : f : h < 0.001 ; TAC = x : y < 0.001 ; x : z < 0.001 ; x : w := 0.03 ; y : z < 0.013 ; y : w < 0.001 ; z : w < 0.001 ; TOC = > 0.05

Ces résultats semblent correspondre avec ceux obtenus dans des études plus récentes. Par exemple, Mikulkova et ses collaborateurs (2020) ont évalué le profil oxydant/antioxydant de 21 vaches laitières atteintes de métrites comparé au profil de 8 vaches contrôles. Il observe une augmentation du niveau de MDA ( $P < 0.01$ ) (FIGURE 4.3) ainsi qu'une diminution de la concentration en vitamines A et E ( $P < 0.01$ ) (FIGURE 4.4) chez les vaches souffrant de métrite par rapport aux vaches saines. Ces résultats ont aussi été retrouvés dans une étude de Kizil et ses collaborateurs en 2010 qui ont montré un accroissement significatif de la concentration en MDA et une diminution significative de la vitamine A, E et C et en bêta-carotène chez des vaches atteintes de métrites puerpérales.

FIGURE 4.3 – Concentration plasmatique en malondialdéhyde (MDA) chez des vaches avec métrite (groupe M) comparé à des vaches saines (groupe contrôle)

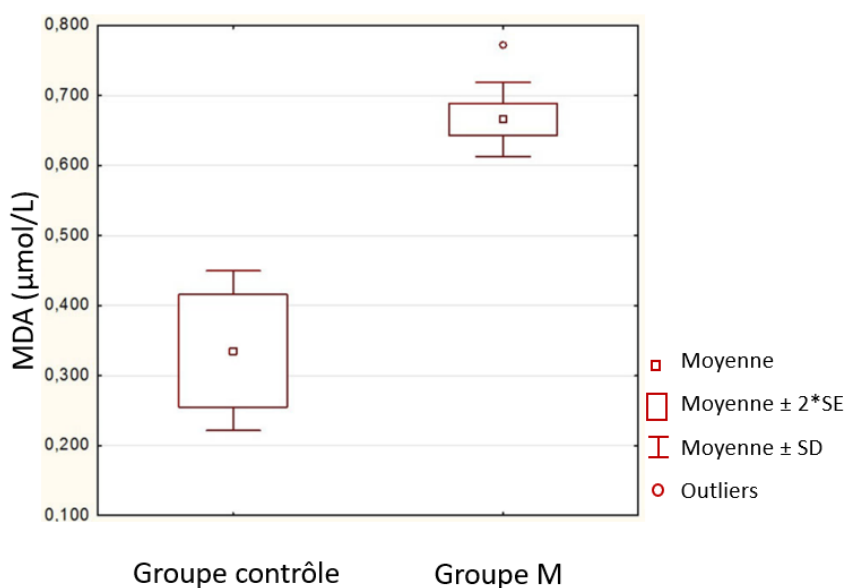
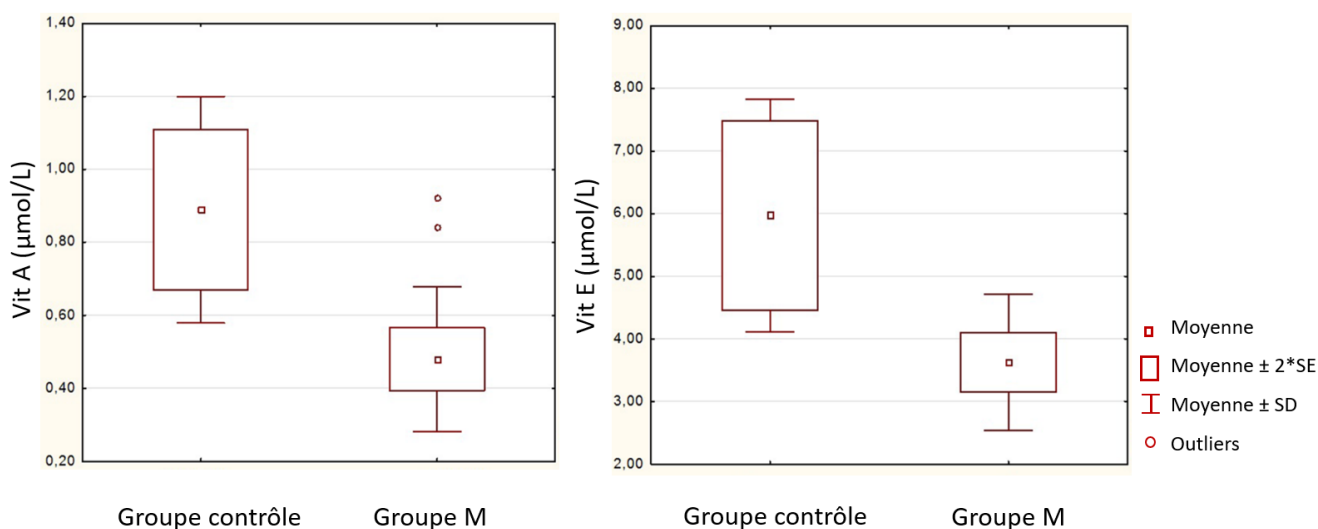


FIGURE 4.4 – Concentration sérologique en vitamine A et E chez des vaches avec métrite (groupe M) comparé à des vaches saines (groupe contrôle)



### Conséquence sur les performances de reproduction

Environ 2 à 37% des vaches développent une métrite puerpérale après la mise bas et presque 37 et 75% des vaches développent une endométrite (Knudsen et al., 2015). Une étude australienne montre une diminution significative des PR sur des vaches laitières atteintes d'endométrites. L'intervalle vêlage et gestation est augmenté d'environ 31 jours lorsqu'elles sont atteintes d'endométrites. De plus, l'intervalle vêlage-vêlage est significativement supérieur chez des vaches avec endométrites comparé à des vaches saines (425,56 jours contre 387,78 jours). Le nombre d'inséminations nécessaires pour une gestation est aussi augmenté en cas d'atteinte utérine (2,58 contre 2,02). De manière générale, les infections utérines altèrent le maintien de la gestation constituant une cause d'infertilité, d'augmentation du taux de réformes et de diminution de revenus pour l'industrie laitière (Molina-Coto et Lucy, 2018).

## 4.2 Etude de Boudjellaba et ses collaborateurs (2018)

### 4.2.1 Objectif

L'étude de Boudjellaba et ses collaborateurs réalisée en 2018 a pour objectif de déterminer si les performances de reproduction des vaches laitières sont affectées par le statut oxydatif qui survient lors de la période de transition.

### 4.2.2 Matériels et méthodes

L'étude a été réalisée sur un groupe de 40 vaches laitières de races différentes (Holstein-Friesian, Montbéliarde, Brwon Swiss). Elles ont toutes été nourries de la même manière avec une période d'attente voulue de 40 jours pour chacune d'entre elles. Afin d'évaluer les performances de reproduction, ils ont mesuré :

- L'intervalle vêlage - 1<sup>er</sup> IA établit en trois groupes :
  - Groupe 1 (de 44 à 60 jours)
  - Groupe 2 (de 60 à 70 jours)
  - Groupe 3 (de 70 à 80 jours)
- L'intervalle vêlage - IA fécondante divisé en deux groupes :
  - Groupe 1 < 110 jours
  - Groupe 2 > 110 jours
- Le nombre d'IA par vache gestante

Ensuite une prise de sang a été récoltée chez chaque vache afin de mesurer la concentration de deux biomarqueurs oxydatifs à savoir le malondialdéhyde (MDA) et la glutathione S-transférase (GST).

### 4.2.3 Résultats

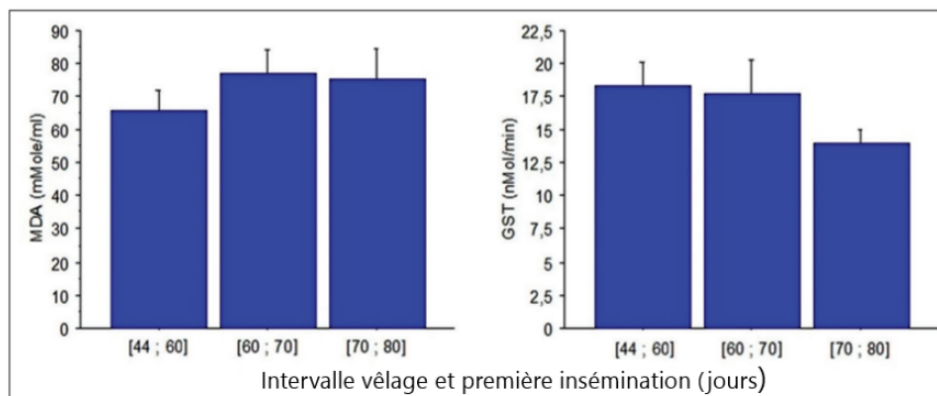


FIGURE 4.5 – Concentration MDA plasmatique et activité de la GST chez les vaches en fonction de l'intervalle vêlage et première insémination

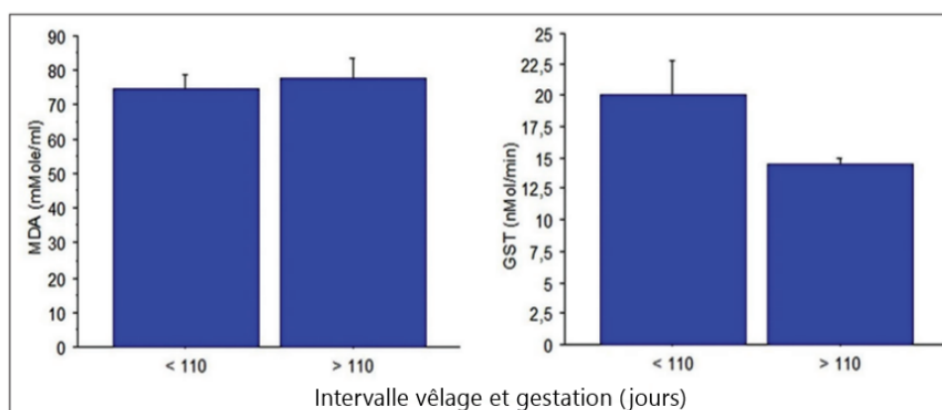


FIGURE 4.6 – Concentration MDA plasmatique et activité de la GST chez les vaches en fonction de l'intervalle vêlage et gestation

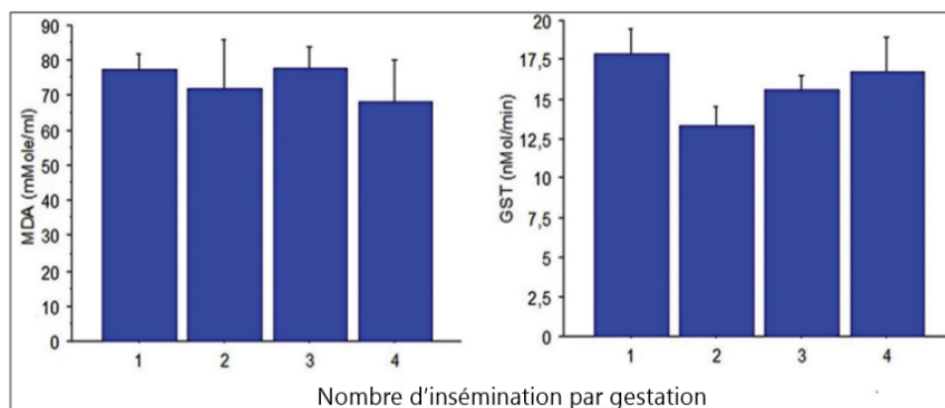


FIGURE 4.7 – Concentration MDA plasmatique et activité de la GST chez les vaches en fonction du nombre d'insémination

### **Intervalle vêlage - 1er IA (Figure 4.5) :**

Les résultats obtenus dans les différents groupes ne sont pas significativement différents, que ce soit pour la concentration en MDA ou encore la concentration de GST. Cependant la concentration en MDA tend à diminuer pour le groupe 1 et inversement la concentration en GST est la plus élevée dans le groupe 1.

### **Intervalle vêlage - IA fécondante (Figure 4.6) :**

Concernant le concentration en MDA, les résultats obtenus dans le groupe 1 (<110 jours) ou dans le groupe 2 (>110 jours) semblent être relativement identiques. Par contre, la concentration de GST montre des valeurs nettement inférieures chez les vaches gestantes après 110 jours que celles gestantes avant 110 jours.

### **Nombre d'IA nécessaires par vache (Figure 4.7) :**

Les résultats obtenus ne sont pas significativement différents. La concentration de MDA varie entre 68.16 et 77.58  $\mu\text{mol/ml}$ . La plus grosse valeur de l'activité GST est observée chez les vaches ayant été gestantes à la première insémination.

## **4.2.4 Discussion**

Plusieurs études ont prouvé que lors de la période de transition des vaches, de nombreux changements oxydatifs sont observés. Les valeurs obtenues soutiennent les recherches de Turk et ses collaborateurs (2008) et de Colakoglu (2017) concernant les concentrations de MDA mesurées durant le début et la fin de la période puerpérale jusqu'au milieu de la lactation. Les résultats obtenus correspondent avec ceux de Celi et ses collaborateurs (2012) démontrant que la concentration de ROMs et de BAP n'est pas liée à la réussite d'une IA. Cependant il a pu montrer que le ratio AOOps sur albumine était un biomarqueur plus sensible que le MDA permettant de diagnostiquer la mortalité embryonnaire.

Dans cette étude, il n'y a aucune différence significative entre la concentration de MDA et l'activité de la GST par rapport aux différents paramètres de reproductivité. En effet, aucune corrélation entre MDA et la GST n'a été observée dans les différents groupes.

## **4.2.5 Conclusion**

Les résultats ont révélé un état de stress oxydatif relativement altéré chez les vaches présentant des performances reproductives anormales; cependant, aucune différence significative n'a été enregistrée quel que soit le paramètre reproductif considéré.

La vitamine E et le Se sont probablement les antioxydants les plus largement utilisés, seuls ou combinés, dans les régimes alimentaires des vaches laitières. La concentration plasmatique en progestérone augmente lorsque l'animal est complétement en sélénium (Kamada, 2017) et cette dernière est positivement corrélée à un plus haut taux de gestation (Inskip, 2004). Premièrement, l'apport de Se dans la ration a permis de réduire l'incidence des troubles reproductifs post partum tels que les rétentions placentaires, les métrites et les ovaires kystiques améliorant ainsi les performances de reproduction et augmentant le nombre de vaches gestantes à la première insémination (Mehdi et Dufrasne, 2016). Deuxièmement, l'apport en antioxydants améliore les compétences de l'ovocyte et le développement embryonnaire en empêchant les dommages infligés par les ERO (Hansen et al., 2010).

Par exemple, selon Jovanovic et ses collaborateurs (2013), une injection intramusculaire de 20mg de sélénite de sodium et 800mg de tocophérol 3 semaines avant la mise bas réduirait de manière significative la concentration en MDA et augmenterait l'activité de la GPx, ( $P < 0.01$ ) dans le sang. Par conséquent, le risque de rétention placentaire chez ces vaches complétement est diminué de 50%. L'apport en vitamine E et sélénium ainsi qu'en  $\beta$ -carotène améliore l'immunité de la vache et diminue l'incidence de RP chez les vaches laitières en post-partum (Hansen et al., 2010).

Réduire l'incidence de RP permet aussi de diminuer l'incidence d'infections utérines car c'est un facteur prédisposant les vaches aux métrites et aux endométrites (Leblanc, 2008). L'administration quotidienne de 1g de  $\beta$ -carotène dans la ration des vaches tarées a montré une meilleure involution utérine ainsi qu'une meilleure immunité locale de l'utérus (Kaewlamun et al., 2011). Par contre, selon Bourne et ses collaborateurs (2008), l'injection de vitamine E et sélénium 2 semaines avant la parturition et le jour du vêlage n'a aucun effet sur l'incidence des infections utérines. De plus, d'après Kommisrud et collaborateurs (2005), une injection de vitamine E et de sélénium 21 jours avant le vêlage chez des vaches carencées augmenterait le nombre de vaches gestantes lors de la première IA. L'augmentation de la fertilité chez les bovins complétement avec du Se est dû à la réduction de la mortalité embryonnaire pendant le premier mois de gestation (Mehdi et Dufrasne, 2016). Selon une étude égyptienne (Damanary, 2021), une injection intramusculaire de sélénium et de vitamine E à 1.0 ml/30kg de poids corporel 14 jours et 7 jours avant la mise bas diminuerait significativement les intervalles vêlage – 1ère chaleur (76.6j vs 55.4j), vêlage

---

-1ère insémination (86.4j vs 63.2j), vêlage – insémination fécondante (143.2j vs 108.2j) et diminuerait aussi le nombre d'insémination nécessaire par gestation (2.3 vs 1.6).

Contrairement à ces résultats, l'injection IM de vitamine E et sélénium 2 semaines avant la mise bas et le jour du vêlage (Bourne et al., 2008) ainsi que la complémentation quotidienne de 1610 mg de vitamine E durant les 4 semaines avant le vêlage jusqu'à 2 semaines suivant la mise bas (Waller et al., 2007) n'ont montré aucune amélioration sur les performances de reproduction et ainsi que sur la fertilité des vaches. L'injection de  $\beta$ -carotène n'a montré aucun bienfait sur la fertilité des vaches en 2004 (Gossen et al., 2004), cependant Mardureira et ses collaborateurs (2020) ont observé une meilleure manifestation des chaleurs chez les vaches avec une concentration plasmatique plus élevée en  $\beta$ -carotène. Enfin, compléter les vaches laitières, revenant en chaleur, avec 400mg par jour de  $\beta$ -carotène augmenterait significativement l'activité SOD et GPx diminuant le statut oxydatif de ces vaches et améliorerait jusqu'à 44% le taux de gestation.

Depuis ces dernières années, plusieurs études ont été réalisées pour déterminer si la complémentation de plantes à base de polyphénols dans la ration des vaches en période de transition permet de contrecarrer les effets du SO (Hashem et al., 2020). La supplémentation en polyphénols est encore un domaine en développement dans l'alimentation des bovins laitiers et des recherches sont encore nécessaires avant de pouvoir recommander leur utilisation systématique dans les exploitations agricoles. Beslo et collaborateurs (2022) ont conclu, qu'à certaines concentrations, certains types de polyphénols ont des propriétés antioxydantes affectant positivement la reproduction des ruminants en améliorant la qualité des gamètes mâles et femelles.

Plusieurs études ont proposés différentes stratégies afin de minimiser le développement du statut oxydatif des vaches pendant la période de transition. Néanmoins, les résultats obtenus sont parfois contradictoires (Abuelo et al., 2019). Alors que la plupart des études ont fait état d'une amélioration de la santé et de la reproductivité, certaines ont également montré l'absence d'effets ou même des effets néfastes sur les vaches laitières complémentées en excès (Mehdi et Dufasne, 2016). Un traitement antioxydant réussi est celui qui permet d'atteindre une concentration suffisante dans les tissus reproducteurs afin de réduire les dommages causés par les ERO (Hansen et al., 2010).

Comme dit précédemment, la période de transition chez les vaches laitières est considérée comme critique. En effet, les importants changements métaboliques et physiologiques durant cette période augmente le statut oxydatif des bovins. De nombreuses études semblent s'accorder sur le fait qu'un déséquilibre entre les oxydants et les mécanismes de défense antioxydantes contribuent à augmenter l'incidence de pathologies du post-partum ainsi que les troubles de reproduction qui en résultent.

Il est démontré dans ce travail qu'un déséquilibre de la balance oxydants et antioxydants a des répercussions sur certaines pathologies du post-partum. Le stress oxydatif joue un rôle important sur l'apparition de rétentions placentaires, de métrites et d'endométrites chez les vaches laitières après vêlage. Par contre, plusieurs auteurs s'accordent à dire que les kystes ovariens seraient en partie dus à un manque de concentration de radicaux libres. Cela conforte l'idée qu'un maintien de l'équilibre est essentiel car les radicaux interviennent dans nombreux processus physiologiques. Un excès d'ERO n'est pas bon, mais un excès d'antioxydants peut aussi avoir des répercussions. Toutes ces pathologies ont des conséquences sur les performances de reproduction. En effet, les intervalles vêlages-première insémination, vêlages-insémination fécondante ainsi que le nombre d'inséminations nécessaires pour obtenir une gestation sont augmentés.

Malheureusement, l'étude de Boudjellaba et ses collaborateurs (2018) est la seule étude à ce jour ayant analysé les conséquences du stress oxydatif sur les performances de reproduction de vaches indemnes de pathologie du post-partum. Les résultats obtenus n'ont pas montré de différences significatives même s'ils s'accordent à dire que les vaches ayant un stress oxydatif relativement augmenté ont tendance à avoir des performances de reproduction diminuées. Même si son étude est récente et est pertinente pour répondre à notre objectif de base, le manque de données et le manque d'études réalisées à propos de ce sujet constituent un biais dans les résultats obtenus. En effet, les conséquences du stress oxydatif sur les performances de reproduction des vaches représentent des lacunes importantes de nos connaissances sur la reproduction. Un renforcement de la recherche et d'études à grandes échelles dans ce domaine est nécessaire pour obtenir des résultats plus concluants afin de pouvoir améliorer les performances de reproduction des troupeaux laitiers.

Afin de limiter au maximum le SO chez les vaches laitières, la complémentation des vaches en antioxydants semble montrer de bons résultats. Néanmoins les études divergent



---

sur le dosage, le mode d'administration, la durée ainsi que sur la période à laquelle il convient de commencer la supplémentation. Le SO fait partie d'un système complexe et par conséquent, de nombreux facteurs de confusion sont susceptibles d'entrer en jeu, ce qui explique pourquoi certains résultats controversés ont été obtenus dans différents essais de complémentation.

Il convient aussi de limiter au maximum la balance énergétique négative des vaches après la mise bas. La gestion de l'état corporel des vaches en tarissement et au vêlage est primordiale. Il est recommandé un score corporel de 3 à 3,5 maximum sur une échelle de 5 afin de limiter les cétozes chez les vaches en post-partum et indirectement le stress oxydatif.

La réalisation de prises de sang dans un troupeau avec des problèmes de reproduction semble pertinent pour mesurer les marqueurs oxydatifs ainsi que les éventuelles carences en vitamines et oligo-éléments afin d'ajuster le tir en fonction des résultats obtenus. La prévention reste, cependant, la meilleure façon de prévenir tous risques de phénomènes oxydatifs sur les bovins reproducteurs.

Ce travail conclut qu'il existe un lien indirect entre l'augmentation du stress oxydatif chez les vaches en début de lactation et la diminution des performances de reproduction. En effet, un déséquilibre entre les oxydants et antioxydants est associé à des pathologies du post-partum incluant les rétentions placentaires, les kystes ovariens et les infections utérines qui ont des répercussions sur la fertilité et les indicateurs de fécondité des vaches laitières. L'intervalle vêlage-première insémination et l'intervalle vêlage-insémination fécondante est prolongé et le nombre d'inséminations nécessaires pour obtenir une gestation est augmenté.

Néanmoins le manque d'études et les résultats obtenus ne permettent pas d'objectiver significativement les conséquences directes du stress oxydatif sur les performances de reproduction même si un stress oxydatif exacerbé tend à être associé à une altération des performances de reproduction des vaches laitières.

## Bibliographie

---

- Abuelo, A., Hernández, J., Benedito, J.L., Castillo, C., 2013. Oxidative stress index (OSi) as a new tool to assess redox status in dairy cattle during the transition period. *Animal* 7, 1374–1378.
- Abuelo, A., Hernández, J., Benedito, J.L., Castillo, C., 2019. Redox biology in transition periods of dairy cattle: Role in the health of periparturient and neonatal animals. *Antioxidants* 8, 20.
- Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P., Lomri, A., 2007. Radicaux libres dérivés de l’oxygène et superoxydes dismutases: rôle dans les maladies rhumatismales. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* 74, 636–643.
- Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B.J., Shaman, A., Gupta, S., 2012. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 10, 1–31.
- Agarwal, A., Said, T.M., 2005. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int.* 95, 503–507.
- Al-Gubory, K.H., Fowler, P.A., Garrel, C., 2010. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int. J. Biochem Cell Biol.* 42, 1634–1650.
- Aurousseau, B., 2002. Les radicaux libres dans l’organisme des animaux d’élevage: conséquences sur la reproduction, la physiologie et la qualité de leurs produits. *INRA Prod. Anim.* 15, 67-82
- Barden, A., Beilin, L.J., Ritchie, J., Croft, K.D., Walters, B.N., Michael, C.A., 1996. Plasma and urinary 8-iso-prostane as an indicator of lipid peroxidation in pre-eclampsia and normal pregnancy. *Clin. Sci.* 91, 711–718.
- Baudin, B., 2020. Stress oxydant et protections antioxydantes. *Rev. Francoph. des Lab.* 22–30.
- Béguel, J.-P., 2012. Étude de la capacité antioxydante en lien avec la reproduction chez l’huître creuse *Crassostrea gigas*. (thèse de doct.). Université de Bretagne occidentale - Brest. [http://www.theses.fr/2012BRES0042?fbclid=IwAR0jK7RIS\\_6ATaXv8CecPUJoC6DDgvnv6agMtCSJnbtbY80WDL1SV3bv94](http://www.theses.fr/2012BRES0042?fbclid=IwAR0jK7RIS_6ATaXv8CecPUJoC6DDgvnv6agMtCSJnbtbY80WDL1SV3bv94).
- Bernabucci, U., Ronchi, B., Lacetera, N., Nardone, A., 2005. Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 88, 2017–2026.
- Bešlo, D., Došlić, G., Agić, D., Rastija, V., Šperanda, M., Gantner, V., Lučić, B., 2022. Polyphenols in Ruminant Nutrition and Their Effects on Reproduction. *Antioxidants* 11, 970.

- Borş, S.I., Ibănescu, I., Creangă, Şteofil, Borş, A., 2018. Reproductive performance in dairy cows with cystic ovarian disease after single treatment with buserelin acetate or dinoprost. *J. Vet. Med. Sci.* 80, 1190–1194.
- Boudjellaba, S., Ainouz, L., Tennah, S., Temim, S., Iguer-Ouada, M., 2018. Reproduction performance and blood biochemical parameters in dairy cows: Relationship with oxidative stress status. *Vet. World.* 11, 883.
- Bourne, N., Wathes, D.C., Lawrence, K.E., McGowan, M., Laven, R.A., 2008. The effect of parenteral supplementation of vitamin E with selenium on the health and productivity of dairy cattle in the UK. *Vet. J.* 177, 381–387.
- Burton, G.J., Jauniaux, E., 2011. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 25, 287–299.
- Cadenas, E., Davies, K.J., 2000. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic. Biol. Med.* 29, 222–230.
- Castillo, C., Hernandez, J., Bravo, A., Lopez-Alonso, M., Pereira, V., Benedito, J.L., 2005. Oxidative status during late pregnancy and early lactation in dairy cows. *Vet. J.* 169, 286–292.
- Cattáneo, L., Signorini, M.L., Bertoli, J., Bartolomé, J.A., Gareis, N.C., Díaz, P.U., Bo, G.A., Ortega, H.H., 2014. Epidemiological description of cystic ovarian disease in argentine dairy herds: risk factors and effects on the reproductive performance of lactating cows. *Reprod Domest Anim.* 49, 1028–1033.
- Celi, P., 2011. Biomarkers of oxidative stress in ruminant medicine. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 33, 233–240.
- Celi, P., Gabai, G., 2015. Oxidant/antioxidant balance in animal nutrition and health: the role of protein oxidation. *Front. Vet. Sci.* 2, 48.
- Celi, P., Merlo, M., Barbato, O., Gabai, G., 2012. Relationship between oxidative stress and the success of artificial insemination in dairy cows in a pasture-based system. *Vet. J.* 93, 498–502.
- Chandra, G., Aggarwal, A., Singh, A.K., Kumar, M., Upadhyay, R.C., 2013. Effect of vitamin E and zinc supplementation on energy metabolites, lipid peroxidation, and milk production in peripartum sahiwal cows. *Asian Australas J. Anim. Sci.* 26, 1569.
- Colakoglu, H.E., Yazlik, M.O., Kaya, U., Colakoglu, E.C., Kurt, S., Oz, B., Bayramoglu, R., Vural, M.R., Kuplulu, S., 2017. MDA and GSH-Px activity in transition dairy cows under seasonal variations and their relationship with reproductive performance. *J. Vet. Res.* 61, 497.
- Damarany, A. I. 2021. Effect of treatment with vitamin e and selenium during late gestation period on mastitis, retained placenta and post- partum reproductive parameters in Egyptian baladi cows. *Egypt. J. Anim. Prod.* 58, 47-56.

- De Moffarts, B., Kirschvink, N., Pincemail, J., Lekeux, P., 2005. Impact physiologique et pathologique du stress oxydant chez le cheval, *Ann. Med. Vet.* 149, 1–9.
- Dröge, W., 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 82, 47-95
- Gonzalez-Maldonado, J., Martínez-Aispuro, J.A., Rangel-Santos, R., Rodríguez-de Lara, R., 2018. Antioxidant supplementation in female ruminants during the periconceptual period: A review. *Rev. Colomb. Cienc. Pecu.* 31, 245–255.
- Gossen, N., Feldmann, M., Hoedemaker, M., 2004. Effect of parenteral supplementation with beta-carotene in the form of an injection solution (Carofertin) on the fertility performance of dairy cows. *DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 111, 14–21.
- Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J.-O., Charlier, C., Chapelle, J.-P., 2007. Le stress oxydant. *Rev. Med. Liège.* 62, 628–38.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M., 2015. Free radicals in biology and medicine. Oxford university press, USA, 905 pp.
- Han, Y.K., Kim, I.H., 2005. Risk factors for retained placenta and the effect of retained placenta on the occurrence of postpartum diseases and subsequent reproductive performance in dairy cows. *J. Vet. Sci.* 6, 53–59.
- Hansen, P.J., 2010. Supplemental antioxidants to enhance fertility in dairy cattle, in: 21st Annual FL Ruminant Nutrition Symposium, Gainesville, FL, USA. 157–166.
- Hanzen, C., 2021. Facteurs de risque et effets sur la reproduction de la vache laitière d'un bilan énergétique négatif. *Bulletin des GTV* 103, 19–28.
- Hashem, N.M., Gonzalez-Bulnes, A., Simal-Gandara, J., 2020. Polyphenols in farm animals: Source of reproductive gain or waste? *Antioxidants* 9, 1023.
- Imai, K., Khandoker, M., Yonai, M., Takahashi, T., Sato, T., Ito, A., Hasegawa, Y., Hashizume, K., 2003. Matrix metalloproteinases-2 and-9 activities in bovine follicular fluid of different-sized follicles: relationship to intra-follicular inhibin and steroid concentrations. *Domest. Anim. Endocrinol.* 24, 171–183.
- Ingvartsen, K.L., Dewhurst, R.J., Friggens, N.C., 2003. On the relationship between lactational performance and health: is it yield or metabolic imbalance that cause production diseases in dairy cattle? A position paper. *Livest. Prod. Sci.* 83, 277–308.
- Inskip, E.K., 2004. Preovulatory, postovulatory, and postmaternal recognition effects of concentrations of progesterone on embryonic survival in the cow. *J. Anim. Sci.* 82, E24–E39.
- Jeengar, K., Chaudhary, V., Kumar, A., Raiya, S., Gaur, M., Purohit, G.N., 2018. Ovarian cysts in dairy cows: old and new concepts for definition, diagnosis and therapy. *Anim. Reprod.* 11, 63–73.

- Jovanović, I.B., Veličković, M., Vuković, D., Milanović, S., Valčić, O., Gvozdić, D., 2013. Effects of different amounts of supplemental selenium and vitamin E on the incidence of retained placenta, selenium, malondialdehyde, and thyronines status in cows treated with prostaglandin F2 $\alpha$  for the induction of parturition. *J. Vet. Med.* 1-6.
- Kaewlamun, W., Okouyi, M., Humblot, P., Techakumphu, M., Ponter, A.A., 2011. Does supplementing dairy cows with  $\beta$ -carotene during the dry period affect postpartum ovarian activity, progesterone, and cervical and uterine involution? *Theriogenology* 75, 1029–1038.
- Kamada, H., 2017. Effects of selenium-rich yeast supplementation on the plasma progesterone levels of postpartum dairy cows. *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* 30, 347–354
- Kankofer, M., 2001. The levels of lipid peroxidation products in bovine retained and not retained placenta. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 64, 33–36.
- Kankofer, M., 2002. 8-iso-prostaglandin F2 $\alpha$  as a marker of tissue oxidative damage in bovine retained placenta. *Prostaglandins & other lipid mediators* 70, 51–59.
- Kankofer, M., Albera, E., Feldman, M., Gundling, N., Hoedemaker, M., 2010. Comparison of antioxidative/oxidative profiles in blood plasma of cows with and without retained fetal placental membranes. *Theriogenology* 74, 1385–1395.
- Kaya, S., Öğün, M., Özen, H., Kuru, M., Şahin, L., Kükürt, A., Kaçar, C., 2017. The impact of endometritis on specific oxidative stress parameters in cows. *J. Hellenic Vet. Med. Soc.* 68, 231–236.
- Kehrer, J.P., 2000. The Haber–Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology* 149, 43–50.
- Khemarach, S., Yammuen-Art, S., Punyapornwithaya, V., Nithithanasilp, S., Jaipolsaen, N., Sangsritavong, S., 2021. Improved reproductive performance achieved in tropical dairy cows by dietary beta-carotene supplementation. *Scientific reports* 11, 1–9.
- Kim, K.-D., Ki, K.-S., Kang, H.-G., Kim, I.-H., 2005. Risk factors and the economic impact of ovarian cysts on reproductive performance of dairy cows in Korea. *J Reprod Dev.* 51, 491-498.
- Kızıllı, O., Akar, Y., Yuksel, M., Saat, N., 2010. Oxidative stress in cows with acute puerperal metritis. *Rev. Méd Vét.* 161, 353–357.
- Klasing, K.C., 2002. Protecting animal health and well-being: nutrition and immune function, in: *Scientific Advances in Animal Nutrition: Promise for the New Century*: NRC. Natl. Acad, Whashington, DC. P. 13-20.
- Knudsen, L.R.V., Karstrup, C.C., Pedersen, H.G., Agerholm, J.S., Jensen, T.K., Klitgaard, K., 2015. Revisiting bovine pyometra—New insights into the disease using a culture-independent deep sequencing approach. *Vet. Microbiol.* 175, 319–324.

- Kommisrud, E., Østerås, O., Vatn, T., 2005. Blood selenium associated with health and fertility in Norwegian dairy herds. *Acta Vet. Scand.* 46, 229-240.
- LeBlanc, S.J., 2008. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review. *Vet. J.* 176, 102–114.
- LeBlanc, S.J., Lissemore, K.D., Kelton, D.F., Duffield, T.F., Leslie, K.E., 2006. Major advances in disease prevention in dairy cattle. *J. Dairy. Sci.* 89, 1267–1279.
- Li, D., Liu, Y., Li, Y., Lv, Y., Pei, X., Guo, D., 2010. Significance of nitric oxide concentration in plasma and uterine secretions with puerperal endometritis in dairy cows. *Vet. Res. Commun.* 34, 315–321.
- Li, Y., Zhao, Z., Yu, Y., Liang, X., Wang, S., Wang, L., Cui, D., Huang, M., 2021. Plasma Metabolomics Reveals Pathogenesis of Retained Placenta in Dairy Cows. *Frontiers in veterinary science* 8.
- Lopreiato, V., Mezzetti, M., Cattaneo, L., Ferronato, G., Minuti, A., Trevisi, E., 2020. Role of nutraceuticals during the transition period of dairy cows: A review. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 11, 1–18.
- Lucy, M.C., 2003. Mechanisms linking nutrition and reproduction in postpartum cows. *Reprod. Suppl.* 415–427.
- Lykkesfeldt, J., Svendsen, O., 2007. Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress in farm animals. *Vet. J.* 173, 502–511.
- Madureira, A.M.L., Pohler, K.G., Guida, T.G., Wagner, S.E., Cerri, R.L.A., Vasconcelos, J.L.M., 2020. Association of concentrations of beta-carotene in plasma on pregnancy per artificial insemination and pregnancy loss in lactating Holstein cows. *Theriogenology* 142, 216–221.
- Mahnani, A., Sadeghi-Sefidmazgi, A., Ansari-Mahyari, S., Ghorbani, G.-R., 2021. Assessing the consequences and economic impact of retained placenta in Holstein dairy cattle. *Theriogenology* 175, 61–68.
- Majeed, A.F., Aboud, Q.M., Hassan, M.S., Muhammad, A.R., 2010. Treatment of follicular cystic ovaries in dairy cattle Al\_Qadisya *J. Vet. Med. Sci.* 9, 25–27.
- McDougall, S., 2006. Reproduction performance and management of dairy cattle. *J. Reprod. Dev.* 52, 185–194.
- McNaughton, A.P., Murray, R.D., 2009. Structure and function of the bovine fetomaternal unit in relation to the causes of retained fetal membranes. *Vet. Rec.* 165, 615–622.
- Mehdi, Y., Dufresne, I., 2016. Selenium in cattle: a review. *Molecules* 21, 545-559
- Mikulková, K., Kadek, R., Filípek, J., Illek, J., 2020. Evaluation of oxidant/antioxidant status, metabolic profile and milk production in cows with metritis. *Ir. Vet. J.* 73, 1–11.

- Miller, J.K., Brzezinska-Slebodzinska, E., Madsen, F.C., 1993. Oxidative stress, antioxidants, and animal function. *J. Dairy. Sci.* 76, 2812–2823.
- Molina-Coto, R., Lucy, M.C., 2018. Uterine inflammation affects the reproductive performance of dairy cows: A review. *Agron. Mesoam.* 29, 449–468.
- Nandi, A., Yan, L.-J., Jana, C.K., Das, N., 2019. Role of catalase in oxidative stress-and age-associated degenerative diseases. *Oxidat Med. Cell Long.* 2019.
- Nordberg, J., Arnér, E.S., 2001. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic. Biol. Med.* 31, 1287–1312.
- Radi, R., Beckman, J.S., Bush, K.M., Freeman, B.A., 1991. Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls.: The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Journal of Biological Chemistry* 266, 4244–4250.
- Rizzo, A., Minoia, G., Trisolini, C., Mutinati, M., Spedicato, M., Jirillo, F., Sciorsci, R.L., 2009. Reactive oxygen species (ROS): involvement in bovine follicular cysts etiopathogenesis. *Immunopharmacol. immunotoxicol.* 31, 631–635.
- Rizzo, A., Roscino, M.T., Binetti, F., Sciorsci, R.L., 2012. Roles of reactive oxygen species in female reproduction. *Reproduction in Domestic Animals* 47, 344–352.
- Sheldon, I.M., Cronin, J., Goetze, L., Donofrio, G., Schuberth, H.-J., 2009. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biol. Reprod.* 81, 1025–1032.
- Sheldon, I.M., Dobson, H., 2004. Postpartum uterine health in cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 82, 295–306.
- Sheldon, I.M., Lewis, G.S., LeBlanc, S., Gilbert, R.O., 2006. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 65, 1516–1530.
- Sheldon, I.M., Rycroft, A.N., Zhou, C., 2004. Association between postpartum pyrexia and uterine bacterial infection in dairy cattle. *Vet. Rec.* 154, 289–293.
- Sordillo, L.M., Aitken, S.L., 2009. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 128, 104–109.
- Sordillo, L.M., Mavangira, V., 2014. The nexus between nutrient metabolism, oxidative stress and inflammation in transition cows. *Anim. Prod. Sci.* 54, 1204–1214.
- Sordillo, L.M., Raphael, W., 2013. Significance of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 29, 267–278.
- Sorg, O., 2004. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *Comptes rendus biologies* 327, 649–662.



- Talukder, S., Ingenhoff, L., Kerrisk, K.L., Celi, P., 2014. Plasma oxidative stress biomarkers and progesterone profiles in a dairy cow diagnosed with an ovarian follicular cyst. *Vet Q.* 34, 113–117.
- Teshome, E., Kebede, A., Abdela, N., Ahmed, W.M., 2016. Ovarian Cyst and its Economic Impact in Dairy Farms: A Review. *Global Veterinaria* 16, 461–471.
- Tucho, T.T., Ahmed, W.M., 2017. Economic and reproductive impacts of retained placenta in dairy cows. *J Reprod Infertil.* 8, 18–27.
- Turk, R., Juretić, D., Gereš, D., Svetina, A., Turk, N., Flegar-Meštrić, Z., 2008. Influence of oxidative stress and metabolic adaptation on PON1 activity and MDA level in transition dairy cows. *Anim Reprod Sci.* 108, 98–106.
- Turk, R., Samardžija, M., Bačić, G., 2011. Oxidative stress and reproductive disorders in dairy cows. Marek, ER, Dairy cows: nutrition, fertility and milk production. Nova Science Publishers, New York, USA 57–98.
- Waller, K.P., Sandgren, C.H., Emanuelson, U., Jensen, S.K., 2007. Supplementation of RRR- $\alpha$ -tocopheryl acetate to periparturient dairy cows in commercial herds with high mastitis incidence. *J. Dairy. Sci.* 90, 3640–3646.
- Wernicki, A., Urban-Chmiel, R., Kankofer, M., Mikucki, P., Puchalski, A., Tokarzewski, S., 2006. Evaluation of plasma cortisol and TBARS levels in calves after short-term transportation. *Rev. Med. Vet.* 157, 30.
- Xiao, J., Khan, M.Z., Ma, Y., Alugongo, G.M., Ma, J., Chen, T., Khan, A., Cao, Z., 2021. The antioxidant properties of selenium and vitamin E; their role in periparturient dairy cattle health regulation. *Antioxidants* 10, 1555.
- Yazlık, M.O., Çolakoğlu, H.E., Pekcan, M., Kaya, U., Kaçar, C., Vural, M.R., Kurt, S., Baş, A., Küplülü, Ş., 2019. The evaluation of superoxide dismutase activity, neutrophil function, and metabolic profile in cows with retained placenta. *Theriogenology* 128, 40–46.
- Zhong, R., Zhou, D-W., 2013. Oxidative stress and role of natural plant derived antioxidants in animal reproduction. *J. Integr. Agric.* 12, 1826–1838.