

Modèle dynamique de simulation des flux d'azote et de l'urémie chez la vache laitière

P. FAVERDIN, R. VERITE

UMR INRA ENSAR Production du Lait, INRA Domaine de la Prise, 35590 St-Gilles

RESUME - L'urée, principal déchet de métabolisme azoté, est un métabolite facile à doser dans le sang ou le lait. Sa concentration plasmatique peut servir d'indicateur pour estimer les rejets azotés urinaires et évaluer l'alimentation azotée des vaches laitières mais l'interprétation est limitée par plusieurs facteurs (cinétique, type de régime). Un modèle dynamique a été élaboré pour simuler les variations de l'urémie et mieux comprendre l'importance relative des différents mécanismes impliqués. Ce modèle simule donc la dynamique 1/ de la formation d'urée à partir de la digestion ruminale et du métabolisme protéique de l'animal, 2/ de l'utilisation (recyclage) 3/ de l'élimination (clairance rénale) de l'urée. Il estime la concentration en urée en prenant en compte son volume de diffusion. Un sous-modèle de la vitesse d'ingestion a été élaboré à partir du nombre et de la taille de chacune des distributions d'aliments pour améliorer la dynamique d'apparition des nutriments. Les variables d'entrée du modèle ont été choisies pour être facilement accessibles à partir des données de rationnement en utilisant le système PDI. La validation du modèle a montré son aptitude à décrire les variations importantes au cours de la journée des teneurs d'ammoniaque du rumen et d'urée plasmatique sous réserve d'une bonne description des conditions d'alimentation. L'étude de sensibilité indique que l'urémie moyenne est très sensible aux variations de la clairance entre régimes, en accord avec des observations préliminaires qui indiquent que la clairance est plus forte avec les rations à base d'herbe verte qu'avec l'ensilage de maïs. En pratique, ce modèle montre qu'il faut interpréter avec prudence des concentrations d'urée obtenues à un temps unique. De plus, les variations possibles de la clairance urinaire de l'urée, par exemple liée à la nature des fourrages utilisés, vont provoquer des variations de l'urémie à même niveaux d'apports azotés et donc conduire à des interprétations erronées de cet indicateur.

A dynamic model of nitrogen fluxes and uraemia in dairy cows

P. FAVERDIN, R. VERITE

UMR INRA ENSAR Production du Lait, INRA Domaine de la Prise, 35590 St-Gilles

SUMMARY - Urea, the principal waste of protein metabolism, is a metabolite easy to determine either in blood or in milk. Its plasma concentration can be used as indicator to estimate the urinary nitrogen losses and to evaluate the protein nutrition of dairy cows, but the interpretation of results is limited by different factors (kinetic, diet type). A dynamic model was built to simulate the variations of uraemia and better understand the relative importance of the different mechanisms involved. This model thus simulates the dynamics of 1/ the urea formation from ruminal digestion and protein metabolism of the animal, 2/ the use (recycling) and 3/ the elimination (renal clearance) of urea. It estimates the urea concentration by taking into account its diffusion volume. A sub-model of the intake rate was developed using the number and the size of each feed distribution to improve the kinetics of nutrients appearance. The input variables of the model were selected to be easily accessible from feeding information using the PDI system. The validation of the model showed the model aptitude to describe the important variations during the day of the plasmatic urea and ruminal ammonia subject to a good description of the feeding management. The study of sensitivity stated that daily uraemia is very sensitive to the variations of clearance. This is in agreement with preliminary observations indicating a higher clearance with grass compared to maize silage based diets. In practice, this model shows that it is necessary to interpret carefully the urea concentrations obtained at a single time. Moreover, the possible variations of the urinary clearance of urea, for example related to the forage type, will cause variations of uraemia at the same protein intake and thus will lead to erroneous interpretations of this indicator.

INTRODUCTION

Les indicateurs facilement accessibles du métabolisme azoté sont peu nombreux. L'urée, principal déchet du métabolisme azoté, est sans doute le plus facile à collecter, dans le sang ou dans le lait, et à déterminer. La mesure de sa concentration fournit à la fois une bonne estimation des rejets azotés et un outil d'évaluation de l'alimentation azotée (Faverdin et Vérité, 1998). L'interprétation peut cependant être limitée par les fluctuations des processus alimentaires au cours de la journée et par des différences métaboliques liées à des effets individus ou régimes. Un modèle dynamique de l'urée a été élaboré pour mieux comprendre ses variations et évaluer l'incidence potentielle de différents facteurs sur l'urémie. Ce modèle est basé sur le fait que la teneur en urée du sang dépend 1/ de la formation d'urée (quantité synthétisée et cinétique journalière) 2/ de l'utilisation (recyclage) ou de l'élimination (clairance rénale) de l'urée et 3/ du volume de diffusion. Il prend en compte des caractéristiques simples des animaux et de l'alimentation susceptibles d'influencer ces trois éléments et plus particulièrement les dynamiques d'ingestion et de digestion.

1. STRUCTURE DU MODELE

1.1. SCHEMA GENERAL DU MODELE (FIGURE 1)

L'urée, synthétisée par le foie à partir d'ammoniaque, provient pour l'essentiel soit des fermentations ruminales, soit du catabolisme des protéines dans l'organisme. En effet, chez une vache, la majorité des protéines qui ne sont pas exportées sont catabolisées et conduisent à la formation d'urée, l'accrétion protéique étant faible. La quantité d'urée ainsi formée dépend des équilibres nutritionnels (Faverdin et Vérité, 1998). Sa dynamique de formation est influencée principalement par celle de l'ammoniaque dans le rumen. La modélisation des pools ruminants d'ammoniaque et de protéines démarre donc par une simulation de la dynamique d'ingestion et de digestion basée sur une description simplifiée des fractions plus ou moins dégradables de l'énergie et de l'azote et de la distribution de la ration.

L'élimination de l'urée se fait essentiellement dans l'urine via le rein. Dans le modèle, la clairance urinaire (*i.e.* la quantité de sang qui serait totalement épurée de l'urée en une heure) rend compte de l'action du rein ; elle peut être indexée sur des caractéristiques des animaux ou de la ration. La quantité éliminée dans le lait est très faible alors que le recyclage vers le tube digestif, plus important, est pris en compte par le biais de la salive ou directement au travers de la paroi du rumen, en particulier lorsque la concentration en ammoniacale ruminale est très faible.

Le volume diffusion correspond au volume d'eau corporelle de la masse délipidée après avoir retiré les contenus digestifs, soit en moyenne 52 % du poids vif.

1.2. VARIABLES D'ENTREE ET DE SORTIE DU MODELE

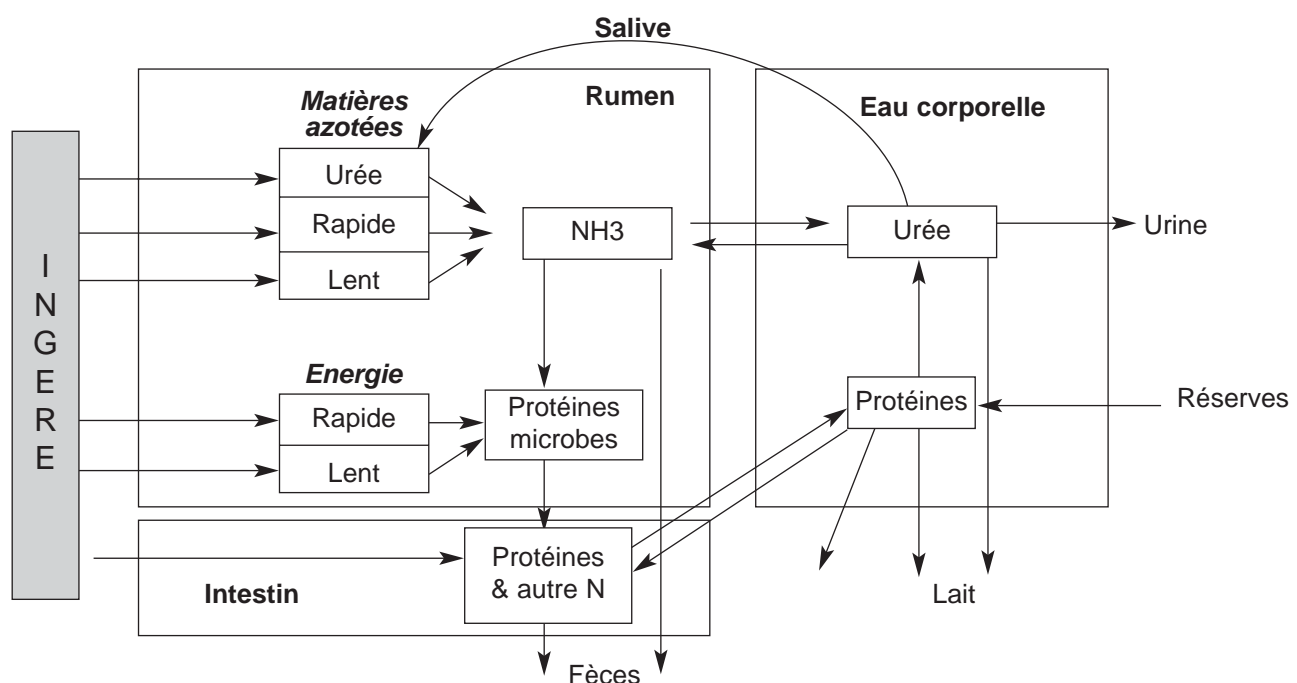
Les variables d'entrée du modèle, que ce soit pour l'animal ou la ration, ont été choisies pour être facilement accessibles, nécessitant parfois des simplifications.

La vache est caractérisée par sa production laitière, le taux protéique du lait, son poids vif et son état d'engraissement.

La ration est définie à la fois par ses principales matières premières (herbe, ensilage de maïs, concentrés en %), par sa composition en protéines (MAT, PDIA, PDIN, PDIE en g/kg de MS) et par les quantités ingérées. Pour préciser la dynamique d'ingestion, il est également nécessaire de préciser les modalités de distribution. Les heures de chaque distribution, l'offre limitée ou à volonté, les durées d'accès à la ration ainsi que les quantités ingérées à chaque distribution sont ainsi utilisées pour décrire la dynamique de la vitesse d'ingestion.

Les informations potentiellement fournies par un modèle mécaniste de ce type sont très nombreuses. Les teneurs en urée du sang et en ammoniacale du rumen ainsi que les rejets d'azote urinaire constituent les variables privilégiées qui ont servi à valider le modèle.

Figure 1 : Représentation schématique des principaux compartiments et flux du modèle urée



1.3. DESCRIPTION DES PRINCIPAUX FLUX

LA DYNAMIQUE D'INGESTION

La vitesse d'ingestion de la ration est simulée par un modèle spécifique établi à partir d'observations de cinétique d'ingestion de vaches laitières. La vitesse d'ingestion est estimée après chaque distribution à l'aide d'un modèle à deux droites. La première simule la baisse rapide de la vitesse d'ingestion au cours du grand repas qui suit la distribution, la seconde représente la baisse progressive d'ingestion au cours des petits repas. Les paramètres sont calculés pour retrouver les quantités ingérées suite à chaque distribution.

1.3.1. Production et utilisation de NH₃ dans le rumen

Les flux d'azote entrant sont calculés en utilisant le système PDI (Vérité et Peyraud, 1988). Les apports exogènes d'azote au pool de NH₃ sont calculés dans le rumen à partir des PDIMN. Ces PDIMN sont ensuite séparés en un pool soluble rapidement dégradable (90 %/h) et un autre lentement dégradable (8%/h). La répartition entre ces deux pools est modélisée par une fonction quadratique de la dégradabilité théorique de la ration (hors urée). La dégradabilité est recalculée en utilisant les valeurs PDIMN et MAT. L'urée du rumen est considérée comme un pool spécifique avec un taux de conversion en ammoniac de 100%/h.

La captation du NH₃ du rumen par les microbes pour la synthèse protéique est fonction de l'énergie fermentée dans le rumen calculée à l'aide de PDIME. Cependant, la captation peut être freinée par la disponibilité en NH₃ lors la concentration devient très faible (inférieure à 10 mg/L). Cet apport d'énergie est séparé en deux pools, l'un rapidement (25 %/h) et l'autre lentement (4 %/h) dégradables. L'importance respective de ces deux pools est fonction de la proportion de grandes particules dans le rumen qui est calculée à partir de la proportion de fourrages (Sauvant *et al.*, 1996).

Le NH₃ du rumen peut également traverser la paroi pour passer dans le sang et être détoxiqué en urée. L'absorption de NH₃, très liée à la concentration en ammoniac du liquide ruminal (Rémond *et al.*, 1993), est très rapide car les coefficients obtenus par optimisation suite à des perfusions dans le rumen sont de l'ordre de 80% par heure. Le pH peut également influencer la vitesse d'absorption du NH₃. Une simulation du pH ruminal a donc été également intégrée afin de moduler le taux de passage de l'ammoniac en reprenant les éléments d'un modèle précédent des acides gras volatils (Sauvant *et al.*, 1996).

1.3.2. Les entrées et sorties du pool d'urée

Le pool d'urée est alimenté par l'absorption de l'ammoniac du rumen, mais également par le catabolisme de protéines absorbées au niveau intestinal ou mobilisées. Cet apport est constitué 1/ de toutes les protéines nécessaires à la production laitière et qui ne sont pas exportées dans le lait, 2/ de toutes les protéines en excès et 3/ de la moitié des protéines nécessaires aux besoins d'entretien, l'autre moitié des protéines de l'entretien étant considérée exportée dans les phanères ou dans le tractus digestif.

L'urée peut être recyclée par la salive ou repasser directement dans le rumen. La quantité de salive allant chaque jour dans le rumen est fonction des quantités ingérées et son débit est supposé constant au cours de la journée par souci de simplification. La concentration de la salive en urée est voisine de 0,6 fois celle de l'urée plasmatique (Cirio *et al.*, 2000). Les mesures du recyclage de l'urée à travers la paroi du rumen chez le mouton

montrent que le recyclage est une fonction linéaire du rapport CO₂/NH₃ dans le rumen (Rémond *et al.*, 1993). Celle relation traduit le fait que le recyclage est donc d'autant plus important que la disponibilité en énergie est grande et que celle en NH₃ est faible. Le flux d'urée recyclé au travers de la paroi du rumen est donc représenté par une fonction proportionnelle au rapport de la synthèse microbienne sur la teneur en ammoniac du rumen, pondéré par la taille du pool d'urée.

L'urée est principalement éliminée par le rein mais la fonction de clairance est encore mal quantifiée. La valeur moyenne de clairance est de l'ordre de 40 L/h pour une vache laitière mais peut varier. Les fortes carences en azote induisent une épargne de l'azote au niveau rénal (Cirio et Boivin, 1990), mais la relation entre azote et clairance est mal connue. Après avoir utilisé une clairance moyenne de 40 L/h, différentes fonctions de clairance ont été testées pour simuler des variations éventuelles avec la charge d'azote à filtrer, ou la charge minérale.

1.4. CARACTERISTIQUES DES SIMULATIONS

L'unité de temps du modèle est l'heure, mais le pas de temps utilisé lors de l'intégration est la minute. Les caractéristiques initiales des différents compartiments du modèle étant fixées grossièrement au temps initial, les simulations des variations au cours d'une journée sont répétables à partir de 2 ou 3 jours. Seule la cinquième journée de simulation est retenue pour l'interprétation des résultats du modèle pour être certain d'avoir atteint un équilibre. Le modèle est écrit en utilisant le langage ACSL et les simulations ont été réalisées avec le logiciel Simusolv (Dow chemical).

2. VALIDATION ET INTERET DU MODELE

La validation de ce modèle a été réalisée à partir de différents essais d'alimentation dans lesquelles des cinétiques d'ammoniac et d'urée ont été effectuées. Seuls certains d'entre eux seront utilisés ici pour valider les aspects dynamiques du modèle et l'aptitude à représenter l'urémie moyenne de différents régimes alimentaires.

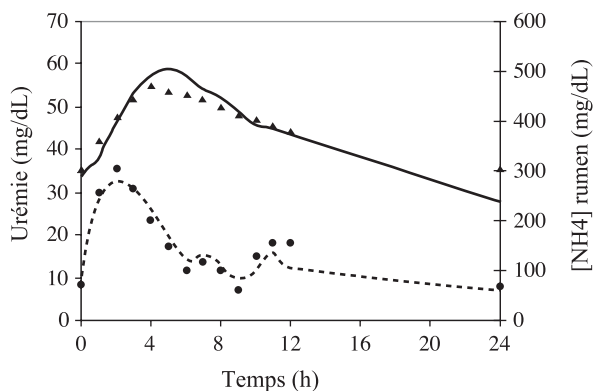
2.1. CINETIQUE DE NH₃ ET DE L'UREMIE

Comparativement au modèle plus général proposé précédemment (Sauvant, 1993), ce modèle est plus spécifique des variations à court terme de l'urémie et il paraît donc intéressant de valider les cinétiques simulées. La validation interne du modèle montre tout d'abord que les fluctuations de l'urémie sont très sensibles aux variations de la teneur en ammoniac du rumen. Plus la cinétique d'ingestion au cours de la journée est irrégulière, plus l'urémie varie. De même, plus l'écart entre l'azote dégradable et l'énergie fermentescible varie au cours de la journée, plus l'urémie est instable. Avec des régimes différents, le modèle conduit à des écarts entre les valeurs mini et maxi de l'urémie d'environ 10 à 12 mg/dL au cours de la journée. L'apport d'urée en pic dans le rumen est l'un des facteurs pouvant introduire le plus d'instabilité de l'urémie (figure 2). Une des validations externes du modèle sur ce point a été réalisée avec un essai dans lequel des pics d'urée ont été réalisés par perfusion dans le rumen à des périodes différentes au cours de la journée. Le régime constitué d'ensilage de maïs et de concentré était offert en 4 fois : 3 distributions de 3 kg espacées de 3h à partir de 8h le matin

puis à 17 h 30 une distribution importante dont 15 kg de MS était consommé le soir et durant la nuit.

Le graphique ci-dessous (figure 2) reproduit les évolutions observées et simulées des teneurs en NH₃ du rumen et en urée du plasma avec le traitement témoin sans perfusion d'urée et le traitement expérimental avec une perfusion de 150 g d'urée entre 8 h et 10 h du matin (temps 0 = 8 h). Globalement, les cinétiques sont bien décrites par le modèle, même si la décroissance de l'urémie modélisée après la perfusion d'urée semble un peu rapide.

Figure 2 : Comparaison des cinétiques de concentrations d'urée plasmatique (trait continu) et d'ammoniaque ruminal (pointillé) prédites par le modèle avec des données observées (urée = triangle; NH₄=ronds)



Ces observations et simulations confirment que les variations d'urémie au cours de la journée peuvent être importantes mais sont bien prédites sous réserve de décrire précisément les pratiques alimentaires et la ration.

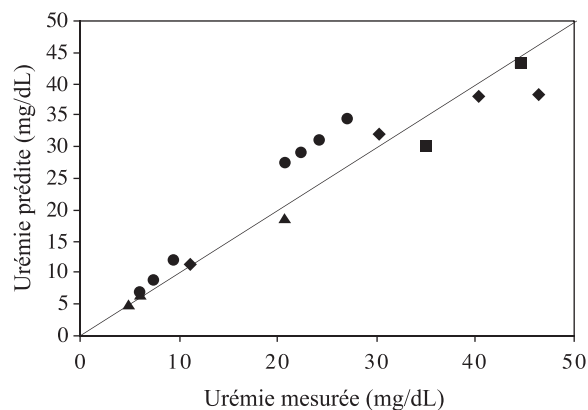
2.2. VALEURS DE L'UREMIE MOYENNE JOURNALIERE AVEC DIFFERENTES RATIONS

Une des difficultés rencontrées pour utiliser l'urée comme indicateur des rejets azotés réside notamment dans la différence observée entre des régimes herbe et des régimes à base d'ensilage de maïs. La validation interne du modèle a été utilisée afin de déterminer quels étaient les mécanismes les plus sensibles pour faire varier le niveau moyen d'urémie pour des rejets urinaires similaires.

Tous les paramètres liés au recyclage de l'urée influent peu sur l'urémie. De même, ceux qui font varier de façon importante les vitesses de passage de l'azote vers l'urée modifient la cinétique journalière mais influencent peu l'urémie moyenne. Les possibilités de recyclage de l'ammoniaque sous d'autre forme que l'urée ont également été testées. Ainsi, l'introduction d'un pool d'AA et la formation de glutamine ont été simulées mais leur incidence sur les niveaux d'urée sont très faibles. La seule variable importante influençant l'urémie moyenne est la clairance urinaire de l'urée. Pour affiner le modèle, la première idée a été d'incorporer une modélisation de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire (Scott et Mason, 1970) comme cela avait été proposé dans le modèle de Sauvant (1993). Ceci permet de réduire très fortement la filtration d'urée avec des régimes très pauvres en azote, mais ne permet pas d'expliquer les différences liées à la nature du fourrage. Une autre approche a consisté à moduler la

clairance en fonction d'un index de la charge en potassium. La simulation réalisée sur une série d'essais montre que cette option semble assez bien expliquer les différences entre régimes (figure 3), aussi bien celles liées à la nature du fourrage qu'à la quantité d'azote ingérée. La mesure de la clairance urinaire dans les essais comportant différents régimes a indiqué des différences importantes, de près de 50%, entre les régimes à base d'herbe verte et ceux à base d'ensilage de maïs (Vérité *et al.*, non publié) sans que le mécanisme soit élucidé.

Figure 3 : Comparaison de l'urémie moyenne journalière prédite et observée dans différents essais d'alimentation à base d'herbe verte (ronds et triangles) ou d'ensilage de maïs (losanges et carrés) avec différentes complémentations énergétiques ou azotées.



CONCLUSION

La modélisation a permis de tester rapidement de nombreuses hypothèses en hiérarchisant leur importance vis à vis des variations de teneur en urée du sang. Elle améliore ainsi la compréhension des mécanismes du système étudié. En pratique, nos résultats incitent à interpréter avec prudence des concentrations d'urée aussi bien dans le sang ou lait, l'équilibre entre les deux s'effectuant en moins d'une heure. Un modèle dynamique peut aider à interpréter les variations de teneur en urée du sang ou du lait au cours de la journée ou à raisonner l'heure de prélèvement proche de l'urémie moyenne journalière. Cependant, la nature des fourrages utilisés peut modifier la clairance urinaire de l'urée et donc conduire, pour un même niveau d'apports azotés, à des urémies sensiblement différentes. Le travail réalisé souligne la nécessité de mieux connaître les facteurs de variations de la clairance de l'urée pour améliorer la prévision de la teneur en urée du plasma et du lait.

Cirio A., Boivin R., 1990. *Reprod. Nutr. Dev.*, suppl 2, 239s-240s.
Cirio A., Meot F., Delignette-Muller M.L., Boivin R., 2000. *J. Anim. Sci.*, 78, 471-476.

Faverdin P., Vérité R., 1998. *Renc. Rech. Ruminants*, 5, 209-212.

Rémond D., Chaise J.P., Delval E., Poncet C., 1993. *J. Anim. Sci.*, 71, 2785-2792.

Sauvant D., 1993. *Ann. Zootech.*, 42, 202-203.

Sauvant D., Baumont R., Faverdin P., 1996. *J. Anim. Sci.*, 74, 2785-2802.

Scott D., Mason G.D., 1970. *Quart. J. exp. Physiol.*, 55, 275-283.

Vérité R., Peyraud J.L., 1988. In R. Jarrige (Editor), *L'alimentation des bovins, ovins et caprins*. INRA Publ., Versailles, 75-93.