

**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n°125

***APPROCHES BIOCHIMIQUES DES CETOSES SUBCLINIQUES
DANS DEUX TYPES DE PRODUCTION DE BOVINS LAITIERS***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 20 décembre 2018
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

FLOREE Charles



**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n°125

***APPROCHES BIOCHIMIQUES DES CETOSES SUBCLINIQUES
DANS DEUX TYPES DE PRODUCTION DE BOVINS LAITIERS***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 20 décembre 2018
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

FLOREE Charles



Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (1er mars 2018)

Nom	Prénom	Département	Grade
ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DEMONT	Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
JAUSSAUD	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
JEANNIN	Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Inspecteur en santé publique vétérinaire (ISPV)
JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Contractuel
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDoux	Dorothee	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Stagiaire
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MATEOS	Stevana	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
RIVES	Germain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGENTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS-CANCIAN	Aurélie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur René ECOCHARD

Professeur à la faculté de Médecine de Lyon

Pour avoir accepté de présider ce jury de thèse,
Sincères remerciements et hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Thierry BURONFOSSE

Professeur en Biochimie à VetAgro Sup Lyon

Pour avoir accepté d'encadrer cette thèse,
Pour m'avoir encadré, soutenu et supporté pendant ces années,
Pour le temps investi dans la réalisation de cette thèse,
Profonds remerciements et sincère reconnaissance.

A Madame le Professeur Dominique LE GRAND

Professeur en Pathologie du Bétail à VetAgro Sup Lyon

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse,
Pour l'ensemble des années passées à l'école,
Sincères remerciements.

Table des matières

Table des figures	11
Table des tableaux	13
Listes des abréviations	15
Introduction	17
Partie 1 - Etude bibliographique : la cétose subclinique	19
I. La période de transition, ou peripartum	19
A. La période de transition	19
B. Particularités physiologiques en lien avec la période de transition	20
1. Les besoins de gestation et de lactation	20
2. Modifications de la glande mammaire	21
3. Modifications du rumen	22
4. Physiologie de la caillette	23
5. Demandes énergétiques et cétose subclinique	23
II. Métabolisme énergétique au cours de la période de transition	24
A. Flux énergétique glucidique et lipidique	24
1. Généralités	24
2. Libération des acides gras non estérifiés	25
a. L'adipose triglyceride lipase (ATGL)	25
b. L'hormone sensitive lipase (HSL)	26
c. La monoglycéride lipase (MGL)	26
3. Oxydation des acides gras non estérifiés	27
a. Transport vers les lieux de β -oxydation	28
b. B-oxydation mitochondriale et peroxysomale des acides gras	30
4. Néoglucogenèse	31
a. Disponibilité et répartition des précurseurs glucogéniques	31
b. Contrôle de l'entrée des précurseurs dans la néoglucogenèse	32
c. Le rôle du statut en glucose dans la néoglucogenèse	35
5. Cétogenèse	35
B. Mécanismes hormonaux de régulation du métabolisme	37
1. L'insuline	37
a. Action sur le tissu adipeux	38
b. Action sur le foie	39
c. Action sur les muscles squelettiques	41
2. Les adipokines	42
a. L'adiponectine	42
b. La leptine	44
c. La résistine	44
d. La RBP4	45
3. Les catécholamines	45
4. Glucagon	47
5. Hormones de croissance	49
III. La cétose subclinique chez la vache laitière haute productrice	51
A. Définition	51
B. Epidémiologie	51
C. Conséquences cliniques	53
1. Production laitière	53
2. Composition du lait	54
3. Reproduction	54
4. Système immunitaire	55

5.	Maladies péripartum	56
a.	Le déplacement de caillette	56
b.	La rétention placentaire	57
c.	La métrite	57
d.	La mammite	57
e.	La boiterie	58
D.	Conséquences économiques	58
IV.	Diagnostic, traitement et prévention	60
A.	Diagnostic	60
1.	Examens complémentaires	60
a.	Dosage sanguin des corps cétoniques	60
b.	Dosage des corps cétoniques dans le lait	61
c.	Dosage des corps cétoniques dans les urines	62
d.	Dosage sanguin des acides gras non estérifiés	62
2.	Documents d'élevage	62
B.	Traitement	63
1.	Apport en glucose	63
2.	Diminution de la mobilisation des réserves adipeuses	63
3.	Stimulation de la néoglucogenèse	64
C.	Prévention	66
1.	Conduite d'élevage	66
2.	Prévention médicale	66
a.	Ionophores	66
b.	Choline	66
c.	Hormone de croissance recombinante	67
d.	Carnitine	67
	Partie 2 - Etude expérimentale : approche de deux types de production laitière	69
I.	Matériel et méthodes	69
A.	Effectifs et caractéristiques générales	69
B.	Plan de prélèvement	70
C.	Dosages effectués	70
II.	Résultats	72
A.	Evolution des BHB et AGNE au cours de la période de transition	72
1.	Comparaison par élevage	72
2.	Comparaison par prélèvement dans les élevages de Prim'Holstein	74
B.	Corrélation entre BHB et NEFA	75
C.	Corrélation des BHB et NEFA avec les paramètres biochimiques de base	77
III.	Discussion	79
A.	Evolution des BHB et NEFA au cours de la période de transition	79
B.	Sensibilité aux BHB et NEFA	81
C.	Lien avec les paramètres biochimiques de base	82
	Conclusion	83
	Bibliographie	85

Table des figures

Figure 1 : Cycle physiologique de la vache laitière _____	19
Figure 2 : Courbes énergétiques types chez la vache laitière en lactation _____	20
Figure 3 : Modifications de la capacité d'ingestion (DMI) autour du vêlage _____	20
Figure 4 : Préviation des besoins en glucose de 30 jours avant le vêlage jusqu'à 60 jours après le vêlage _____	21
Figure 5 : Evolution de la fonction neutrophilique (Δ) et lymphocytaire (\bullet) dans les jours avant et après le vêlage _____	22
Figure 6 : Lipolyse des triacylglycérols et enzymes impliquées _____	27
Figure 7 : Passage de la membrane mitochondriale des acyl-CoA _____	29
Figure 8 : Etapes-clé de la β -oxydation des acides gras _____	30
Figure 9 : Contribution maximale des substrats au relargage hépatique du glucose chez les vaches au cours de la période de transition _____	32
Figure 10 : Points de contrôle de l'entrée des précurseurs glucogéniques dans la néoglucogénèse _____	33
Figure 11 : Modification du rapport oxaloacétate/acétyl-CoA et métabolisme de l'acétyl-CoA _____	34
Figure 12 : Mécanismes menant à la production des corps cétoniques _____	36
Figure 13 : Action de l'insuline sur la lipolyse _____	38
Figure 14 : Action de l'insuline sur la néoglucogénèse _____	40
Figure 15 : Action de l'insuline sur la pénétration de l'acyl-CoA dans la mitochondrie _____	41
Figure 16 : Evolution de la concentration en insuline autour de la période du vêlage, pour des vaches avec un foie peu riche en graisses (triangle blanc) et un foie « gras » (rond noir) _____	42
Figure 17 : Concentration plasmatique en adiponectine au cours de la période péri-partum, sur des vaches laitières présentant (HYK) ou non (non-HYK) un épisode d'hypercétonémie _____	43
Figure 18 : Concentration plasmatique en leptine au cours de la période péri-partum, sur des vaches laitières présentant (HYK) ou non (non-HYK) un épisode d'hypercétonémie _____	44
Figure 19 : Concentration plasmatique en résistine en fin de gestation et début de lactation _____	45
Figure 20 : Action des catécholamines sur la lipolyse _____	46
Figure 21 : Action du glucagon sur la néoglucogénèse _____	47
Figure 22 : Action du glucagon sur la lipolyse _____	48
Figure 23 : Evolution de la concentration en glucagon autour de la période du vêlage, pour des vaches avec un foie peu riche en graisses (triangle blanc) et un foie « gras » (rond noir) _____	49
Figure 24 : Evolution de la concentration plasmatique en GH et en prolactine autour du vêlage _____	50
Figure 25 : Histogramme représentant la prévalence de la cétose subclinique sur 1 717 vaches laitières soumises à des prélèvements sanguins réguliers entre 3 et 16 jours après vêlage. _____	52
Figure 26 : Histogramme représentant l'incidence de la cétose subclinique sur 1 717 vaches laitières soumises à des prélèvements sanguins réguliers entre 3 et 16 jours après vêlage. _____	52
Figure 27 : Evolution de l'incidence (carré noir) et de la prévalence (triangle blanc) de la cétose subclinique dans un troupeau de vaches laitières _____	53
Figure 28 : Evolution de la production laitière selon le diagnostic de cétose subclinique en première semaine post-partum (figure de gauche) ou en deuxième semaine post-partum (figure de droite) _____	53

<i>Figure 29 : Durée de l'oestrus et modification d'activité selon la présence ou non de cétose subclinique (SCK), à la première chaleur, à la première insémination et en gestation, sur un ensemble de 191 vaches laitières de trois troupeaux distincts.</i>	55
<i>Figure 30 : Relations entre les IFN-γ et les AGNE (courbe de gauche) et entre les IgM et les AGNE (courbe de droite) pour des vaches grasses</i>	56
<i>Figure 31 : Importance relative des différents facteurs liés à la cétose subclinique en Europe</i>	59
<i>Figure 32 : Importance relative des différents facteurs liés à la cétose subclinique aux Etats-Unis</i>	59
<i>Figure 33 : Action du propylène glycol sur la néoglucogénèse</i>	65
<i>Figure 34 : Plan de prélèvement suivi pour l'ensemble des 91 vaches incluses dans l'étude</i>	70
<i>Figure 35 : Evolution des concentrations plasmatiques en BHB au cours de la période de transition dans chacun des élevages étudiés.</i>	72
<i>Figure 36 : Evolution des concentrations plasmatiques en AGNE (= NEFA) au cours de la période de transition dans chacun des élevages étudiés. La barre rouge représente le moment du vêlage.</i>	73
<i>Figure 37 : Evolution des concentrations plasmatiques en BHB pour chacun des élevages en pre partum (à gauche, PS1 + PS2) et en post partum (à droite, PS3 + PS4).</i>	74
<i>Figure 38 : Evolution des concentrations plasmatiques NEFA pour chacun des élevages en pre partum (à gauche, PS1 + PS2) et en post partum (à droite, PS3 + PS4)</i>	75
<i>Figure 39 : Concentration plasmatique en NEFA en fonction de la concentration plasmatique en BHB pour les 3 élevages de Prim'Holstein, pour les deux prises de sang du post-partum immédiat (PS3 et PS4)</i>	75
<i>Figure 40 : Concentration plasmatique en NEFA en fonction de la concentration plasmatique en BHB pour l'élevage d'Abondance, pour les deux prises de sang du post-partum immédiat (PS3 et PS4)</i>	76
<i>Figure 41 : Représentation des trois groupes d'animaux selon leur métabolisme énergétique. Les points rouges représentent l'élevage FAY, les losanges oranges l'élevage BAR et les ronds rouges l'élevages VID.</i>	80

Table des tableaux

<i>Tableau I : Effets de l'insuline sur différents mécanismes métaboliques dans les tissus insulino-sensibles</i>	<i>37</i>
<i>Tableau II : Effet du glucagon sur le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux</i>	<i>48</i>
<i>Tableau III : Effet de la GH sur différents organes intervenants dans le métabolisme énergétique</i>	<i>50</i>
<i>Tableau IV : Coût moyen à l'année d'une cétose subclinique</i>	<i>58</i>
<i>Tableau V : Sensibilités (Se) et spécificités (Sp) retenues selon le seuil de BHB admis dans deux études distinctes.</i>	<i>61</i>
<i>Tableau VI : Résultats des tests de Pearson effectués entre BHB, NEFA et paramètres biochimiques de base en pre partum.</i>	<i>77</i>
<i>Tableau VII : Résultats des tests de Pearson effectués entre BHB, NEFA et paramètres biochimiques de base en post partum.</i>	<i>77</i>

Listes des abréviations

AGNE = NEFA : acides gras non estérifiés = *non esterified fatty acids*

AGV : Acides gras volatils

ATGL : *adipose triglycéride lipase*

BHB : β -hydroxybutyrates

CACT : carnitine acyl-carnitine translocase

CAT : carnitine acyl-transferases

CoA : coenzyme A

CPT : carnitine palmyltransferase

DAG : diacylglycérol

EDTA : éthylènediaminetétraacétique

GH : hormone de croissance = *growth hormone*

G6P : glucose-6-phosphate

HSL : *hormone sensitive lipase*

MAG : monoacylglycérol

MCM : malonyl-CoA mutase

MGL : *monoglyceride lipase*

OAA : oxaloacétate

PC : pyruvate carboxylase

PCoAC : propionyl-CoA carboxylase

PEPCK : phosphoenolpyruvate carboxylase

PLIN1 : *lipid droplet associated protein perilipin 1*

PKA : protéine kinase A

TAG : triacylglycérol

VLDL : *very low density lipoproteins*

Introduction :

La période de transition, également appelée *péri partum*, correspond à l'intervalle de temps de 3 semaines avant vêlage à 3 semaines après vêlage. Au cours de cette période, la vache laitière doit s'adapter aux nouvelles contraintes physiologiques qui se présentent à elle, qui sont dues à la fin de la gestation puis au début de la lactation.

La modification métabolique majeure de la vache laitière en période de transition concerne le déficit énergétique au cours de cette période : elle ne peut pas combler l'ensemble de ses besoins par les apports alimentaires, et est donc forcée à puiser dans ses réserves graisseuses. Cette situation est physiologique, mais si la mobilisation est trop importante, elle devient pathologique : cette maladie métabolique s'appelle la cétose, subclinique ou clinique selon sa gravité.

Cette affection présente de nombreuses conséquences cliniques et altère les fonctions de production et de reproduction ; il apparaît ainsi crucial de la maîtriser pour maximiser les performances du cheptel. Si de nombreuses études se sont intéressées aux races les plus hautes productrices, notamment la race Prim'Holstein, peu d'entre elles concernent les vaches laitières plus rustiques, de races comme l'Abondance ou la Brune des Alpes, par exemple.

Dans un premier temps, nous allons passer en revue les données bibliographiques concernant la cétose subclinique chez la vache laitière haute productrice, en s'intéressant aux mécanismes biochimiques à l'origine de cet état de cétose, aux conséquences cliniques associées et aux différentes stratégies de traitement et de prévention qui existent. Dans un second temps, nous présenterons une étude qui vise à comparer deux types de production laitière au cours de la période de transition. Le premier type de production correspond à des vaches hautes productrices de la race Prim'Holstein, tandis que le second correspond à des vaches plus rustiques de la race Abondance.

Partie 1 - Etude bibliographique : la cétose subclinique

I. La période de transition, ou *peripartum*

A. La période de transition

La période de transition est un passage obligatoire pour la vache laitière, qui dure depuis la fin de la gestation jusqu'au début de la lactation : 3 semaines *pre partum* à 3 semaines *post partum*. Il s'agit de la période au cours de laquelle les fonctions métaboliques de l'animal doivent s'adapter au vêlage et à la lactation qui suit. [1], [2]

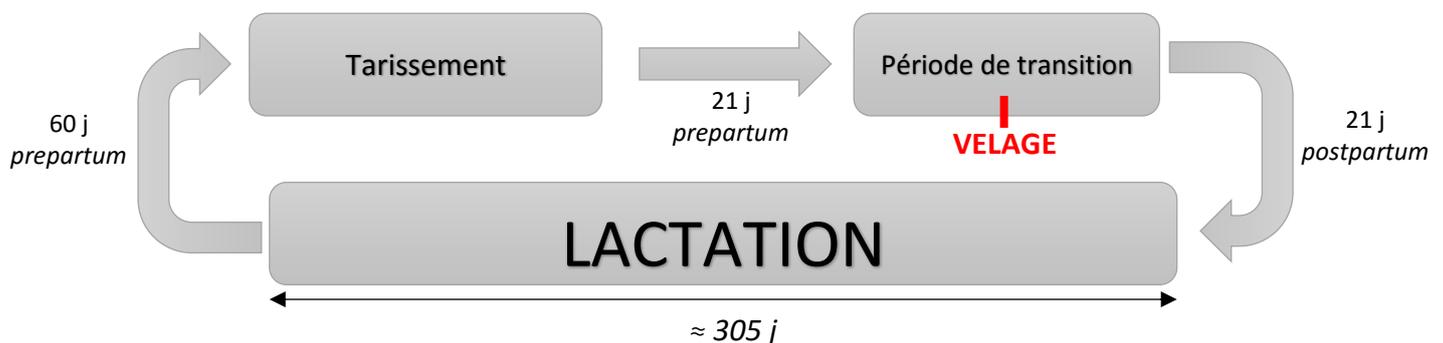


Figure 1 : Cycle physiologique de la vache laitière

Les vaches qui ne peuvent pas passer cette période de transition correctement sont des animaux à risque pour des problèmes de santé en *post partum* à court terme (dystocie, hypocalcémie, cétose clinique) et à moyen terme (déplacement de la caillette, mammite clinique, métrite, rétention placentaire) [3], avec en parallèle une diminution de la production laitière globale [4].

Au cours de cette période, s'installe un bilan énergétique négatif, qui est inévitable au vu de la demande en énergie qui est très importante : fin de la gestation, début de la lactation, mais également de la capacité d'ingestion qui est réduite. [1]

En effet, l'énergie requise par l'organisme de l'animal en *post partum* est deux fois plus importante que celle requise en *pre partum* [5], et en parallèle, la capacité d'ingestion de l'animal est diminuée de 30% au cours des trois dernières semaines *pre partum* [6], ce qui accentue l'écart entre les apports et les demandes énergétiques.

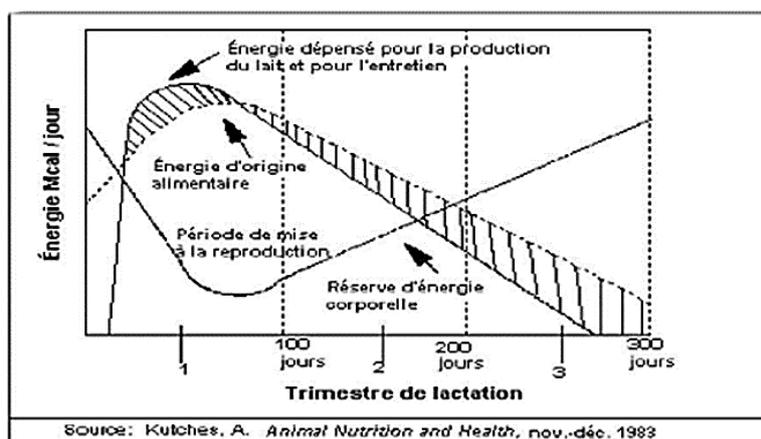


Figure 2 : Courbes énergétiques types chez la vache laitière en lactation (d'après [7])

Cette capacité d'ingestion remonte rapidement après le vêlage, de 1,5 à 2,5 kg par semaine pendant les trois premières semaines.

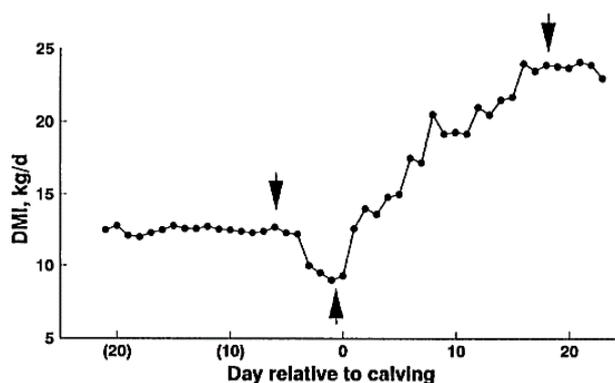


Figure 3 : Modifications de la capacité d'ingestion (DMI) autour du vêlage (d'après [6])

En parallèle de ce déficit énergétique, des modifications majeures de la calcémie en *peri partum* associées à un statut global d'immunodéficience sont également présentes. [7] Cette période du cycle physiologique de la vache laitière est donc essentielle dans la gestion d'un élevage, et sa maîtrise est un point clé dans la rentabilité d'un élevage laitier.

B. Particularités physiologiques en lien avec la période de transition

1. Les besoins de gestation et de lactation

En fin de gestation, les besoins associés à la masse placentaire et au fœtus augmentent de façon drastique selon l'âge gestationnel. Ainsi, le développement du fœtus demande, par jour :

- 0,82 Mcal d'énergie ;
- 117 g de protéines ;
- 10,3 g de calcium ;
- 5,4 g de phosphore ;
- 0,2 g de magnésium.

En parallèle, la formation du colostrum demande à la vache des efforts métaboliques conséquents, puisque pour 10 kg de colostrum le jour du vêlage, il faut :

- 11 Mcal d'énergie ;
- 140 g de protéines ;
- 23 g de calcium ;
- 9 g de phosphore ;
- 1 g de magnésium.

Ces éléments sont apportés par la ration, ou alors sont apportés à la glande mammaire depuis les organes de stockage du corps. C'est lorsque ces seuils ne sont pas atteints par l'apport de la ration et du stock de la vache que des maladies métaboliques se développent, comme la fièvre vitulaire (hypocalcémie avancée) ou la cétose subclinique.

Au final, les besoins en glucose par jour sont le résultat de la combinaison des besoins de base, des besoins pour la gestation et des besoins pour la lactation. A cette période, les besoins de base sont réduits à 1,57 mol/jour, contre 2,6 mol/j en milieu de lactation. Pour les besoins en glucose de gestation, ils sont estimés à 0,10 mol/kg de fœtus. Enfin, pour les besoins de lactation, 72 g de glucose sont nécessaires à la production d'1 kg de lait. [8]

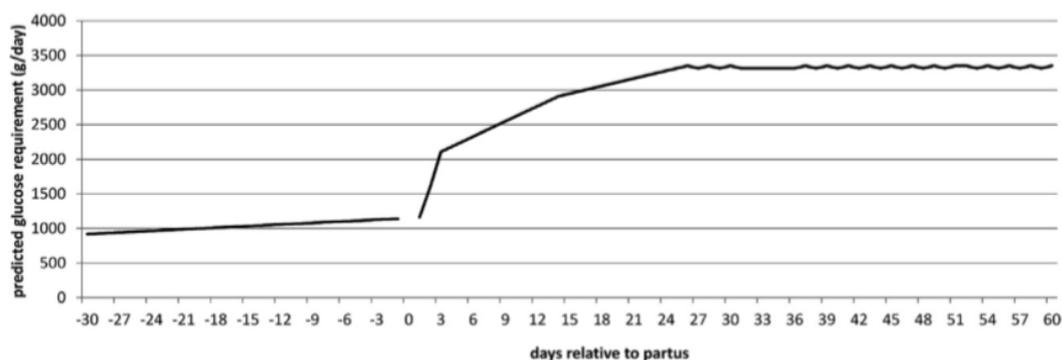


Figure 4 : Prédiction des besoins en glucose de 30 jours avant le vêlage jusqu'à 60 jours après le vêlage (d'après [8])

2. Modifications de la glande mammaire

Au tarissement, qui a lieu vers 7 mois de gestation, la glande mammaire s'involve par apoptose des cellules épithéliales sécrétoires, afin de préparer un nouveau cycle de lactation. Au cours de l'involution, des polynucléaires neutrophiles et des macrophages s'accumulent dans les sécrétions mammaires, et au cours de la première semaine, une protéine dérivée de la kératine se place dans le canal du trayon, et forme un bouchon qui protège la glande mammaire contre les infections. En parallèle, la concentration en lactoferrine dans les sécrétions mammaires augmente, molécule qui fixe le fer pour le rendre inutilisable par les bactéries.

Ces mécanismes sont mis en place pour lutter contre les infections intra-mammaires. Toutefois, des infections précoces (1^{ère} semaine de tarissement) ont parfois lieu, et résultent en une mammite subclinique ou clinique juste après le vêlage.

En effet, pendant la semaine avant et la semaine après le vêlage, la réponse immunitaire est affaiblie. Les neutrophiles produits pendant la première semaine de lactation ont une capacité limitée à ingérer et tuer les bactéries, de même que la capacité des lymphocytes à produire des anticorps est limitée en *peri partum*.

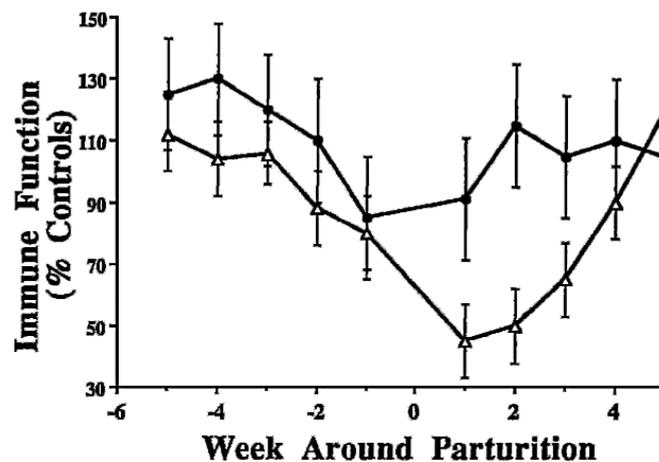


Figure 5 : Evolution de la fonction neutrophilique (Δ) et lymphocytaire (\bullet) dans les jours avant et après le vêlage (d'après [8])

Avec le retour de ces infections intra-mammaires du début de tarissement, la glande mammaire est également exposée à de nouvelles infections autour du vêlage, avec la diminution de la concentration en lactoferrine, avec la dégradation du bouchon de kératine (7-10j *pre partum*). De plus, comme la plupart des vaches sont en hypocalcémie à cette période, elles sont sujettes à des défauts de fermeture du sphincter.

Bilan : Autour du vêlage, le système immunitaire est affaibli et la mamelle est vulnérable aux infections intra-mammaires.

3. Modifications du rumen

Au cours du tarissement, les vaches laitières sont habituellement nourries avec une ration riche en fibres (ou *NDF* = neutral detergent fiber) et moins dense en énergie qu'au cours de la lactation. La physiologie du rumen doit ainsi s'adapter à ce changement d'alimentation.

Au sein de la population bactérienne du rumen, la part des bactéries productrices de lactate, possédant l' α -amylase (comme *Streptococcus bovis*), diminue avec la baisse de la proportion d'amidon fermentescible dans la ration. En conséquence, la population de bactéries exploitant les lactates pour les transformer en acétate, propionate ou en acides gras non estérifiés (notamment *Megasphaera elsedenii* et *Selenomonas ruminantium*) diminue également. Avec la ration plus riche en fourrages, la population de bactéries cellulolytiques augmente, ainsi que celle des bactéries productrices de méthane, ces dernières étant inefficaces pour la production d'énergie pour la vache.

La ration pauvre en énergie provoque également une réduction de la longueur des papilles ruminales et une diminution de la capacité à absorber les AGV par la muqueuse ruminale. Près de la moitié de la zone d'absorption des AGV peut être perdue au cours des 7 premières semaines de tarissement.

Bilan : Au tarissement, la population bactérienne du rumen voit ses proportions s'inverser, à cause de la modification de l'alimentation : augmentation de la proportion de bactéries cellulolytiques, diminution de la proportion de bactéries amylolytiques.

4. Physiologie de la caillette

Chez la vache non gestante, la caillette se situe en position ventrale de l'abdomen, proche de la ligne blanche, avec le pylore qui s'étend au côté droit de la vache, caudalement au feuillet. Avec la gestation, l'utérus qui grossit occupe de plus en plus de place, il glisse vers la partie caudale du rumen, ce qui réduit son volume d'un tiers en fin de gestation. Cette progression pousse également la caillette vers l'arrière et légèrement vers la gauche de la vache, tandis que le pylore poursuit sa progression vers le côté droit du rumen.

Au vêlage, l'utérus se rétracte à l'intérieur de la filière pelvienne, ce qui permet en temps normal à la caillette de retourner à sa place d'origine.

Bilan : Au cours de la gestation, la topographie abdominale est modifiée. En fin de gestation, la caillette est repoussée vers l'arrière et à gauche, avec le pylore qui reste à droite de la vache.

5. Demandes énergétiques et cétose subclinique

Au début de la lactation, la vache a besoin de beaucoup d'énergie pour les besoins d'entretien et de lactation. Comme l'énergie assimilée par la ration n'est pas suffisante, la vache doit mobiliser son tissu adipeux en tant que source d'énergie. Toutefois, il y a une limite à la quantité d'acides gras qui peuvent être totalement oxydés et utilisés en énergie. Lorsque celle-ci est atteinte, des triglycérides s'accumulent dans les hépatocytes, les empêchant de fonctionner correctement, et à partir de l'acétyl-coenzyme A, il y a formation d'acétoacétate et de β -hydroxybutyrate. La présence de ces éléments est diagnostique d'un état de cétose.

Bilan général : Au cours de la période de transition, la physiologie de la vache laitière est profondément modifiée. D'un point de vue anatomique, la présence du fœtus dans la cavité abdominale modifie la topographie de l'abdomen, en repoussant le rumen et la caillette, notamment. Avec la modification de la ration au tarissement, la physiologie du rumen est bouleversée, et notamment les proportions bactériennes de sa flore. La fin de gestation et l'entrée en lactation requièrent de nombreux constituants, notamment de l'énergie et du calcium, et c'est cette demande énorme qui est à l'origine de la fragilité métabolique de la vache laitière en période de transition.

II. Métabolisme énergétique au cours de la période de transition

A. Flux énergétique glucidique et lipidique

1. Généralités

Le glucose est un nutriment fondamental pour la vache laitière. [1] Il est essentiel pour la croissance du fœtus [9] : avec les lactates, il s'agit de la source d'énergie principale des tissus fœtaux et placentaires, mais aussi pour des fonctions vitales comme le fonctionnement correct du cerveau de la vache. Sa régulation est ainsi sous un contrôle homéostatique strict.

Par le biais de son alimentation, la vache ingère des glucides, qui sont fermentés par les bactéries du rumen en acides gras à courte chaîne. Ainsi, la majorité du glucose circulant doit être synthétisé par le foie, par le biais de la néoglucogenèse. Le glucose étant un composant essentiel du lactose, il apparaît ainsi que la quantité de glucose disponible est un facteur déterminant du volume de la production laitière. [1], [9] La production endogène de glucose n'excède que très rarement la quantité nécessaire à la production laitière. [10]

Aux alentours du vêlage, avec le début de la lactation, les besoins énergétiques explosent et il y a alors nécessité pour la vache de trouver des sources d'énergie alternatives pour maintenir le fonctionnement normal des tissus, l'essentiel du glucose étant consacré à la production laitière.

Avec la diminution de la disponibilité du glucose, la lipolyse est accélérée et relargue des acides gras non estérifiés dans le sang, qui circulent dans tout l'organisme. Il peut s'agir d'une source d'énergie directement utilisable pour certains tissus comme les muscles, mais ils peuvent aussi être utilisés pour la synthèse des corps lipidiques du lait par la glande mammaire. Ils peuvent également être captés par le foie (15 à 20% des AGNE circulants), où plusieurs devenir les attendent :

- sécrétion dans la bile (voie mineure chez les ruminants) ;
- oxydation totale pour fournir de l'énergie au foie, ou oxydation partielle pour la production de corps cétoniques (acétone, acide acétoacétique, β -hydroxybutyrate = BHB) ;
- (*estérification en triacylgérols (TAG) qui sont transportés vers les tissus adipeux en VLDL ou stockés dans le foie*)

Les corps cétoniques relargués par le foie agissent en tant que source d'énergie alternative pour les tissus comme le cœur ou le cerveau. Ainsi, une certaine concentration d'AGNE et BHB dans le sang est une adaptation normale à la balance énergétique négative, mais lorsqu'elle est trop élevée, des conséquences sur la production et la santé de la vache sont observées. Une action directe négative sur la fonction immunitaire est observée, ainsi qu'une diminution de l'appétit.

Lorsqu'il y a trop d'AGNE dans le foie, celui-ci n'est plus en mesure de les oxyder totalement, et ainsi une partie d'entre eux sont stockés dans le foie en TAG. Le foie des ruminants a une faible capacité à exporter ses TAG sous forme de VLDL, cette ré-estérification en TAG entraîne une surcharge graisseuse du foie (stéatose hépatique), voire une lipidose hépatique. Cette dernière affecte profondément le fonctionnement hépatique.

2. Libération des acides gras non estérifiés

La libération des acides gras non estérifiés passe par l'utilisation des lipides stockés au niveau du tissu adipeux sous forme de triglycérides. Ces triglycérides subissent une lipolyse pour obtenir les acides gras non estérifiés qui sont ensuite déversés dans le sang.

La lipolyse est généralement divisée en deux composantes : la lipolyse basale et la lipolyse « sur demande ». Chez la vache laitière, le taux de lipolyse basale est associé positivement à la taille des adipocytes, il augmente continuellement au cours de la lactation. Inversement, la lipolyse « sur demande » est régulée par des mécanismes hormonaux consécutifs aux besoins énergétiques. [11]

Quelle que soit la lipolyse, les triglycérides sont cassés au niveau des adipocytes par l'intermédiaire de trois lipases :

- l' « adipose triglyceride lipase » (ATGL) ;
- l' « hormone sensitive lipase » (HSL) ;
- la « monoglyceride lipase » (MGL).

La HSL et la MGL participent majoritairement au cours de la lipolyse « sur demande ».

a. L'adipose triglyceride lipase (ATGL)

L'ATGL agit spécifiquement sur les triglycérides. Elle est activée par la protéine CGI-58, qui est larguée dans le cytoplasme des adipocytes sous l'action de stimuli lipolytiques. Cette protéine interagit directement l'ATGL, et augmente son activité.

Chez la vache laitière en période de transition, l'expression du gène *PNPLA2* qui code pour l'ATGL est réduite pendant la dernière semaine de gestation et la première semaine de lactation, par rapport au reste de la période de tarissement et de lactation. De même, l'ATGL est moins présente pendant la période de transition. Le gène codant pour la protéine CGI-58 s'exprime également moins après vêlage, mais la protéine est présente en même quantité tout au long de la période de transition.

L'expression des gènes et la présence des protéines concernées au cours de la période de transition suggèrent ainsi le maintien de la lipolyse basale à un rythme constant, et donc que c'est la lipolyse « sur demande » qui est la principale source de production des acides gras non estérifiés.

b. L'hormone sensitive lipase (HSL)

Cette lipase est celle qui régule la lipolyse « sur demande ». L'HSL peut hydrolyser de nombreux lipides, dont les triacylglycérols, les diacylglycérols, les monoacylglycérols ou encore les esters de cholestérol.

Sous l'activation de la protéine kinase A (PKA), la HSL s'associe avec la FABP4 (*fatty acid binding protein 4*) pour former un complexe avec la gouttelette lipidique.

Le gène codant pour la HSL, le gène *LIPE*, s'exprime moins dans les trois premières semaines de lactation par rapport à la période de tarissement, mais le pool de HSL reste constant tout au long de la période de transition. Toutefois, le taux de phosphorylation, qui est réalisée par la PKA, de la HSL est augmenté dans les trois premières semaines *post partum*, taux qui est associé positivement à l'activité lipolytique de la HSL.

Cette phosphorylation est variable selon la localisation du tissu adipeux : elle est plus importante dans le tissu adipeux rétro-péritonéal par rapport au tissu adipeux sous-cutané.

Pour que la lipolyse soit permise, il faut, en plus de l'activation de l'ATGL et de la HSL, la phosphorylation de la PLIN1 (*lipid droplet associated protein perilipin 1*). Cette protéine protège la gouttelette lipidique de l'action lipolytique de la HSL. Elle est phosphorylée par la PKA afin de permettre l'interaction HSL/DAG. Cette phosphorylation est augmentée au cours des trois premières semaines post-partum.

c. La monoglycérade lipase (MGL)

La MGL agit uniquement sur les monoacylglycérols. Tout comme les gènes *PNPLA2* et *LIPE*, l'expression du gène *MGLI* qui code pour la MGL est réduite dans les trois premières semaines de lactation.

Chez les bovins, l'activité de cette lipase est mal connue et il est difficile de savoir si des changements pourraient affecter le taux de lipolyse, car la HSL est très active aussi sur les monoacylglycérols.

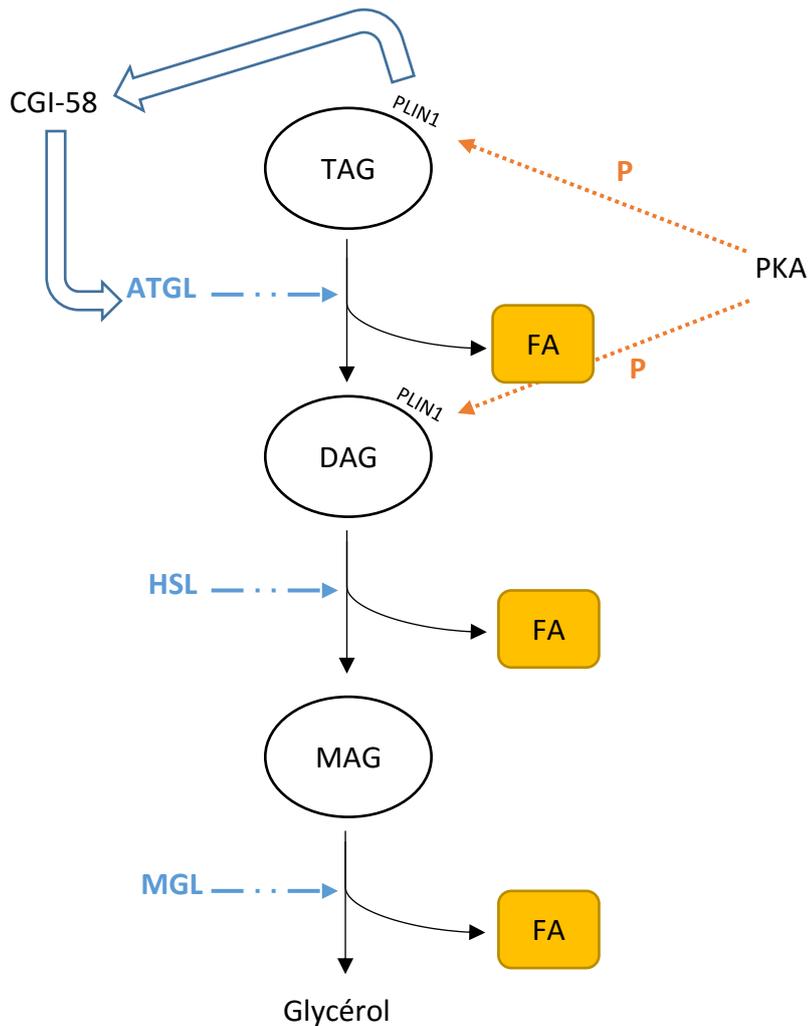


Figure 6 : Lipolyse des triacylglycérols et enzymes impliquées (d'après [11], [12])

Bilan : La lipolyse correspond aux mécanismes de mobilisation des réserves lipidiques. Par l'intervention de plusieurs hormones, elle permet l'obtention de trois acides gras par triglycéride, et ces acides gras sont ensuite déversés dans le torrent sanguin, afin d'être disponibles pour leur exploitation en tant que source énergétique.

3. Oxydation des acides gras non estérifiés

Le foie des ruminants constitue un site mineur de synthèse des acides gras, contrairement à ce qui est observé dans les autres espèces, d'où la nécessité d'importer ces acides gras avant de les métaboliser. [13]

Dans l'hépatocyte, deux protéines de liaison régulent la répartition des AGNE vers la voie de l'oxydation ou de l'estérification : il s'agit de la FABP (*Fatty Acid Binding Protein*) et de l'ACBP (*Acyl-Coenzyme A Binding Protein*). En cas de balance énergétique négative, c'est la voie de l'oxydation qui est favorisée, pour la production d'énergie. [13]

a. Transport vers les lieux de β -oxydation

Dans le cytoplasme des hépatocytes, les AGNE de plus de 12 atomes de carbone réagissent avec le coenzyme A pour donner un acyl-CoA, c'est-à-dire un acide gras estérifié à une molécule de CoA. Cet acyl-CoA est lié à l'ACBP : c'est la forme activée de l'acide gras, qui est oxydée dans les peroxysomes et les mitochondries.

La pénétration des acyl-CoA dans la mitochondrie dépend d'un processus de transport complexe lié à la carnitine, avec l'action coordonnée de deux carnitine acyl-transférases (CAT) et d'une carnitine acyl-carnitine translocase (CACT).

Les CAT peuvent être séparées en deux groupes : les CAT sensibles au malonyl-CoA, et les CAT insensibles au malonyl-CoA. Dans la première catégorie, on retrouve les CAT qui sont dans la membrane de l'organite, tandis que les CAT de la seconde catégorie sont dans la lumière de l'organite, ou faiblement associées à la membrane, côté interne. Les CAT sensibles sont regroupées sous le terme de CPT_o (carnitine palmylotransferase outer), indiquant qu'elles utilisent le palmitoyl-CoA et les autres acyl-CoA à chaîne moyenne ou longue comme substrats et que leur site catalytique est exposé côté externe des membranes dans lesquelles elles sont ancrées. Pour les CAT insensibles, on utilise les termes de CPT_i (membrane mitochondriale interne), CPT_p (peroxysome) ou CPT_m (réticulum endoplasmique).

La CPT_o de la mitochondrie (= CPT-I) et la CPT_i (= CPT-II) permettent la pénétration de l'acyl-CoA depuis le cytosol vers l'intérieur de la mitochondrie. L'activité de ces enzymes constitue ainsi l'étape limitante de l'oxydation mitochondriale.

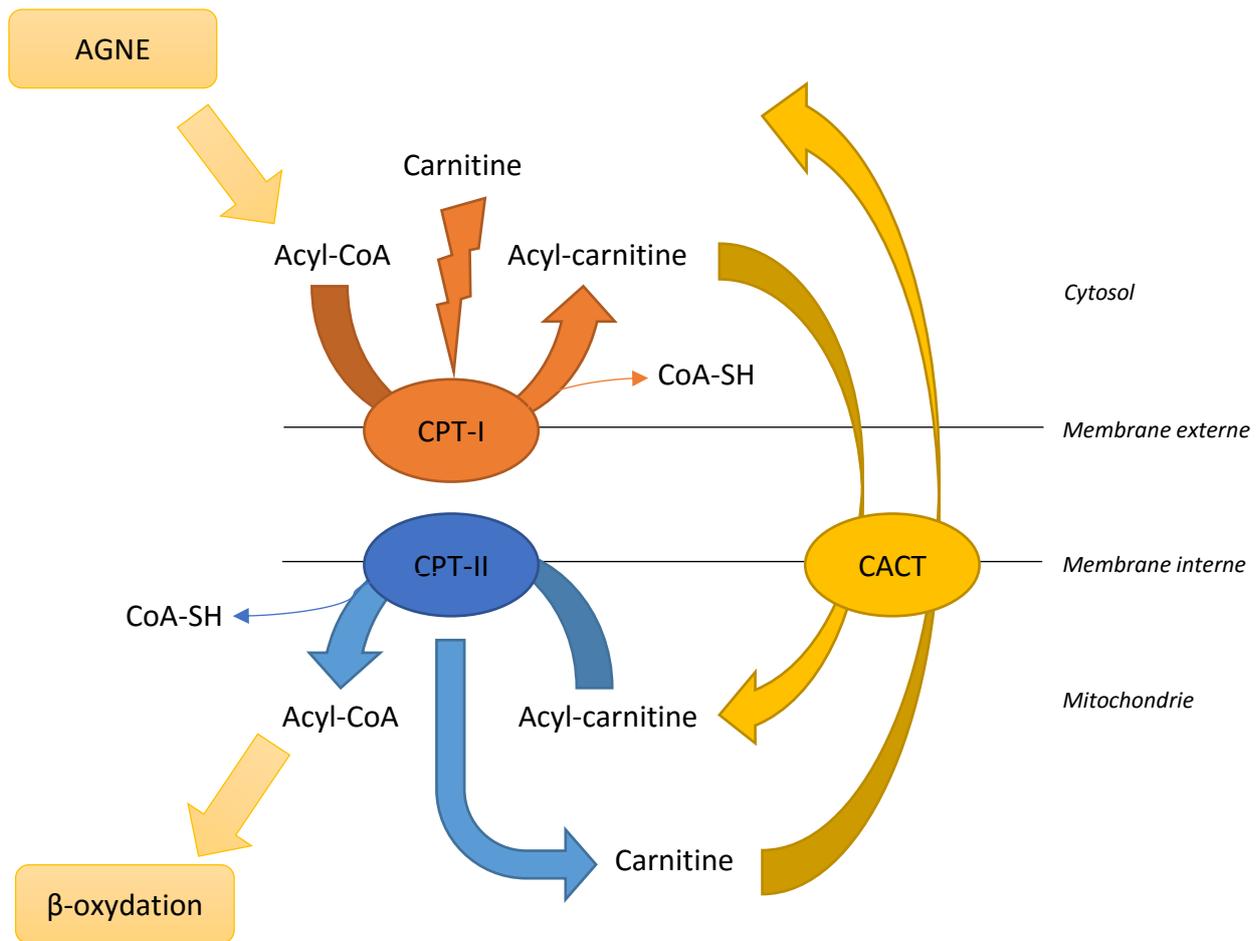


Figure 7 : Passage de la membrane mitochondriale des acyl-CoA

Cette étape est inhibée par le malonyl-CoA, qui est le premier intermédiaire formé lors de la synthèse d'acides gras. Par rapport aux autres espèces, la CPT-I hépatique bovine est très sensible au malonyl-CoA (8 à 10 fois plus que celle du rat par ex). La CPT-I peut également être inhibée par le méthylmalonyl-CoA, qui est un intermédiaire de la néoglucogenèse.

De plus, lorsque l'animal présente une inappétence secondaire à cet état, une aggravation de la situation est à craindre. En effet, la diminution de l'apport en propionate en foie, par diminution de l'ingestion, réduit la formation de méthylmalonyl-CoA au cours de la néoglucogenèse, d'où une augmentation de l'oxydation des acides gras : la cétogenèse s'en trouve d'autant plus augmentée.

Pour les acides gras de moins de 12 carbones, l'entrée dans la mitochondrie est indépendante du système de la carnitine, tout comme les AGV et les corps cétoniques. Ils sont activés par une acyl-CoA synthétase. Leur oxydation n'est donc pas contrôlée par les CAT.

Bilan : L'entrée des acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie constitue un point-clé de l'état de balance énergétique négative. Dans ce cas, la lipogenèse hépatique étant diminuée, l'oxydation hépatique des acides gras est favorisée, d'où la production accrue de corps cétoniques, d'autant plus favorisée par une inappétence secondaire.

b. β -oxydation mitochondriale et peroxysomale des acides gras

La β -oxydation permet, dans un état de balance énergétique négative, l'oxydation mitochondriale des acyl-CoA en acétyl-CoA. Ces derniers subissent soit une oxydation complète, via le cycle de Krebs, pour la production d'énergie, soit une oxydation partielle en corps cétoniques.

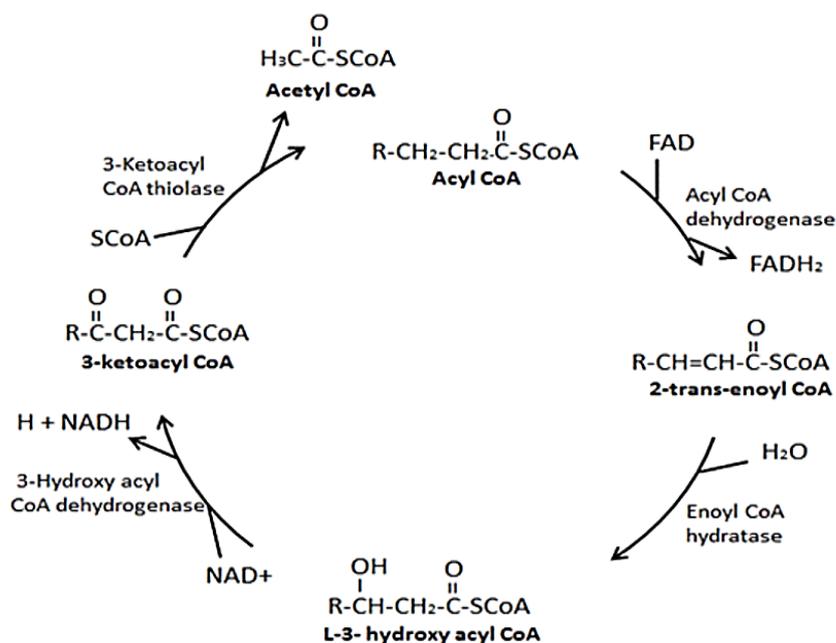


Figure 8 : Etapes-clé de la β -oxydation des acides gras

Au cours de cette oxydation, un mécanisme d'auto-régulation se met en place selon le ratio NADH/NAD⁺ : le NADH produit au cours d'une β -oxydation réalise un rétrocontrôle négatif sur cette réaction. Ainsi, pour que les β -oxydations des acides gras puissent continuer, il faut que le NADH intramitochondrial soit oxydé. Chez les ruminants, cette oxydation est maintenue par le couplage cétogénèse/néoglucogénèse.

En effet, en début de lactation, la néoglucogénèse est activée, à partir du propionate (si l'animal s'alimente encore), du lactate ou encore de l'alanine. Cela permet la production de pyruvate, qui est transformé en oxaloacétate dans la mitochondrie, puis en malate grâce à la malate déshydrogénase, avec consommation de NADH. C'est cette dernière réaction qui permet la poursuite de la β -oxydation par diminution du ratio NADH/NAD⁺.

De même, la cétogénèse génère de l'acétoacétate dans la mitochondrie, qui est ensuite transformé en β -hydroxybutyrate grâce à la HBDH cytosolique, avec consommation de NADH. Selon le même principe, cette production permet la poursuite de la β -oxydation. La β -oxydation des acides gras est inhibée par le propionyl-CoA, forme activée du propionate et premier intermédiaire de la néoglucogénèse.

Bilan : Dans la mitochondrie, la β -oxydation est une réaction entretenue par la néoglucogénèse et la cétogénèse. Avec le NADH en tant qu'intermédiaire, ces processus favorisent la poursuite de l'oxydation des acides gras qui arrivent en grand nombre dans le foie au cours de la balance énergétique négative.

Dans le peroxysome, la β -oxydation concerne essentiellement les acides gras à longue chaîne et est un mécanisme d'oxydation partielle : au final, les produits obtenus sont des acides gras à chaîne moyenne ou courte. Suite à celle-ci, le raccourcissement de la chaîne des acides gras leur permet de subir une β -oxydation mitochondriale, comme décrit auparavant, ou alors de participer à la synthèse de triacylglycérols dans le réticulum. Même si le rôle de la β -oxydation peroxysomale n'est pas clair, il s'agirait d'une stratégie du foie de réaction à l'afflux majeur d'AGNE lors de balance énergétique négative.

4. Néoglucogénèse

Une néoglucogénèse efficace est d'une importance majeure chez la vache laitière haute productrice. En effet, il s'agit de leur moyen principal de maintenir un apport suffisant en glucose pour la glande mammaire. [10]

Au niveau de cette étape de la mobilisation du glucose, trois points de contrôle de la néoglucogénèse sont à souligner :

- apport en substrat ;
- activité enzymatique ;
- rétrocontrôle par le produit final.

a. Disponibilité et répartition des précurseurs glucogéniques

Dans leur ordre d'importance en temps normal, les substrats de la néoglucogénèse sont le propionate (60-74%), le L-lactate (16-26%), l'alanine (3-5%), le valérate et l'isobutyrate (5-6%), le glycérol (0,5-3%) et les autres acides aminés (8-11%). [9], [14]

En tout début de lactation, la vache laitière fait face à un sévère manque de précurseurs glucogéniques. Elle peut bénéficier de l'apport en précurseurs exogènes par l'augmentation de son alimentation en quantité, par un taux ruminal de fermentation propionique augmenté ou par un approvisionnement direct dans la ration d'additifs à potentiel glucogénique (1,2-propanediol, glycérol).

Après le vêlage, l'utilisation mammaire du glucose pour la synthèse de lactose et de NADPH est augmentée de manière exceptionnelle, et cela ne peut pas être compensé en totalité par l'augmentation de la prise alimentaire.

Le flux sortant de glucose hépatique est multiplié par deux entre la fin de la gestation et les deux semaines *post partum*. Au cours de cette période, la vache présente des concentrations plasmatiques en glucose et en insuline diminuées, de même pour la plupart des acides aminés et une augmentation de la concentration plasmatique en glucagon. De même, la mobilisation des protéines corporelles est directement liée à la synthèse des protéines du lait et n'est pas liée au maintien de la glycémie. [14]

Ainsi, les vaches en début de lactation augmentent la proportion d'utilisation du L-lactate, du glycérol et de l'alanine (pas les autres acides aminés) dans leur utilisation pour la néoglucogénèse hépatique. En parallèle, la quantité relative de propionate utilisée est

diminuée, tandis que la quantité absolue augmente en postpartum immédiat avec l'augmentation du flux sortant de glucose.

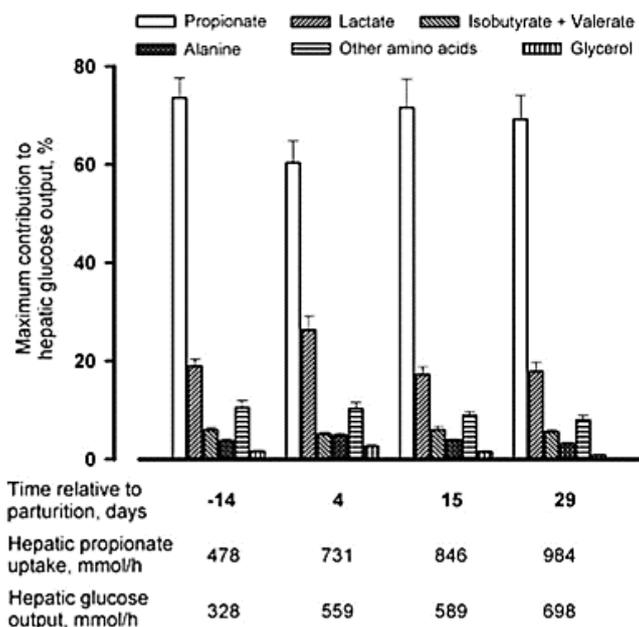


Figure 9 : Contribution maximale des substrats au relargage hépatique du glucose chez les vaches au cours de la période de transition (d'après [10])

L'apport exogène de glucose n'a pas d'influence sur la mobilisation hépatique des acides aminés en *post partum*, mais il diminue le captage hépatique lié au glucose du lactate. Ainsi, chez la vache laitière, la réponse métabolique primaire à un état de manque de glucose est un relargage accru de carbone glucogénique depuis les tissus périphériques, notamment le retour des C3 depuis le cycle pentose phosphate de la glande mammaire. De même, le lactate peut être relâché depuis les muscles squelettiques jusqu'au foie.

Bilan : Au cours de la période de transition, les précurseurs glucogéniques varient en proportion, mais l'objectif de l'organisme est le même : mobilisation de tous les précurseurs pour la production hépatique de glucose, nécessaire pour la gestation puis la lactation.

b. Contrôle de l'entrée des précurseurs dans la néoglucogénèse

L'oxaloacétate mitochondrial constitue un élément commun à la participation des différents précurseurs à la néoglucogénèse. En effet, le propionate est transformé par différentes enzymes (PCoAC, MCM) en oxaloacétate, tandis que le lactate et la majorité des acides aminés glucogéniques sont d'abord transformés en pyruvate dans le cytosol avant d'être converti en oxaloacétate par la PC. Par la suite, l'oxaloacétate est métabolisé par la PEPCK en phosphoénolpyruvate, puis en glucose.

La PEPCK est une enzyme active dans le cytosol (PEPCK-C = PCK1) et dans la mitochondrie (PEPCK-M = PCK2), ce qui constitue un point de régulation de la participation à la néoglucogénèse. Ainsi, la PEPCK-C est utilisée dans le cadre de l'utilisation des acides

aminés, la PEPCK-M pour les lactates. Au final, la participation de chaque précurseur à la néoglucogénèse est régulée par les enzymes suivantes :

- lactate : PC, PEPCK-M ;
- acides aminés : PC, PEPCK-C ;
- propionate : PCoAC, MCM, PEPCK-C.

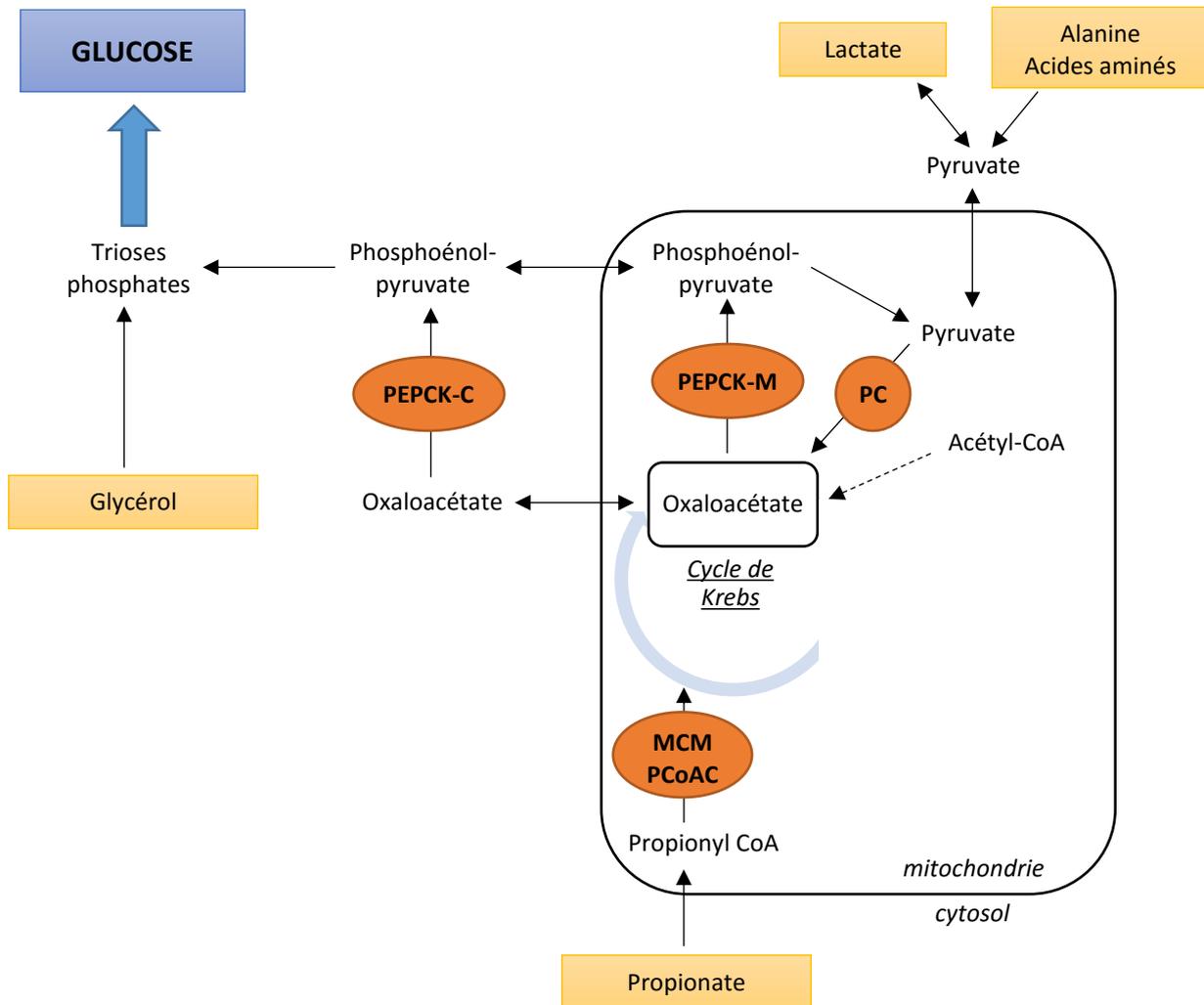


Figure 10 : Points de contrôle de l'entrée des précurseurs glucogéniques dans la néoglucogénèse (d'après [11], [17])

La MCM est une enzyme vitamine B12-dépendante, il s'agit d'un point de contrôle de la néoglucogénèse que l'on peut atteindre en prophylaxie (supplémentation en *peri partum* en vitamine B12) ou en traitement (supplémentation en *post partum*).

Durant les périodes de restriction alimentaire et de mobilisation du tissu adipeux, la capacité du cycle de Krebs à oxyder complètement les acétyl-CoA peut être dépassée et ne dépend que de la disponibilité d'oxaloacétate. Ainsi, celle-ci dépend du maintien d'un ratio à 1 oxaloacétate pour 1 acétyl-CoA dans la mitochondrie. La diminution de la disponibilité en oxaloacétate (ratio < 1) diminue ainsi la capacité globale du cycle de Krebs à oxyder les acétyl-CoA. Inversement, lors d'apport excessif en acétyl-CoA (β -oxydation importante) : la capacité

oxydative du cycle de Krebs est alors empêchée, et l'acétyl-CoA généré par la β -oxydation est engagé dans la cétogenèse ou l'estérification en TAG (stockage). [15]

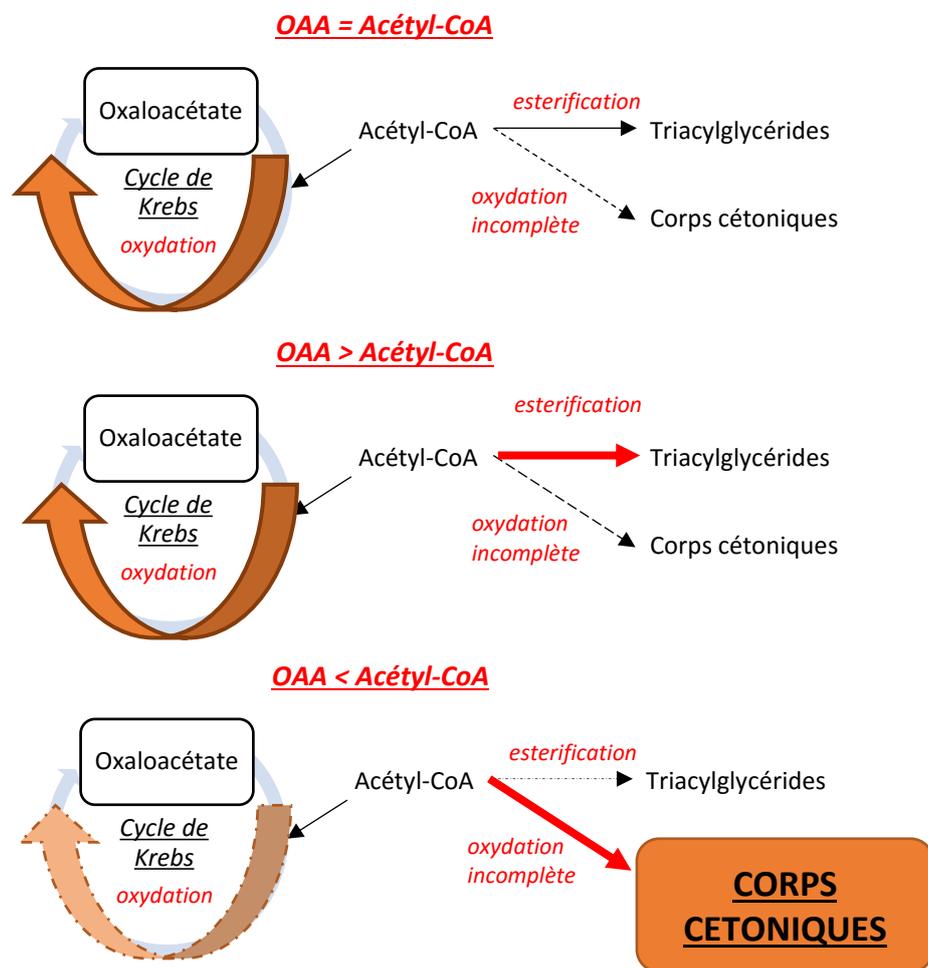


Figure 11 : Modification du rapport oxaloacétate/acétyl-CoA et métabolisme de l'acétyl-CoA (d'après [17])

Selon le statut de lactation et de gestation de l'animal, on observe des modifications dans la régulation de l'expression des gènes de ces enzymes, et notamment des PEPCK. Le promoteur de ce gène est ainsi activé par le propionate, qui permet le contrôle de la néoglucogenèse hépatique associée aux produits de la fermentation ruminale.

De même, au cours de la lactation, l'expression de l'ARNm de la PEPCK est d'autant augmentée que la prise alimentaire augmente chez la vache laitière, contrairement à ce qui est observé chez les monogastriques. La restriction alimentaire ne joue pas sur la quantité d'ARNm de PEPCK ni sur leur activité contraste avec les données obtenues chez les monogastriques : ainsi, la restriction alimentaire mène à une induction transcriptionnelle de l'activité de la PEPCK-C.

Contrairement à la PEPCK, la quantité et l'activité de la PC est augmentée à l'approche du vêlage, probablement liée à la réduction du ratio insuline/glucagon. De même, la quantité de PC (mais pas la PEPCK) est augmentée lors de restriction alimentaire.

Au final chez la vache, l'expression de la PC joue un rôle majeur dans l'entrée des précurseurs endogènes dans la néoglucogenèse, notamment lorsque la prise alimentaire est réduite au cours de la période de transition. A l'inverse, l'expression de la PEPCK-C joue un rôle majeur de régulation lorsque la prise alimentaire n'est pas sous contrainte.

En absence de suffisamment de précurseurs glucogéniques, une régulation positive de l'activité de la PEPCK peut drainer tout l'OAA du cycle de Krebs (= TCA cycle). Ainsi, en conséquence, les acétyl-CoA ne pouvant pas participer au cycle de Krebs sont oxydés partiellement en corps cétoniques. A l'inverse, la hausse d'activité de la PC lors de périodes de balance énergétique négative favorise la synthèse d'OAA à base de pyruvate, pour ensuite entrer dans le cycle de Krebs et maintenir le flux de glucose hépatique et minimiser la céto-genèse.

Bilan : La néoglucogenèse fait intervenir un ensemble de mécanismes hormonaux dont l'unique objectif est la production de glucose. Elle est ainsi favorisée au cours de la période de transition, par augmentation de la quantité et de l'activité des enzymes-clé de la néoglucogenèse : PC et PEPCK notamment.

c. Le rôle du statut en glucose dans la néoglucogenèse

Les ruminants diffèrent des monogastriques par l'absence de glucokinase hépatique. Cette enzyme est nécessaire pour capter l'excès de glucose sanguin et pour l'accumuler dans les hépatocytes en tant que glucose-6-phosphate, pour son utilisation dans la glycolyse, la glycologénogénèse et d'autres synthèses. Cette absence est ainsi à l'origine d'une glycolyse hépatique faible, et l'essentiel du G6P intracellulaire provient de la néoglucogenèse. Chez la vache adulte, la G6Pase est très active : il s'agit de l'enzyme nécessaire au relargage du glucose depuis les hépatocytes. Au final, le foie des ruminants est un organe toujours marqué la libération nette de glucose.

5. Céto-genèse

La céto-genèse correspond à la synthèse des corps cétoniques dans le métabolisme des Mammifères. Lorsque la capacité d'oxydation du cycle de Krebs est dépassée, l'acétyl-CoA peut être utilisé pour la biosynthèse des corps cétoniques, avec pour intermédiaires l'acétoacétyl-CoA et l'HMG-CoA (figure 12). [16]

Ces corps cétoniques constituent un important vecteur de transport d'énergie depuis le foie vers les tissus extra-hépatiques, notamment quand le niveau en glucose est bas. Ils ont un rôle de substrat remplaçant le glucose dans de nombreux tissus, notamment le système immunitaire, mais aussi un rôle de signal pour la régulation du métabolisme énergétique.

Les corps cétoniques inhibent la dégradation des protéines et de ce fait la néoglucogénèse ainsi que l'utilisation globale du glucose. De même, ils inhibent la lipolyse et fonctionnent en tant que système régulateur en remplaçant l'insuline lorsque son activité est basse.

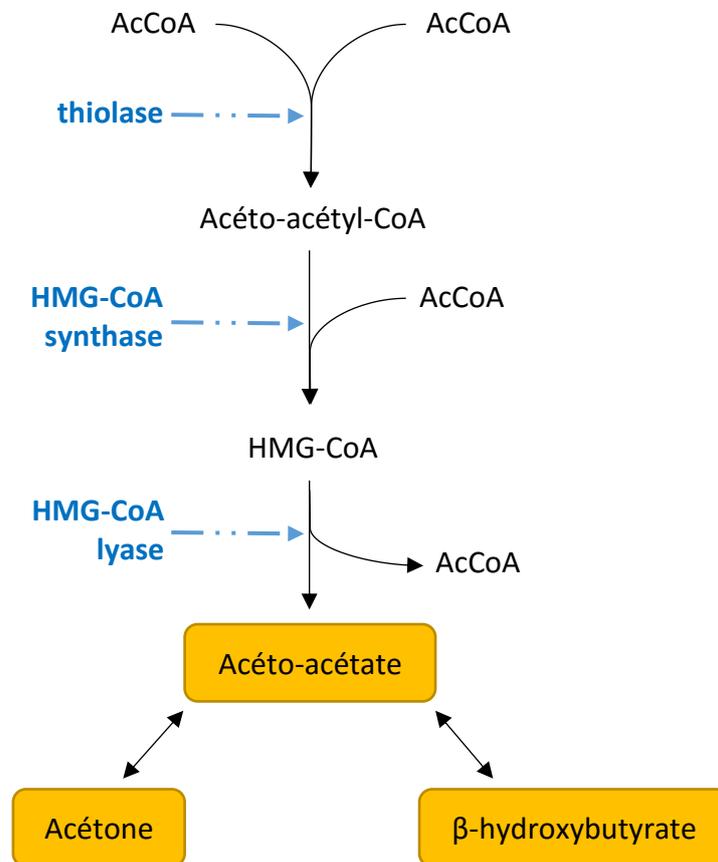


Figure 12 : Mécanismes menant à la production des corps cétoniques

TOXICITE BHB

Bilan : Lorsque le cycle de Krebs est dépassé et ne peut plus oxyder la totalité des acétylCoA, ces derniers ne sont oxydés que partiellement en suivant la cétogenèse. Acéto-acétate, acétone et β -hydroxybutyrate sont obtenus et utilisés comme source d'énergie secondaire par l'organisme.

B. Mécanismes hormonaux de régulation du métabolisme

1. L'insuline

En temps normal, l'insuline a pour rôle de favoriser le stockage du glucose et de limiter sa libération depuis sa forme de stockage, dans les tissus dits « insuline-sensibles ». Le tableau suivant correspond à un résumé global des fonctions de l'insuline, en temps normal, sur ces tissus : [8]

Tableau 1 : Effets de l'insuline sur différents mécanismes métaboliques dans les tissus insulino-sensibles (d'après [9])

Tissu	Processus métabolique	Effet de l'insuline
Foie	Glycogénèse	Stimulation [17]
	Cétogenèse	Inhibition [17]
	Synthèse des triglycérides	Stimulation [18]
	Néoglucogénèse	Inhibition [17]
	Glycogénolyse	Inhibition [17]
	Glycolyse	Stimulation [19]
	Synthèse protéique	Stimulation
	Dégradation protéique	Inhibition
Muscles squelettiques	Entrée du glucose	Stimulation [17]
	Utilisation des corps cétoniques	Stimulation [17]
	Synthèse protéique	Stimulation [17]
	Dégradation protéique	Inhibition [17]
	Glycolyse	Stimulation [19]
	Glycogénolyse	Inhibition [19]
	Glycogénèse	Stimulation [19]
Tissu adipeux	Lipolyse	Inhibition [17]
	Lipogénèse	Stimulation [17]
	Captation du glucose	Stimulation [17]

Globalement, l'insuline est reconnue pour son rôle de stimulation de la prolifération cellulaire et de leur différenciation. Au niveau de l'ovaire, elle stimule la synthèse des stéroïdes et la prolifération des cellules de la granulosa, et accélère la croissance folliculaire.

A l'échelle de l'organisme, la vache laitière est en statut d'insulino-résistance en fin de gestation et en début de lactation. Ces adaptations sont nécessaires pour assurer un apport suffisant de glucose à l'utérus gravide dans un premier temps, puis à la glande mammaire. [17]

a. Action sur le tissu adipeux

La présence d'AGNE dans le sang participe au statut d'insulino-résistance qui s'installe au niveau du tissu adipeux, au cours de la période de transition. Cette insulino-résistance pendant la gestation et lors de la lactation a été prouvée chez le mouton, et chez la vache laitière. [ref]

L'insuline stimule la lipogénèse en activant notamment la lipoprotéine lipase (LPL). Cette enzyme permet la récupération des AGNE depuis les triacylglycérols circulants au sein des lipoprotéines. Ces AGNE sont ensuite récupérés par l'adipocytes et ré-estérifiés en triacylglycérols. En parallèle, l'insuline inhibe la lipolyse, dans l'adipocyte, en diminuant la quantité d'AMPC, ce qui diminue l'activité de la protéine kinase A et de l'hormone sensitive-lipase (HSL) (figure 13). [19]

En absence d'insuline, la lipolyse au sein de l'adipocyte est ainsi favorisée par rapport à la lipogénèse. Ceci entraîne la libération d'AGNE dans la circulation générale. Ces derniers sont acheminés jusqu'au foie et aux autres organes par l'albumine.

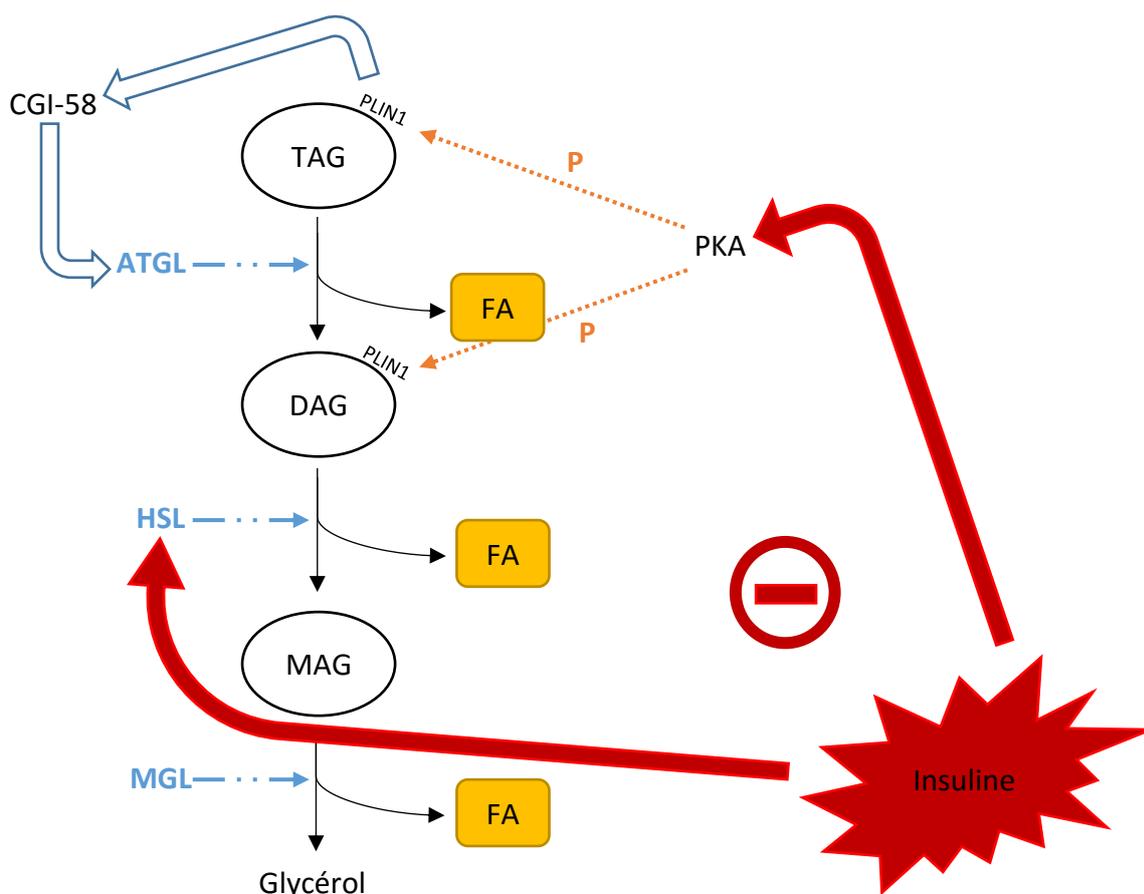


Figure 13 : Action de l'insuline sur la lipolyse (d'après [21])

L'insuline se fixe à son récepteur et active son extrémité tyrosine kinase, ce qui provoque la phosphorylation des IRS1 et IRS2 (*insulin receptor substrates*). Par la suite, on observe l'activation de plusieurs enzymes dont la protéine kinase B (AKT), dont le rôle est l'inhibition de la PKA et donc de la phosphorylation de la PLIN1, d'où en résulte une inhibition forte de la lipolyse. Chez la vache laitière, la diminution de la concentration en insuline et de la phosphorylation d'AKT dans le foie et le tissu adipeux stimule la néoglucogenèse et la lipolyse, pendant la période de transition. [11]

b. Action sur le foie

Dans le foie, deux mécanismes permettent la libération de glucose : la néoglucogenèse et la glycogénolyse. Quantitativement, c'est la néoglucogenèse qui est prédominante car les réserves en glycogène dans le foie, chez la vache laitière, sont considérablement limitées, et rapidement épuisées lors des périodes de nécessité importante en glucose. [8]

L'insuline entraîne une diminution de l'efficacité de la néoglucogenèse, et quantitativement, les exports en glucose dans le sang s'en trouvent limités. En effet, l'insuline inhibe directement les enzymes clés de la néoglucogenèse (pyruvate carboxylase, phosphoénolpyruvate carboxykinase, glucose-6-phosphatase) ; elle diminue également la disponibilité des précurseurs glucogéniques en favorisant la synthèse protéique.

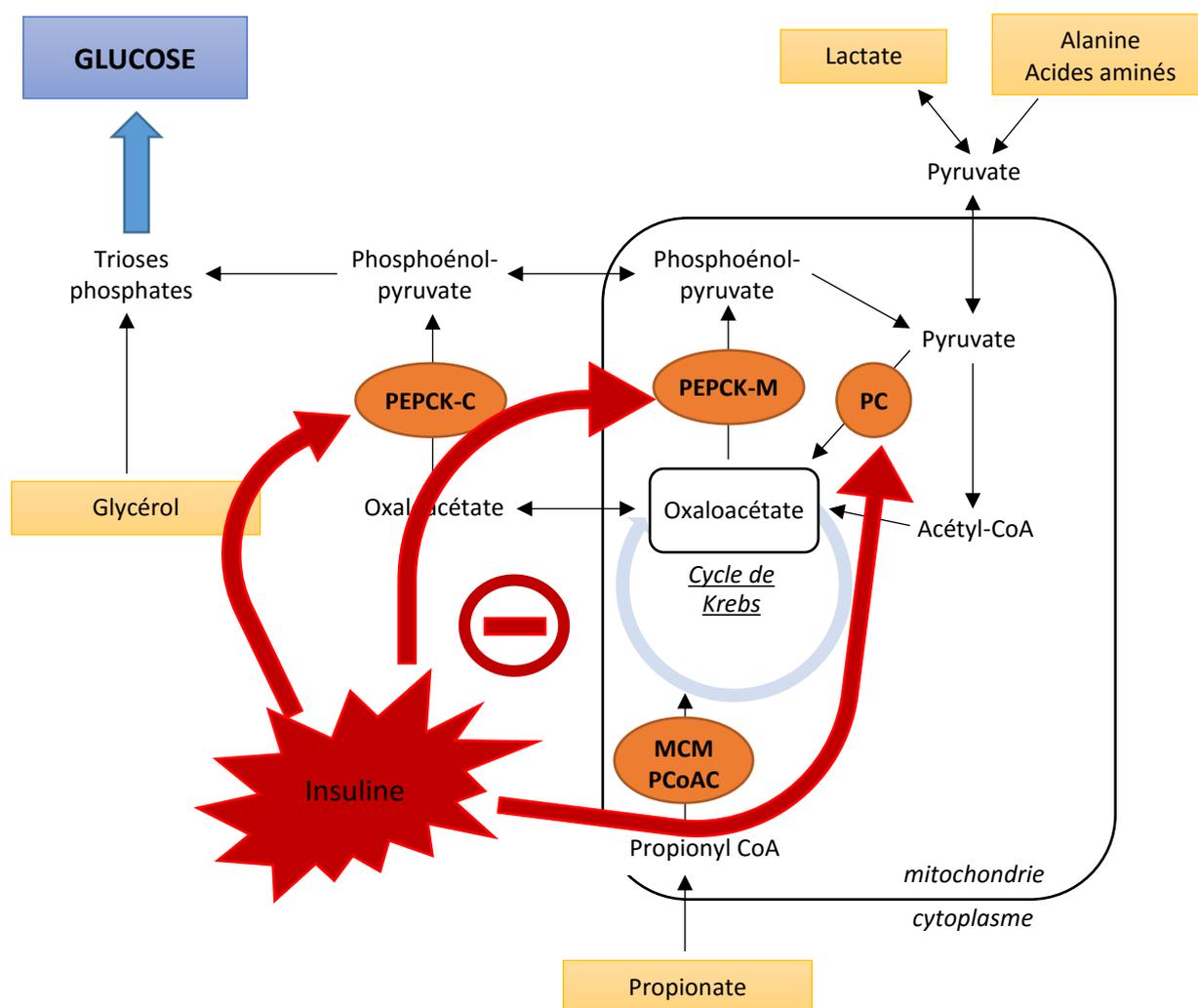


Figure 14 : Action de l'insuline sur la néoglucogenèse (d'après [21])

Tout en inhibant la néoglucogenèse, l'insuline augmente la disponibilité du propionate, alors utilisé comme substrat, par ses effets sur le métabolisme protéique, glucidique et lipidique (diminution de la quantité d'acides aminés circulants, des lactates, du glycérol).

Dans le cadre de l'état de la balance énergétique négative chez la vache laitière en *post partum*, l'inaction de l'insuline favorise la diminution la lipogenèse hépatique, comme vu précédemment, d'où la diminution de la disponibilité de malonyl-CoA. Comme le malonyl-CoA empêche l'entrée des acyl-CoA dans la mitochondrie par inhibition de la CPT-I, son absence favorise l'entrée des acyl-CoA dans la mitochondrie pour alimenter la β -oxydation. Cette entrée facilitée est à l'origine d'une augmentation de l'utilisation oxydative des acides gras dans le foie, conduisant à une production excessive de corps cétoniques. De plus, l'insuline inhibe directement l'expression de CPT-I, son absence favorise donc d'autant plus la pénétration des acyl-CoA dans la mitochondrie. [13], [19]

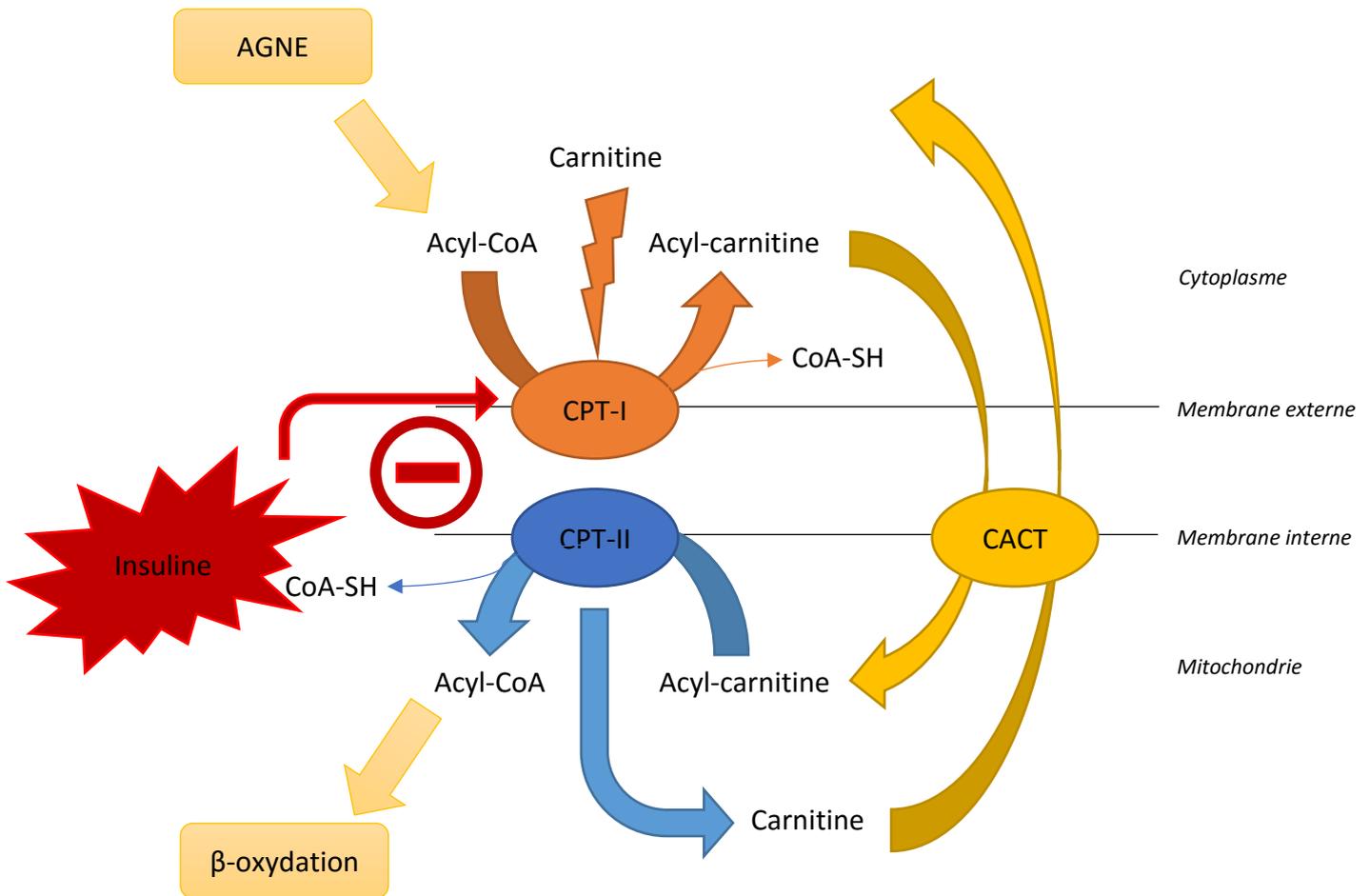


Figure 15 : Action de l'insuline sur la pénétration de l'acyl-CoA dans la mitochondrie (d'après [21])

c. Action sur les muscles squelettiques

L'insuline modifie le métabolisme protéique en stimulant la synthèse des protéines et en inhibant leur dégradation, aussi bien dans les muscles squelettiques que dans les autres organes.

Le début de lactation est marqué par des niveaux d'insuline bas. Le défaut d'insuline est à l'origine d'une diminution de la synthèse protéique dans la peau et les muscles notamment, et d'une diminution de l'inhibition de la dégradation protéique.

Au final, le flux d'acides aminés vers la glande mammaire est augmenté pour la production du lait, ainsi que celui orienté vers le foie pour la néoglucogenèse hépatique.

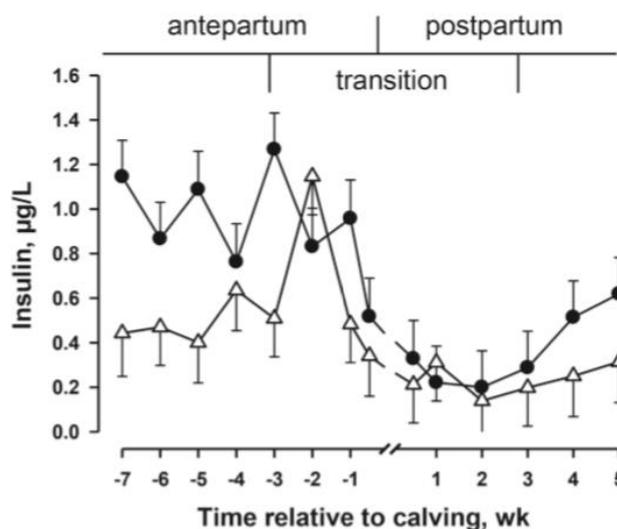


Figure 16 : Evolution de la concentration en insuline autour de la période du vêlage, pour des vaches avec un foie peu riche en graisses (triangle blanc) et un foie « gras » (rond noir) (d'après [20])

Comme l'illustre la figure 16, l'insuline en période *pre partum* est plus élevée qu'après le vêlage, que ce soit chez les vaches grasses ou maigres. En *post partum* immédiat, en plus du statut d'insulino-résistance, les concentrations circulantes en insuline sont abaissées, renforçant l'action métabolique précitée.

Bilan : En période de transition, la diminution d'insuline et le statut de l'insulino-résistance favorise la mobilisation des réserves lipidiques, acquises pendant la fin de lactation et le tarissement. Cette activité est d'autant plus renforcée que les besoins en glucose sont accrus pour assurer la lactation.

2. Les adipokines

Les adipokines sont des protéines produites par les composants cellulaires du tissu adipeux : adipocytes, cellules du stroma vasculaire. S'il en existe une grande diversité (> 300), l'importance biologique de peu d'entre elles ont été étudiées chez la vache laitière. Parmi celles qui ont été étudiées, on peut citer l'angiopoietine-like 4, l'adiponectine, la leptine, la résistine, la retinol binding protein 4. L'adiponectine et la leptine sont quasiment exclusivement sécrétées par le tissu adipeux, tandis que les autres sont également produites par le foie. [11]

La modification de sécrétion des adipokines au cours de la période de transition potentialise la production de la vache laitière, en redirigeant le glucose vers la mamelle, en augmentant le flux d'AGNE vers le foie et en modulant la prise énergétique.

a. L'adiponectine

L'adiponectine est sécrétée notamment par les adipocytes, mais aussi par le muscle cardiaque et par les muscles squelettiques. Elle augmente la sensibilité à l'insuline et la lipogénèse dans le tissu adipeux, et l'oxydation des acides gras dans les myocytes et les

hépatocytes. Elle agit en se fixant sur ses récepteurs *adipoR1* et *adipoR2*, qui sont exprimés dans le foie, le tissu adipeux et les muscles squelettiques.

Chez la vache laitière, la concentration plasmatique de l'adiponectine n'est pas modifiée par le stade de lactation. Elle atteint son minimum juste après le vêlage, puis augmente autour de 40 à 70 jours *post partum*. L'expression des gènes encodant les récepteurs à l'adiponectine est également diminuée pendant les trois premières semaines après le vêlage, puis augmente progressivement jusqu'à son pic à 100 jours *post partum*.

Chez les vaches présentant un épisode d'hypercétonémie, la concentration en adiponectine diminue d'autant plus au cours du post-partum, comme le montre la figure 17.

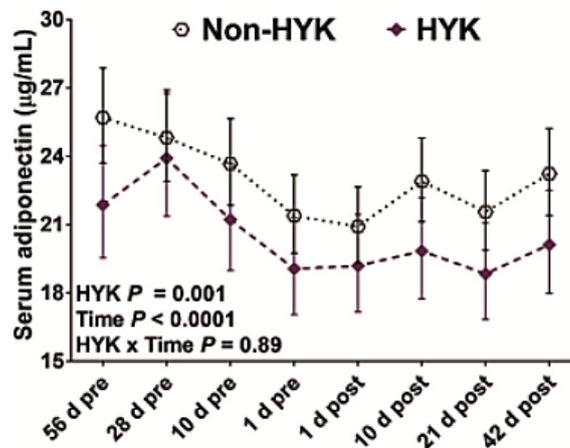


Figure 17 : Concentration plasmatique en adiponectine au cours de la période péri-partum, sur des vaches laitières présentant (HYK) ou non (non-HYK) un épisode d'hypercétonémie (d'après [21])

L'adiponectine stimule la phosphorylation, et donc l'activation de la protéine kinase activée par l'AMP (= AMPK) au niveau des muscles squelettiques, du foie et des adipocytes. Par l'intermédiaire de facteurs de transcription comme le PPAR α , l'expression de certains gènes est ainsi favorisée, et notamment ceux codant la CPT-I et la CPT-II, ou encore le L-FABP, favorisant ainsi l'oxydation des lipides. Par son effet sur l'activation d'autres facteurs de transcription comme SREBP-1c ou ChREBP, l'absence d'adiponectine inhibe la synthèse lipidique au niveau du foie. [22]

L'adiponectine semble jouer un rôle lipolytique et anti-lipogénétique, et son action ne dépend pas d'autres facteurs métaboliques et hormonaux qui varient au cours de la période de transition chez la vache laitière. [23]

L'adiponectine possède un rôle autocrine, paracrine et endocrine au cours de la période de transition chez la vache laitière et permet l'adaptation du tissu adipeux à la situation de déficit énergétique.

b. La leptine

La leptine est sécrétée par les adipocytes (ainsi que par les myocytes et les cellules épithéliales de la glande mammaire, de la muqueuse gastrique). Le gène *OB*, encodant la leptine, est exprimé de manière ubiquitaire, et comme l'adiponectine ; l'hormone agit comme un modulateur autocrine, paracrine et endocrine, afin de moduler la prise alimentaire et l'assimilation d'énergie.

Il s'agit d'une adipokine anorexigène, elle réduit la lipogenèse et augmente la lipolyse et l'oxydation des acides gras. Chez la vache laitière, la concentration plasmatique en leptine est maximale durant le tarissement, puis diminue dans la première semaine après vêlage. (figure 18).

L'état d'hypercétonémie n'intervient que peu sur l'évolution de la concentration plasmatique en leptine.

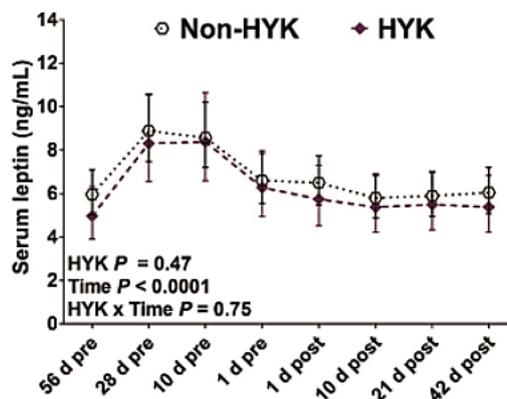


Figure 18 : Concentration plasmatique en leptine au cours de la période péri-partum, sur des vaches laitières présentant (HYK) ou non (non-HYK) un épisode d'hypercétonémie (d'après [21])

A l'inverse de l'adiponectine, la leptine active l'AMPK, favorisant donc la lipolyse au dépend de la lipogenèse. L'activation de ce mécanisme lié à la leptine pourrait être associée à une augmentation de la conversion T4-T3 hépatique. [24]

c. La résistine

Cette adipokine est sécrétée par les adipocytes et les macrophages. Chez la vache laitière en période de transition, la concentration plasmatique en résistine atteint son minimum dans la semaine après le vêlage, et retourne à son niveau *pre partum* après 6 semaines de lactation. La transcription et la dynamique de sécrétion de la résistine est maximale pendant la première semaine de lactation.

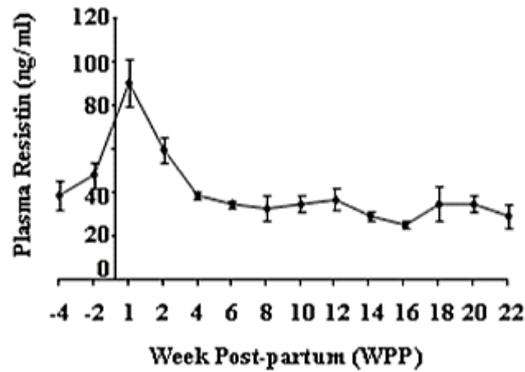


Figure 19 : Concentration plasmatique en résistine en fin de gestation et début de lactation (d'après [25])

La présence de résistine est associée positivement avec la concentration plasmatique en AGNE et négativement avec la production laitière.

La résistine est associée à un taux de lipolyse augmenté, avec une transcription d'ATGL et de HSL augmentée.

d. La RBP4

La RBP4 est une protéine de transport, sécrétée par les adipocytes et les hépatocytes, assurant le transport du rétinol. Comme la résistine, la RBP4 altère l'absorption du glucose par les adipocytes et les hépatocytes en supprimant le rôle de signal de l'insuline.

Lorsque l'expression de la RBP4 est augmentée, l'adipogenèse est inhibée ce qui altère la capacité de stockage des acides gras du tissu adipeux pendant les périodes à haut taux de lipolyse.

Chez la vache laitière, la concentration plasmatique en RBP4 diminue brutalement après le vêlage et retrouve son niveau *pre partum* au cours de la deuxième semaine de lactation.

Bilan : Le rôle global des adipokines, parmi lesquelles les plus reconnues sont l'adiponectine, la leptine, la résistine ou la RBP4, correspond à l'orientation du métabolisme du tissu adipeux vers la lipolyse, au détriment de la lipogenèse. Leur présence et leur activité accrues pendant la période de transition favoriseraient d'autant plus la mobilisation des réserves adipeuses.

3. Les catécholamines

Les catécholamines (noradrénaline et adrénaline) se fixent sur des récepteurs β -adrénergiques qui sont sur la surface des adipocytes. Cette fixation active l'adénylcyclase, qui convertit l'ATP en AMPc. L'accumulation d'AMPc induit l'activation de la PKA, qui phosphoryle la PLIN1 et qui initie la lipolyse. [11]

Trois types de récepteurs β -adrénergiques existent : β_1 , β_2 et β_3 . Chez la vache laitière, les gènes codant pour ces trois récepteurs sont présents dans la mamelle, mais aussi dans le tissu adipeux sous-cutané. Seuls les récepteurs β_1 et β_2 ont un rôle lipolytique dans le tissu adipeux des vaches, et leur stimulation est associée à une augmentation des acides gras plasmatiques.

Comme pour les enzymes lipolytiques, la transcription du gène B2AR codant pour le récepteur β_2 est diminuée juste après le vêlage, et augmente à nouveau après le pic de lactation. Globalement, l'activité des récepteurs β en réponse à un stimulus adrénérurgique est augmentée pendant au moins le premier mois de lactation, et la réponse lipolytique en réponse à l'adrénaline est maximale à un mois *post partum*, et reste élevée pendant les 6 premiers mois de lactation, par rapport à la réponse à 1 mois *pre partum*. De même, la réponse à la noradrénaline est élevée pendant la lactation par rapport au tarissement.

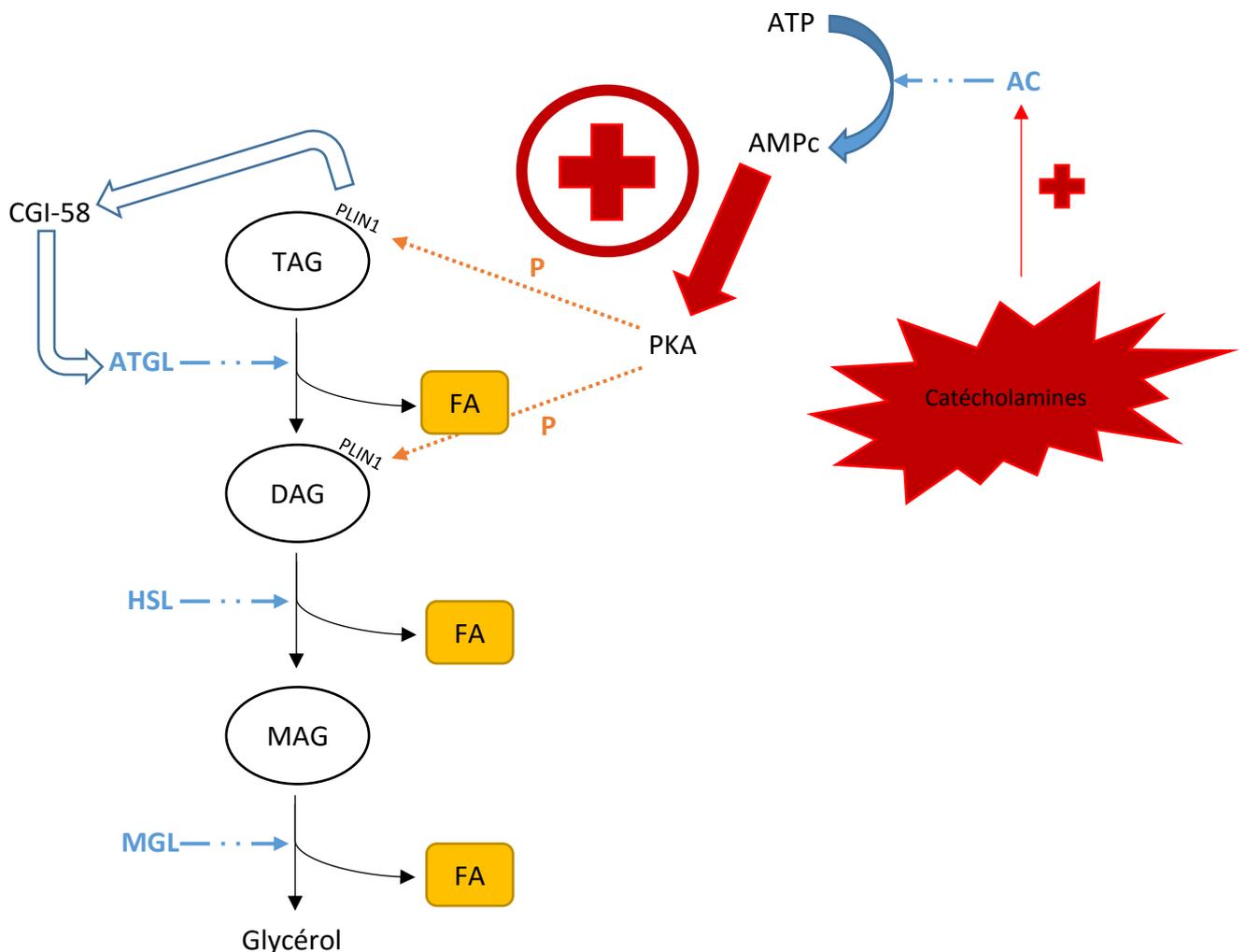


Figure 20 : Action des catécholamines sur la lipolyse (d'après [11])

Bilan : De même que pour les adipokines, les catécholamines ont une activité lipolytique importante ; leur sécrétion accrue au cours de la période de transition permet également la mobilisation des réserves adipeuses.

4. Glucagon

Le glucagon est une hormone qui active la néoglucogénèse et la cétogénèse et qui inhibe la lipolyse et la glycogénolyse. [26]

Il augmente la production de glucose par le foie, en stimulant la néoglucogénèse et s'oppose ainsi à l'action de l'insuline (augmentation de l'activité de la pyruvate carboxylase notamment). De même, le glucagon permet une meilleure entrée des précurseurs de la néoglucogénèse du sang, comme le pyruvate, le lactate, l'alanine ou le glutamate.

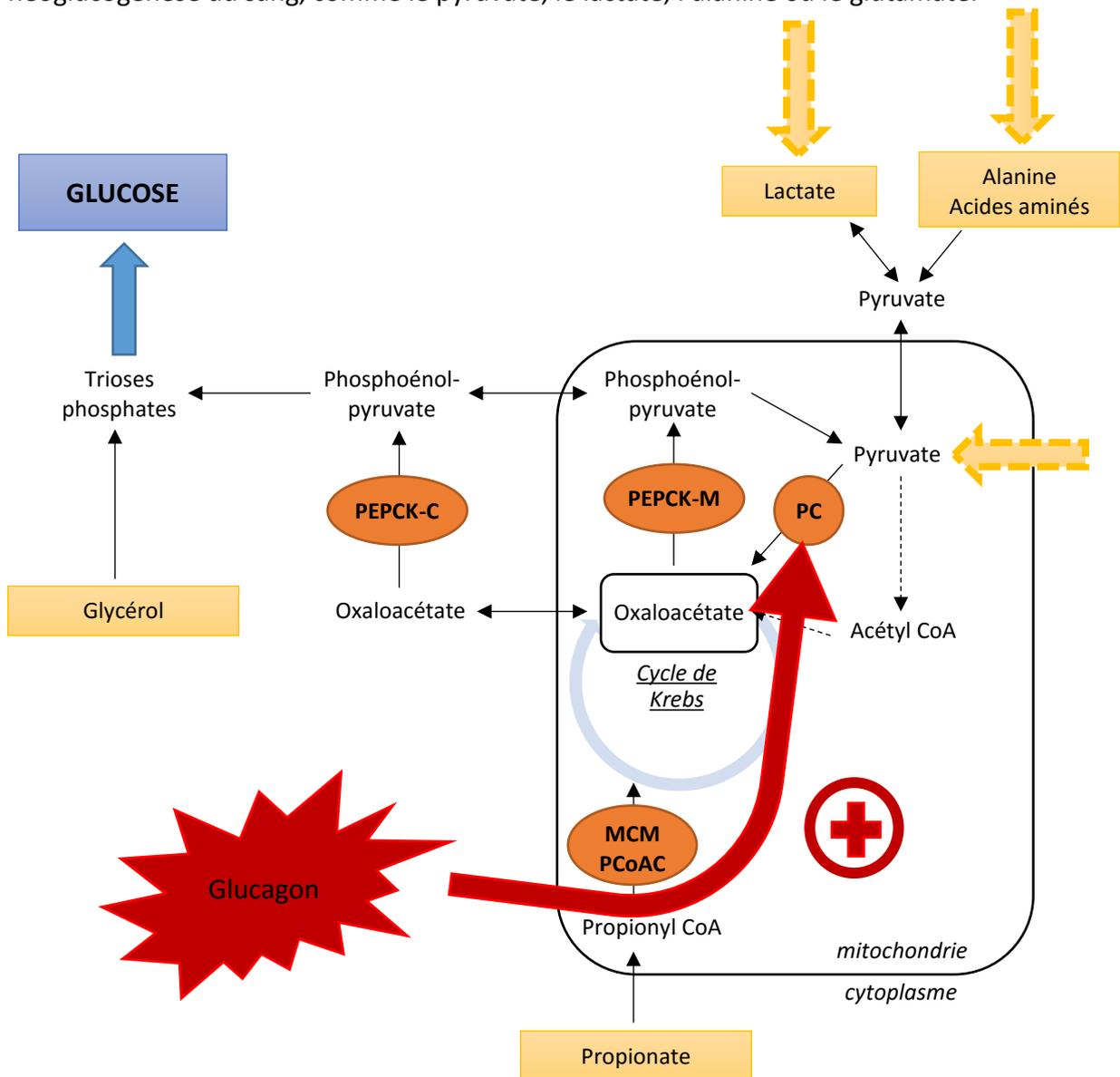


Figure 21 : Action du glucagon sur la néoglucogénèse

Au niveau du tissu adipeux, le glucagon est en théorie à l'origine d'une augmentation de la lipolyse associée à la libération accrue de glycérol et d'AGNE. Il active la HSL directement, d'où la lipolyse activée.

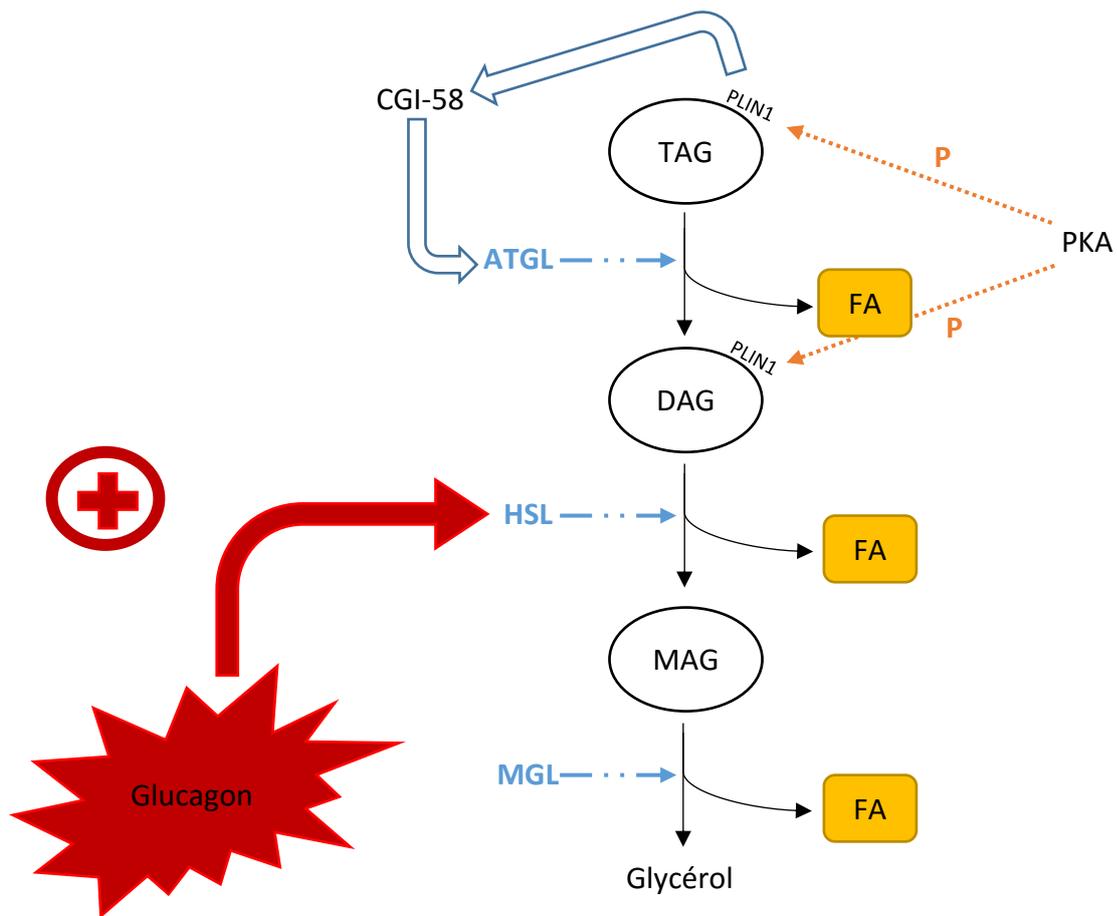


Figure 22 : Action du glucagon sur la lipolyse

Tableau II : Effet du glucagon sur le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux (d'après [25])

Tissu	Processus métabolique	Effet du glucagon
Foie	Cétogenèse	Stimulation
	Néoglucogenèse	Stimulation
	Glycogénolyse	Stimulation
	Captation protéique	Stimulation
Muscles squelettiques	Aucun effet direct	
Tissu adipeux	Lipolyse	Stimulation
	Lipogenèse	Suppression

Si la concentration en glucagon augmente après le vêlage, cette augmentation n'est toutefois pas suffisante chez les vaches présentant une hypercétonémie après le tarissement. Cette absence de production est attribuée à une inhibition de sa sécrétion par les corps cétoniques et/ou les AGNE. [27]

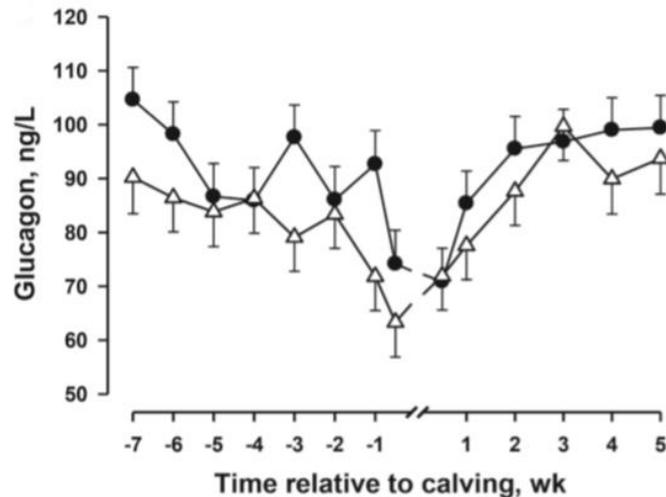


Figure 23 : Evolution de la concentration en glucagon autour de la période du vêlage, pour des vaches avec un foie peu riche en graisses (triangle blanc) et un foie « gras » (rond noir) (d'après [20])

Si la concentration en glucagon atteint son minimum juste avant le vêlage (figure 23), elle augmente rapidement après le vêlage. Ainsi, pendant la période de transition, son impact sur la néoglucogénèse en *post partum* est limité.

Bilan : Le glucagon permet la mobilisation des réserves adipeuses, mais aussi la néoglucogénèse pour obtenir des sources d'énergie directement utilisables : glucose, corps cétoniques. Toutefois, il est en faible quantité au cours de la période de transition, ce qui limite son action.

5. Hormones de croissance

Au cours des périodes de balance énergétique négative, la concentration plasmatique en hormone de croissance (GH) est augmentée. Elle agit dans le sens de l'augmentation de la lipolyse, couplée à la diminution de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques. [28]

A l'échelle de l'organisme, la GH permet ainsi de diminuer l'oxydation du glucose tout en augmentant celle des AGNE en cas de déficit énergétique. En rendant le glucose disponible, elle favorise fortement l'efficacité de la production lactée.

Tableau III : Effet de la GH sur différents organes intervenants dans le métabolisme énergétique (d'après [9], [29])

Tissu	Processus métabolique	Effet de la GH
Foie	Néoglucogénèse	Stimulation
	Inhibition de la néoglucogénèse par l'insuline	Suppression
Tissu adipeux	Lipolyse	Stimulation (si déficit énergétique)
	Lipogénèse	Suppression (si balance énergétique positive)
	Stimulation de la lipogénèse par l'insuline	Suppression
	Inhibition de la lipolyse par l'adénosine	Suppression
	Stimulation de la lipolyse par les catécholamines	Stimulation
Muscles squelettiques	Captation du glucose	Suppression
Pancréas	Sécrétion basale ou glucose-dépendante d'insuline	Pas d'effet
	Sécrétion basale ou glucose/insuline-dépendante de glucagon	Pas d'effet

La concentration plasmatique de GH augmente en fin de gestation, avec un pic marqué au moment du vêlage, suivi d'une diminution progressive en *post partum* immédiat, pour rester à des niveaux relativement élevés en début de lactation. [30]

La GH a un effet galactopoïétique important : elle permet l'initiation et le maintien de la lactation, conjointement avec la prolactine.

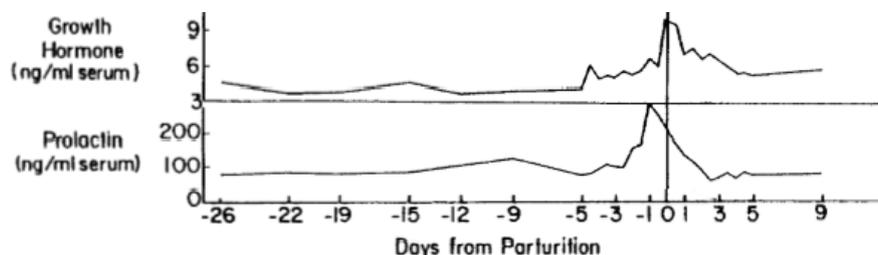


Figure 24 : Evolution de la concentration plasmatique en GH et en prolactine autour du vêlage (d'après [30])

Bilan : L'hormone de croissance est fortement sécrétée autour du vêlage. Elle permet l'exploitation des réserves adipeuses et la redirection des sources d'énergie vers le foie, pour synthétiser le glucose.

III. La cétose subclinique chez la vache laitière haute productrice

La capacité de la vache laitière à s'adapter à la balance énergétique négative correspond à un aspect essentiel de la période de transition. Lorsqu'elle ne peut pas passer cette période de manière adéquate, la vache laitière présente des risques supérieurs de désordres métaboliques, parmi lesquels l'hypercétonémie qui se développe en réponse à une mauvaise adaptation à la balance énergétique négative.

A. Définition

La cétose subclinique correspond à un état de la vache marqué par des niveaux en corps cétoniques circulants augmentés, sans présence de signes cliniques associés. L'incidence de cette maladie est autour de 40-60% des vaches dans des élevages dans lesquels des prélèvements ont été régulièrement réalisés, bien plus élevée que celle de la cétose clinique.

Elle correspond à des seuils suffisants de cétonémie pour être à l'origine de problèmes de santé associés, mais pas suffisamment élevés pour que la cétose soit clinique. Deux indicateurs sont essentiellement utilisés par les différents auteurs pour définir l'état de cétose subclinique : les BHB et les AGNE. Selon les études, différents seuils sont utilisés pour ces indicateurs.

En période prépartum, le dosage des AGNE présente un intérêt prédictif intéressant pour la cétose subclinique, avec des valeurs supérieures à 0,4 mmol/L. En postpartum, la cétose subclinique est associée à des valeurs en AGNE supérieures à 1,0 mmol/L et/ou des valeurs en BHB supérieures à 1,4 mmol/L. En utilisant des seuils trop bas, des faux positifs peuvent être identifiés et mènent, dans les différentes études, à des risques qui sont artificiellement abaissés.

L'évolution de la cétose subclinique peut être positive avec une résolution spontanée, avec l'avancée de la lactation, tout comme elle peut aller vers la forme clinique de la cétose (cétose de type I), pour des seuils en BHB autour de 3 mmol/L.

B. Épidémiologie

La prévalence correspond au nombre de cas existants divisés par le nombre de vaches prélevées. Dans le cas de la cétose subclinique, elle permet de savoir à un instant t combien d'animaux sont atteints, en vue de mettre en place des mesures de correction. Elle varie selon les études de 10 à 30% des troupeaux. Elle est élevée dans les premiers jours après vêlage, puis tend à diminuer après le 5^{ème} jour.

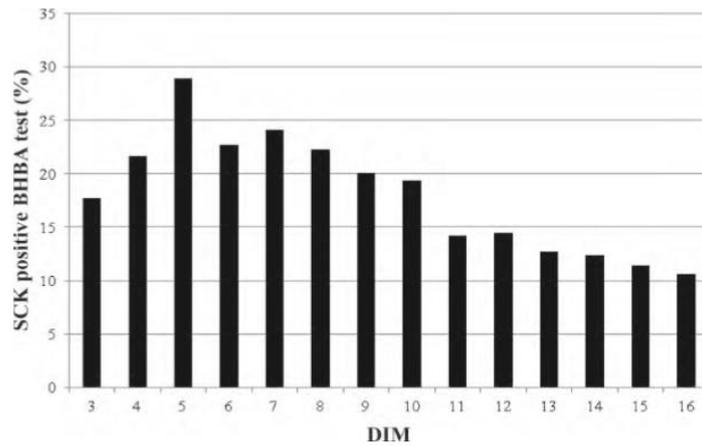


Figure 25 : Histogramme représentant la prévalence de la cétose subclinique sur 1 717 vaches laitières soumises à des prélèvements sanguins réguliers entre 3 et 16 jours après vêlage. (test positif = BHB sanguin entre 1,2 et 2,9 mmol/L) (d'après [4])

L'incidence correspond au nombre de nouveaux cas divisés par le nombre de vaches à risque. C'est une donnée importante, car elle décrit à quelle rapidité les nouveaux cas apparaissent. Elle est très élevée dans les 5 premiers jours après vêlage (> 15%), puis diminue avec l'avancée en lactation (< 5% après le 10^{ème} jour).

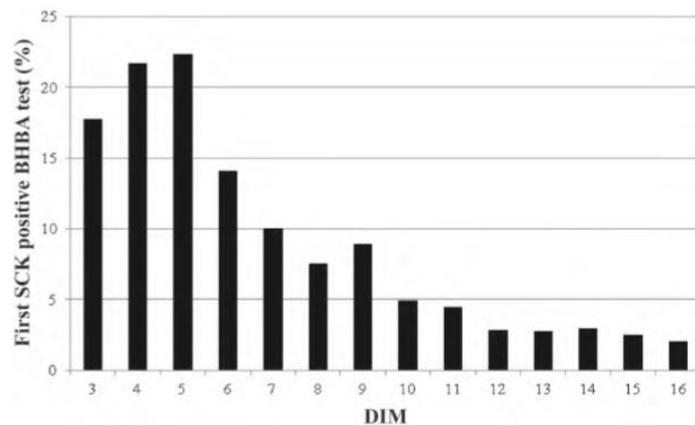


Figure 26 : Histogramme représentant l'incidence de la cétose subclinique sur 1 717 vaches laitières soumises à des prélèvements sanguins réguliers entre 3 et 16 jours après vêlage. (test positif = BHB sanguin entre 1,2 et 2,9 mmol/L) (d'après [4])

Après la deuxième semaine de lactation, l'incidence de la cétose subclinique diminue fortement.

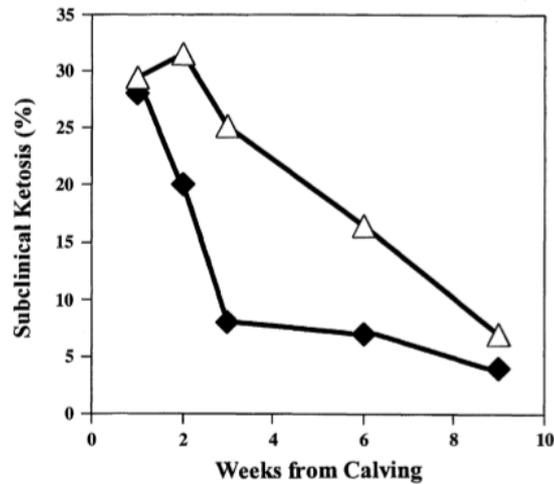


Figure 27 : Evolution de l'incidence (carré noir) et de la prévalence (triangle blanc) de la cétose subclinique dans un troupeau de vaches laitières (d'après [26])

C. Conséquences cliniques

1. Production laitière

L'impact de la cétose subclinique sur la production laitière semble varier selon l'intensité de celle-ci. Pour des vaches avec une cétose subclinique modérée, diagnostiquée en deuxième semaine post-partum, une augmentation de la production laitière a été rapportée, sur une lactation ramenée à 305 jours (100 à 270 kg/lactation) pour BHB de 1,8 à 1,0 mmol/L. A l'inverse, si la cétose subclinique est plus importante, diagnostiquée dès la première semaine post-partum, la production laitière diminuée s'en trouve diminuée de 300 kg/lactation à partir de BHB = 1,8 mmol/L. [31]

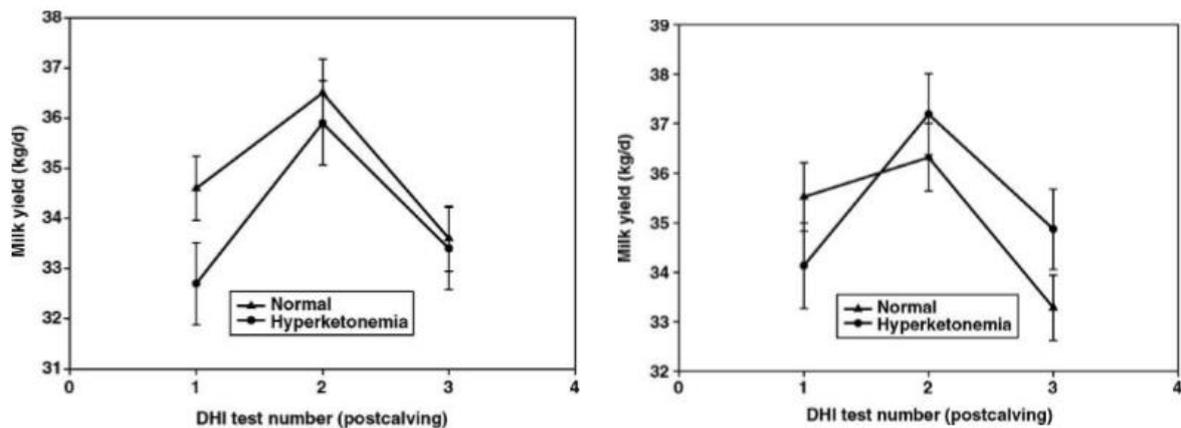


Figure 28 : Evolution de la production laitière selon le diagnostic de cétose subclinique en première semaine post-partum (figure de gauche) ou en deuxième semaine post-partum (figure de droite) (test positif = BHB sanguin > 1,4 mmol/L) (d'après [31])

Même si l'augmentation de la production laitière apparaît comme contradictoire, mais on peut supposer que les vaches à très fort potentiel de production présentent un risque plus important de déclarer une cétose subclinique, au vu de la plus grande demande en énergie liée à leur production.

Selon la parité de la vache, l'impact sur la production laitière n'est pas le même : pour les primipares, la production est augmentée tandis qu'elle est diminuée pour les multipares. [32], [5]. Pour une vache « moyenne », sur une lactation rapportée à 305 jours, la perte de lait est estimée à 340 +/- 48 kg. Toutefois, il faut relativiser ce résultat puisque d'autres maladies du post-partum peuvent également être à l'origine de diminution de la production laitière. Ainsi, plusieurs études ont cherché à prendre en compte l'ensemble de ces maladies et à associer une perte de lait à la cétose subclinique seule : elle serait alors plutôt proche de 112 +/- 89 kg de lait. [33]

2. Composition du lait

Comme déjà vu auparavant, la vache laitière en période de transition et marquée par une balance énergétique négative remarquable. Il est établi que ce défaut d'énergie réduit le taux protéique du lait : plus le déficit énergétique est important, plus le taux protéique diminue. [34]

Le taux butyreux, à l'inverse, est augmenté pour les vaches en déficit énergétique modéré. En effet, au niveau de la mamelle, il y a un captage direct des AGNE mobilisés depuis les tissus adipeux, et qui sont directement utilisés pour la quantité de gras du lait. [35]

Au final, plus que les deux taux séparément, c'est le ratio TB/TP qui semble être le meilleur indicateur à propos de l'état de déficit énergétique. [36] Toutefois, il a aussi été mis récemment en évidence que ce taux ne présente pas un outil diagnostique fiable, en absence d'une valeur seuil associée à une très bonne sensibilité et spécificité, mais c'est plutôt un outil qui permet d'identifier les « vaches à risque ». [34]

3. Reproduction

Dans le cadre d'une cétose subclinique, un lien a été établi dans plusieurs études avec le taux de gestation à la première insémination. Plus précisément, ce lien dépend du métabolite mesuré, à savoir les AGNE ou les BHB. [37]

En effet, les vaches présentant des AGNE *postpartum* élevés ont 32% de moins de chances d'être échographiées pleines à la première insémination par rapport aux vaches ayant des BHB élevés en *postpartum*. [33]

Les vaches diagnostiquées en cétose subclinique au cours des deux premières semaines de lactation (seuil = 1,0 mmol/L pour la première semaine, 1,4 mmol/L pour la seconde) présentent 20% de moins de chance d'être pleines à la première insémination. [38] La probabilité de gestation est réduite de 50% pour les vaches en cétose subclinique.

Au niveau des données techniques, l'intervalle vêlage-première chaleur, l'intervalle vêlage-première insémination et l'intervalle vêlage-insémination fécondante sont allongés pour la vache en cétose subclinique. En effet, ces vaches présentent une activité plus faible au cours de leurs premières chaleurs et une durée plus courte de chaleurs par rapport aux vaches normales. [39]

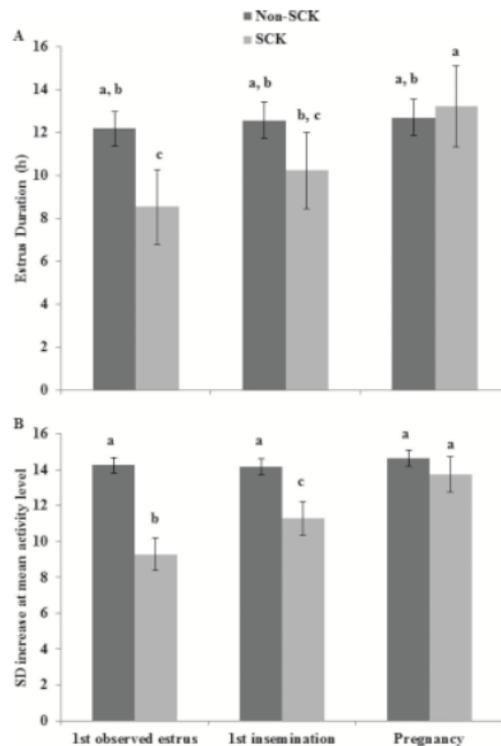


Figure 29 : Durée de l'oestrus et modification d'activité selon la présence ou non de cétose subclinique (SCK), à la première chaleur, à la première insémination et en gestation, sur un ensemble de 191 vaches laitières de trois troupeaux distincts.

(test positif = BHB sanguin entre 1,2 et 2,9 mmol/L)
(d'après [39])

La réduction des performances de reproduction peut être attribuée à un retard du retour en cyclicité à cause de la pulsativité de la GnRH et de la LH qui est réduite. En effet, lorsque la balance énergétique est modifiée en début de lactation, le rétrocontrôle exercé par l'oestradiol sur la GnRH est modifié, à l'origine d'une diminution de sécrétion de la LH. Cette diminution est ensuite à l'origine d'une vitesse de croissance folliculaire diminuée, et possiblement à une ovulation. [40] Les intermédiaires entre le métabolisme énergétique et l'action de l'hypothalamus sont de deux types : d'une part les hormones, facteurs de croissance ou neuromédiateurs (IGF, insuline, leptine, NPY) et de l'autre, le glucose et les acides gras.

4. Système immunitaire

La période postpartum est marquée par une prévalence d'infections, qui est d'autant plus marquée que la cétose subclinique est présente. En effet, les AGNE ont un effet négatif sur l'activité des lymphocytes à partir de 0,6 mmol/L, avec une quantité d'IgM sécrétée inversement proportionnelle à la concentration d'AGNE plasmatique, de même pour la sécrétion d'IFNgamma. [41], [42]

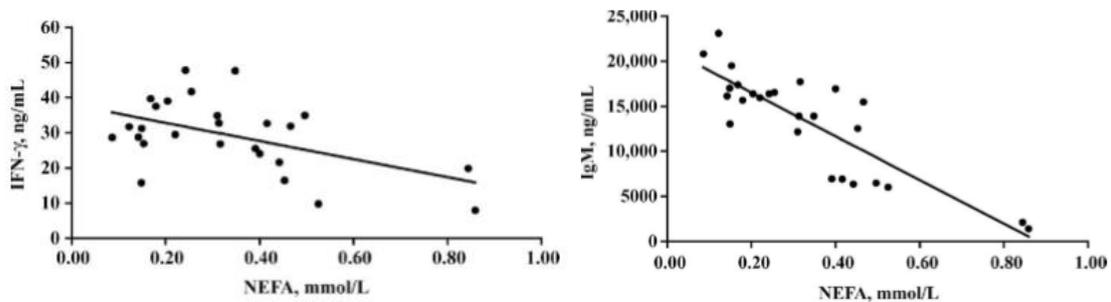


Figure 30 : Relations entre les IFN- γ et les AGNE (courbe de gauche) et entre les IgM et les AGNE (courbe de droite) pour des vaches grasses (d'après [42])

Le système immunitaire s'adapte à cette immunosuppression avec la parité : les vaches multipares présentent une meilleure capacité proliférative des lymphocytes par rapport aux primipares. [43] Les anticorps naturels, présents dès le début de la lactation, sont affectés par la balance énergétique négative, d'où une réponse immunitaire innée réduite. Il faut ainsi s'assurer d'avoir une alimentation adaptée pour favoriser au maximum le maintien des concentrations en anticorps naturels. [44], [45]

Des études récentes ont toutefois montré que pour des valeurs en BHB proches des valeurs physiologiques, la capacité de prolifération des lymphocytes est augmentée. [43]

5. Maladies péripartum

A cause de l'immunosuppression étudiée précédemment, de nombreuses affections peuvent toucher les vaches laitières en péripartum. La prévalence de celles-ci augmente lorsque la vache est en cétose subclinique.

Parmi elles, il convient de citer : [33]

- le déplacement de caillette, à gauche comme à droite ;
- la rétention placentaire ;
- la métrite ;
- la mammite ;
- la boiterie (fourbure).

a. Le déplacement de caillette

Avec les BHB comme référence, toute augmentation de 0,1 mmol/L augmente le risque de 1,1 de déplacement de caillette : par exemple, le risque de déplacement de caillette pour une concentration en BHB de 1,2 mmol/L est 1,1 plus élevé que pour une concentration de 1,1 mmol/L. [4]

Au final, une autre étude montre que les vaches en cétose subclinique présente un risque 5 fois plus important de présenter un déplacement de caillette. [46]

L'état d'insulino-résistance peut expliquer le lien entre déplacement de caillette et cétose subclinique. En effet, il a été montré que chez ces animaux, la motilité de la caillette est réduite, même 7 jours après la chirurgie de réduction du déplacement. De plus, il semble que des valeurs élevées en insuline sont à l'origine d'un défaut de vidange de la caillette. [47]

b. La rétention placentaire

Pour des concentrations en AGNE > 0,3 mmol/L durant la semaine prépartum, le risque de rétention placentaire est multiplié par 1,8 selon une étude [48], par 2,2 pour des concentrations > 0,5 mmol/L [32].

L'expulsion des membranes fœtales semble être affectée par la fonction immunitaire altérée avec les concentrations en AGNE augmentées. [42]

c. La métrite

La vache en cétose subclinique présente un risque 1,5 fois plus élevé de développer une métrite, risque qui est majoré à 2,5 en cas de rétention placentaire. [46]

La fonction immunitaire est détériorée dans l'état de cétose subclinique, et cela semble être à l'origine du phénomène de métrite chez la vache laitière au début de sa lactation. Elle présente une immunosuppression autour du vêlage, et comme vu auparavant, la quantité d'AGNE importante diminue la fonction des neutrophiles et donc la bonne santé utérine [37], avec d'autant plus le stress oxydatif et les réponses inflammatoires non contrôlées qui s'installent.

En moyenne, l'incidence de la métrite au sens large dans les deux premiers mois de lactation varie autour de 10 à 20%, avec parmi ces vaches, 5 à 15% de vaches avec des pertes purulentes, 15-40% avec une inflammation du col dans le mois post-partum et 10-30% avec une endométrite entre 1 et 2 mois post-partum. [49]

Les bactéries intervenant dans ces phénomènes varient selon le stade postpartum. En effet, tandis que ce sont essentiellement des bactéries anaérobies comme *Fusobacterium* ou *Prevotella* qui sont associés aux métrites et endométrites, *Escherichia coli* semble être particulièrement présente dans la première semaine post-partum, et sa présence favorise le développement d'infection à *Trueperella pyogenes* dans les semaines 2 et 3 post-partum. [50]

d. La mammite

Il est assez difficile d'établir un lien direct entre la cétose subclinique et la mammite clinique dans les 30 premiers jours post partum. [46] [31]

Même si la cétose subclinique n'influence pas directement l'incidence des mammites cliniques, il semble qu'elle aggrave sa sévérité et sa durée. [51]
[21]

e. La boiterie

Les vaches en cétose subclinique présentent un risque 1,8 fois plus important de présenter une boiterie en postpartum. [46]

Pour les vaches laitières hautes productrices, ce sont essentiellement des ulcères de sole et des maladies de la ligne blanche qui sont retrouvées. [52] Si celles-ci sont fréquentes pour les hautes productrices, elles sont à l'origine de diminutions drastiques de la production laitière et sont un motif de réforme majeur. [53]

D. Conséquences économiques

Selon les études, un cas de cétose subclinique coûte, en moyenne, de 130€ par cas par an [54] à 257€ par vache et par vêlage [55], voire jusqu'à 289€ par cas. [56]

La parité de la vache a une influence non négligeable sur le coût relatif de la cétose subclinique : il varie de 83€ pour une primipare à plus de 120€ pour une multipare.

Au final, ces valeurs varient selon le prix de vente du lait, le prix de fabrication de la ration, le coût de la main d'œuvre, et plus généralement toutes les charges relatives à l'éleveur. Il convient toutefois de retenir que les pertes économiques liées à la cétose subclinique sont les suivantes : [54]

- production laitière réduite : 32€ en moyenne ;
- lait impropre à la vente : 18€ ;
- traitements : 25€ ;
- intervalle vêlage-vêlage prolongé : 46€ ;
- réforme de l'animal : 8€.

Tableau IV : Coût moyen à l'année d'une cétose subclinique

Average costs of subclinical ketosis per parity per case per year (0.05-0.50-0.95 percentiles) related to reduced milk production, milk discard, treatment, prolonged calving interval and removal in dairy cows

Contributor (€/year)	Parity 1	Parity 2	Parity 3	Parity 4	Parity 5+	Average ¹
Reduced milk production	22 (13-14-95)	30 (15-17-109)	44 (16-18-125)	33 (16-18-130)	35 (16-18-116)	32 (13-17-115)
Milk discard	12 (0-0-56)	17 (0-0-69)	27 (0-0-76)	13 (0-0-70)	25 (0-0-70)	18 (0-0-71)
Treatment	19 (0-0-91)	24 (0-0-129)	37 (0-11-129)	16 (0-0-89)	30 (0-0-88)	25 (0-0-129)
Prolonged calving interval	28 (24-27-39)	50 (43-47-77)	53 (45-51-82)	53 (46-52-66)	55 (44-52-85)	46 (25-48-77)
Removal	1 (0-0-0)	4 (0-0-0)	15 (0-0-0)	10 (0-0-0)	18 (0-0-0)	8 (0-0-0)
Total	83 (38-41-271)	125 (59-65-340)	175 (64-138-362)	126 (63-72-336)	164 (62-74-361)	130 (39-69-348)

La différence de coût entre les études correspond notamment au coût de réforme d'une vache associée à une cétose subclinique. En effet, il est compliqué d'associer la réforme d'une vache de plus de 30 jours de lactation à la cétose subclinique en elle-même, puisque l'animal est soumis à une multitude de facteurs supplémentaires pouvant l'influencer. Au final, les 8€ cités précédemment correspondent aux vaches réformées dans les 30 premiers jours de lactation.

De plus, pour obtenir ce coût de réforme, il faut aussi se baser sur le coût d'élevage d'une génisse. Selon les systèmes de production, il varie fortement : de 950€ aux Pays-Bas à 1900€ aux Etats-Unis (1400€ en France).

Toutes les conséquences vues auparavant, subcliniques comme cliniques, interviennent dans le calcul du coût de la cétose subclinique. En mettant à part la réforme précoce, qui est discutée, les trois premières causes économiques sont ainsi le déplacement de caillette (surtout à gauche), le défaut de production laitière et la boiterie.

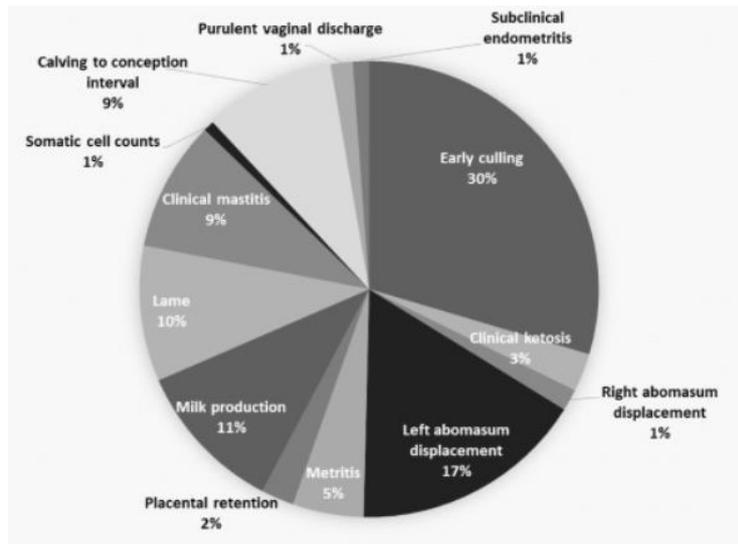


Figure 31 : Importance relative des différents facteurs liés à la cétose subclinique en Europe (d'après [51])

Il est probable que ces causes varient selon l'intensité de la cétose subclinique. En effet, aux Etats-Unis, il apparaît que ce sont la reproduction, la mort et la perte de production laitière qui sont les plus impliquées dans le coût d'une cétose subclinique.

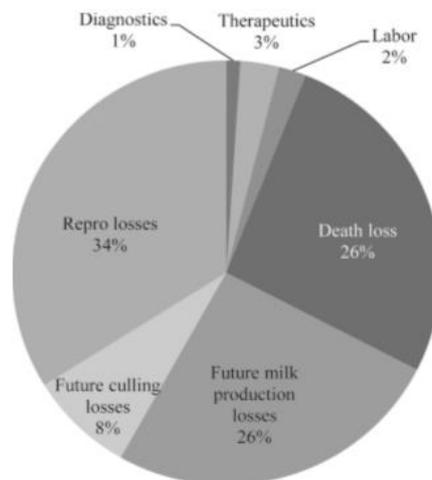


Figure 32 : Importance relative des différents facteurs liés à la cétose subclinique aux Etats-Unis (d'après [52])

IV. Diagnostic, traitement et prévention

A. Diagnostic

En l'absence de signes cliniques pathognomoniques, il faut avoir recours à des moyens indirects pour établir un diagnostic : examens complémentaires, analyse des documents d'élevage notamment.

1. Examens complémentaires

Parmi les corps cétoniques, le dosage des β -hydroxybutyrates semble être le meilleur moyen de diagnostic de la cétose subclinique, notamment entre 5 et 50 jours après le vêlage. En effet, il s'agit du corps cétonique le plus stable et le plus représentatif de l'état de l'animal.

Les BHB peuvent être dosés dans le sang, où ils sont déversés après leur production au cours de la cétogénèse, mais aussi dans le lait ou dans les urines, par lesquels ils sont éliminés.

a. Dosage sanguin des corps cétoniques

Il s'agit du gold standard du diagnostic de la cétose, subclinique ou clinique. Selon les études qui ont été menées, différents seuils ont été admis, entre 1,0 et 1,4 mmol/L. Au final, à l'échelle individuelle, le seuil de 1,2 mmol/L semble être le plus valable, tandis qu'à l'échelle du troupeau, c'est celui de 1,4 mmol/L qui est retenu.

[57] Parmi les méthodes de dosage au laboratoire, on retrouve :

- la catalyse enzymatique : un test kit existe, et passe par l'utilisation d'un spectrophotomètre ultraviolet ou d'un analyseur biochimique. De nombreux auteurs ont utilisé cette méthode dans leurs études, avec des valeurs-seuil à 1,2 ou 1,4 mmol/L.
- la fluorométrie : les résultats ne dépendent alors pas de l'état d'hémolyse de l'échantillon sanguin, et cela permet de traiter un grand nombre d'échantillons rapidement.
- la chromatographie par gaz liquide, afin de tester les niveaux d'acétone.
- la résonance magnétique nucléaire (RMN) pour l'acétone et les BHB (à préciser pour la recherche des cétoses subcliniques).

La méthode d'analyse des BHB la plus simple d'utilisation reste le dosage au chevet de l'animal, via des appareils de mesures de la glycémie et la cétonémie (Optium Xceed, Precision Xtra, ...). La mesure peut être faite à partir d'un faible échantillon de sang (1,5 μ L).

La bandelette, spécifique à la mesure des corps cétoniques, contient la BHB déshydrogénase, qui oxyde les BHB en acétoacétate, avec en parallèle la réduction du NAD^+ en NADH. Le NADH est ensuite ré-oxydé en NAD^+ par une molécule de transfert d'électron, et c'est le courant électrique généré par cette ré-oxydation qui est mesuré, et qui est directement proportionnel à la quantité de BHB dans l'échantillon.

Selon les études, différentes valeurs de sensibilité et spécificité sont retrouvées pour ces tests, qui varient également selon le seuil choisi. Il s'agit toutefois de valeurs satisfaisantes et permettant de confirmer l'utilité de ces appareils de dosage au chevet de l'animal.

Tableau V : Sensibilités (Se) et spécificités (Sp) retenues selon le seuil de BHB admis dans deux études distinctes.

Seuil	1,2 mmol/L		1,4 mmol/L	
	Se	Sp	Se	Sp
Iwersen 2009 [58]	0,88	0,96	0,96	0,97
Voyvoda 2010 [59]	0,85	0,94	0,90	0,98

Le dosage de l'acétoacétate semble présenter une bonne spécificité et VPP parmi les autres dosages sanguins des corps cétoniques, et sa concentration présente moins de variations au cours de la journée que celle des BHB (Kauppinen 1983). Toutefois, il est compliqué d'exploiter l'acétoacétate en routine à cause de son instabilité, qui nécessite la congélation rapide des échantillons. [60]

Le dosage des corps cétoniques peut être fait, a priori, à n'importe quel moment de la journée. Des études plus anciennes ont démontré une augmentation postprandiale des BHB, mais différentes stratégies d'alimentation étaient employées pour les besoins de l'étude. Lorsque la ration est disponible à volonté toute la journée, le métabolisme des corps cétoniques est plus continu, d'où des variations réduites, tandis que pour des distributions de grandes quantités d'aliment une à deux fois par jour, les valeurs du matin et de l'après-midi présentent des différences significatives. [61]

b. Dosage des corps cétoniques dans le lait

Dans le lait, la concentration totale en corps cétoniques correspond environ à 1/8^{ème} de la concentration sanguine ; en ce qui concerne l'acétoacétate, il s'agit plutôt de 40 à 45% de la concentration sanguine. [60], [62]

De même que pour le dosage sanguin, dosage au laboratoire et dosage au chevet de l'animal existent. Le dosage dans le lait présente un intérêt non négligeable pour l'éleveur, car il est plus facile de réaliser un prélèvement de lait qu'un prélèvement de sang. [60]

Des bandelettes peuvent ainsi être utilisées au chevet de l'animal (Ketolac) pour un test rapide. La valeur seuil en BHB pour une vache positive est assez variable selon les études, de 70 µmol/L à 200 µmol/L, avec une sensibilité autour de 75-88% et une spécificité autour de 63-93%. [57] Certains robots de traite sont désormais pourvus de modules d'analyse, afin de mesurer régulièrement les BHB et de classer les vaches selon le risque de cétose subclinique.

De même, les corps cétoniques peuvent être mesurés par spectrophotométrie sur les échantillons de lait obtenus avec le contrôle laitier.

Généralement, on considère que le dosage sur le lait présente une sensibilité trop faible pour une bonne détection de la cétose subclinique, avec donc un excès de faux négatifs. [62]

c. Dosage des corps cétoniques dans les urines

La concentration en corps cétoniques est beaucoup plus importante dans les urines que dans le sang, autour de 4 fois supérieure. [62]

Un test basé sur la réaction de l'acétoacétate avec le nitroprussiate de sodium existe et donne un résultat colorimétrique. Au chevet de l'animal, le test utilisé des bandelettes est le Ketostix®, avec un seuil de 1,470 mmol/L, présentant une sensibilité de 78% et une spécificité de 96%. [62]

L'acétoacétate réagit avec le nitroprussiate de sodium en conditions alcalines, ce qui donne le changement de couleur de blanc à violet. Plus la quantité de corps cétoniques est importante, plus le violet obtenu est sombre et le degré de cétose est donc plus important. [57]

d. Dosage sanguin des acides gras non estérifiés

Les acides gras non estérifiés sont déversés dans le torrent sanguin suite à la lipolyse des triglycérides du tissu adipeux. L'objectif est de fournir de l'énergie après conversion en corps cétoniques, mais aussi de fournir la mamelle pour la production de matière grasse dans le lait.

Lorsque le vêlage est passé, le dosage des AGNE est très variable et ne présente pas un grand intérêt. C'est donc avant le vêlage que le dosage des AGNE, dans les deux semaines précédant la mise-bas, permet de mettre en évidence un état de déficit énergétique, et donc de trouver les animaux prédisposés à développer une cétose, subclinique ou non.

Différents seuils ont été utilisés dans les nombreuses études à ce sujet, chaque seuil étant le plus souvent associé à un trouble tel que le déplacement de caillette, la baisse de production, etc. D'un point de vue global, le seuil de 0,4 mmol/L peut être retenu comme étant synonyme d'un déficit énergétique trop important avant le vêlage. (Oetzel 2004 ?)

Il s'agit d'un dosage qui est essentiellement effectué au laboratoire, même s'il existe des appareils portables comme le DVM NEFA®.

2. Documents d'élevage

Comme vu auparavant, le déficit énergétique fait varier les taux butyreux et protéique du lait, avec une diminution du TP et une hausse du TB. Ainsi, il convient d'étudier le rapport TB/TP en tant qu'indicateur de cétose : lorsque ce rapport augmente, le déficit énergétique est d'autant plus marqué.

Ce rapport TB/TP peut ainsi être interprété sur les documents du contrôle laitier, qui donne pour chaque vache à chaque prélèvement les valeurs du TB et du TP. Différents seuils de détections ont pu être utilisés, mais c'est le seuil de TB/TP > 1,5 qui est le plus communément utilisé : lorsque ce rapport dépasse 1,5, on considère la vache comme étant à risque accru de cétose.

A l'échelle du troupeau, on considère un élevage comme étant à risque lorsque plus de 40% des animaux présentés ont un rapport TB/TP > 1,5 lors de leur premier contrôle.

B. Traitement

[63] Au vu de la physiologie de la vache laitière en période de transition, trois axes majeurs sont à retenir pour le traitement de la cétose subclinique : l'apport en glucose, la stimulation de la néoglucogenèse et la diminution de la mobilisation des réserves adipeuses.

1. Apport en glucose

La cétose subclinique est marquée par une phase d'hypoglycémie importante. Il convient ainsi d'apporter du glucose, sous forme de dextrose. L'intérêt est direct puisque l'apport d'un bolus de 500 mL de dextrose à 50% multiplie environ par 8 la concentration en glucose juste après l'injection, puis rediminue rapidement en l'espace de deux heures. En parallèle, la concentration en insuline est multipliée par 5 immédiatement, puis par 12 après 15 mn. Néanmoins, tout le glucose non-utilisé est rapidement excrété par les reins, avec augmentation de l'excrétion d'électrolytes qui peut créer un dérèglement. De même, si l'impact à court terme est réel, l'utilisation du dextrose doit être répétée pour avoir un effet réel. Ce traitement doit ainsi être privilégié en parallèle des autres traitements, pour les vaches avec une hypoglycémie sévère.

L'utilisation des glucocorticoïdes peut être envisagée pour son effet hyperglycémiant, et pour son effet bloqueur des effets de l'insuline, qui augmente le catabolisme des réserves graisseuses et protéiques. Toutefois, il a été prouvé qu'une injection de dexaméthasone manquait d'efficacité [64], [65], et au vu de la molécule utilisée et de ses effets connexes, il n'est pas conseillé d'utiliser les glucocorticoïdes pour le traitement de la cétose subclinique.

2. Diminution de la mobilisation des réserves adipeuses

Même si la vache laitière en période de résistance est insulino-résistante, de l'insuline peut être utilisée à cause de ses effets anaboliques. L'insuline diminue en effet la mobilisation des réserves de graisses et augmente leur synthèse, et elle augmente l'utilisation des corps cétoniques en tant que sources d'énergie, dans le but de réduire le niveau de cétonémie et ses conséquences. L'insuline ne peut être employée seule pour le risque d'hypoglycémie induite. Toutefois, il semble que son effet à long terme soit réduit, et au vu de son coût, son utilisation est déconseillée. Elle pourrait toutefois être utile dans des cas réfractaires aux autres traitements, notamment en cas de lipidose hépatique.

3. Stimulation de la néoglucogenèse

La cyanocobalamine, une forme de vitamine B12, a été utilisée comme thérapie adjuvante. En effet, la vitamine B12 pourrait intervenir dans la stimulation de la néoglucogenèse en augmentant l'activité de la métylmalonyl-CoA mutase (MCM) qui est vitamine B12 dépendante et qui est un composant capital du cycle de Krebs. De même, le butaphosphane, une forme organique de phosphore, pourrait être utilisée au vu de la phosphorylation nécessaire de nombreux composants intermédiaires de la néoglucogenèse. L'utilisation de l'association butaphosphane + cyanocobalamine constitue ainsi un traitement qui, seul, ne présente pas d'intérêt, mais qui est un traitement adjuvant avec des résultats positifs sur la production laitière en début de lactation, sur des vaches en hypoglycémie. [66]

Le traitement essentiel de la cétose fait intervenir le propylène glycol, administré par voie orale. Lorsqu'il pénètre dans le rumen, il est soit absorbé directement, soit converti en propionate. En cas d'absorption directe, le propylène glycol participe directement au cycle de Krebs pour augmenter l'oxydation de l'acétyl-CoA et stimuler la néoglucogenèse. Le propionate, quant à lui, intègre également la cascade de la néoglucogenèse et participe au relargage d'insuline.

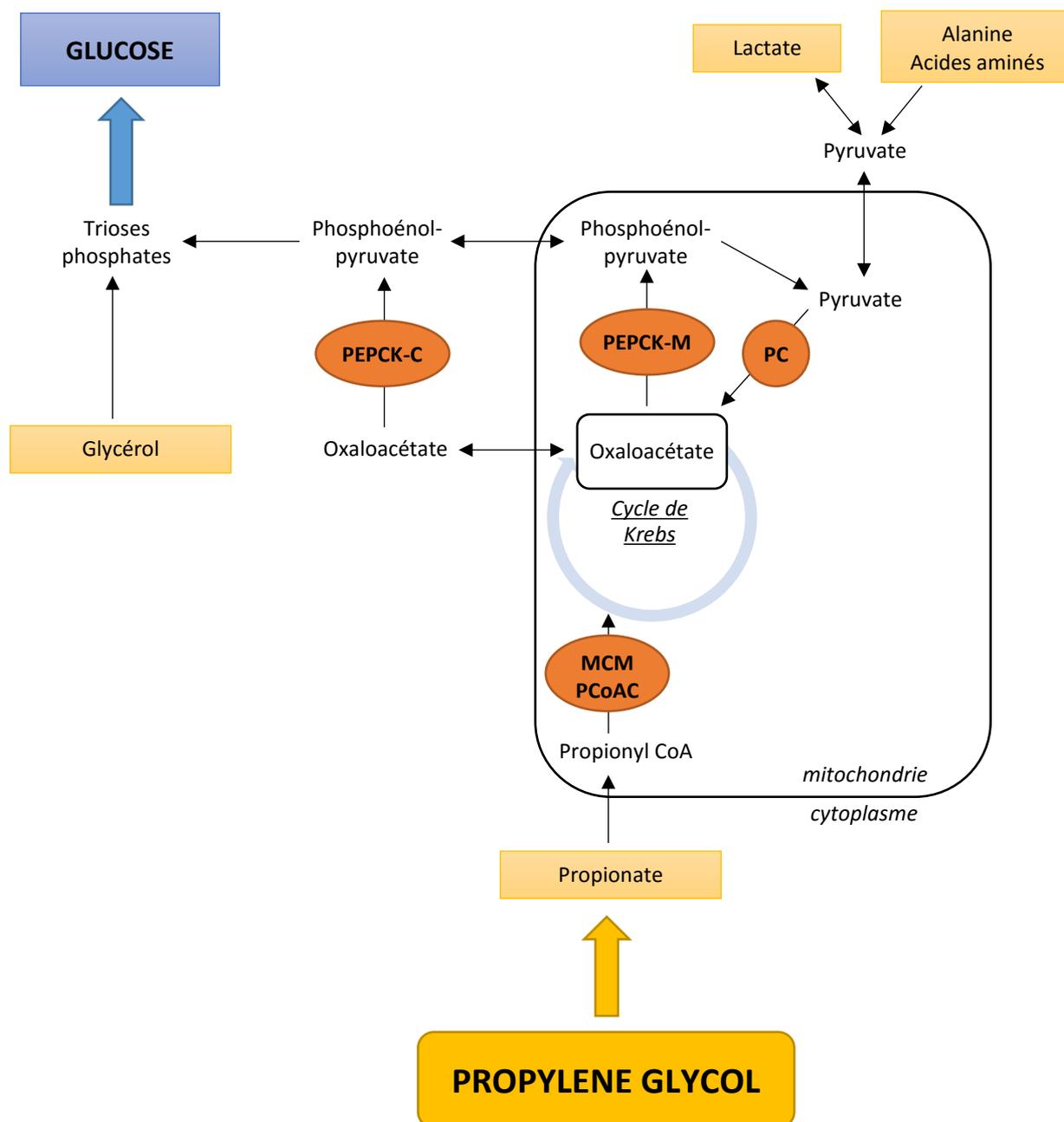


Figure 33 : Action du propylène glycol sur la néoglucogenèse

Bilan : Dans le cadre d'une cétose subclinique, un traitement à base de 300 g de propylène glycol par jour représente la base d'un traitement efficace. En terme de durée, et au vu de la difficulté d'administration, un minimum de 5 jours semble être suffisant pour être efficace. Comme vu précédemment, pour la cétose subclinique, l'association butaphosphane/cyanocobalamine peut être envisagée comme traitement adjuvant. En cas de cétose clinique, avec des symptômes nerveux, 500 mL de dextrose 50% peut être ajouté au traitement.

C. Prévention

1. Conduite d'élevage

Pour éviter ces problèmes de cétose subclinique, il convient de distribuer une alimentation adaptée à la vache laitière au cours de son tarissement. Deux facteurs doivent être pris en compte : la maximisation de la quantité de matière sèche ingérée pendant la période de transition, et la préparation de la flore microbienne ruminale à la ration des vaches en lactation.

Comme vu précédemment, la quantité de matière sèche ingérée a tendance à être au plus bas lorsque le vêlage approche, alors que les besoins énergétiques ne font qu'augmenter et explosent à partir du vêlage. Pour limiter le déficit énergétique, il convient donc de limiter au maximum la réduction de l'ingestion. Il faut ainsi favoriser, dans la première partie du tarissement, une ration avec une quantité de fibres importantes, qui permettent d'accentuer la rumination en maintenant le rumen avec un volume relativement important et de conserver une capacité d'ingestion correcte. Le plus souvent, les vaches en début de tarissement reçoivent 1/5^{ème} de la ration des vaches laitières et sont laissées au foin à volonté.

Plus le vêlage approche et plus il faut préparer le rumen à assimiler le concentré que les vaches vont recevoir en début de lactation pour maximiser leur production laitière. Ainsi, la préparation de la flore microbienne ruminale est favorisée en distribuant du concentré aux vaches taries, sur les trois dernières semaines de tarissement. La quantité distribuée augmente en se rapprochant du vêlage pour optimiser la préparation du rumen.

2. Prévention médicale

a. Ionophores

Des ionophores comme le monensin peuvent être administrés sous forme de bolus (Kexxtone®). Leur rôle est favoriser la synthèse intraruminale de propionate au détriment de celle d'acétate et du butyrate, car le propionate est un meilleur précurseur glucogénique. Cette réorientation est obtenue en modifiant la flore commensale du rumen. Pour avoir un réel effet, ce bolus doit être administré 3 semaines avant vêlage minimum. [67]

Le risque de cétose subclinique, avec l'administration de ce bolus, est réduit de 50%.

b. Choline

La distribution de choline sous une forme qui la protège du rumen présente un intérêt pour éviter la stéatose hépatique : elle permet la diminution de la concentration en triglycérides hépatiques en augmentant la concentration en triglycérides sanguins. La choline a de plus un effet positif direct sur le métabolisme du glucose dans le foie. [68]

c. Hormone de croissance recombinante

Aux Etats-Unis, la somatotropine bovine recombinante (rbST), analogue de l'hormone de croissance, est utilisée en péripartum, avec pour conséquence une exacerbation de l'action physiologique de la GH : stimulation de la néoglucogenèse hépatique, augmentation de l'oxydation complète des AGNE. [28]

Pour un traitement à 500 mg de rbST tous les 14 jours en pré-partum, les concentrations en AGNE et BHB sont diminuées aux alentours du vêlage, avec une meilleure production laitière dans les 42 premiers jours de lactation. Avec des doses plus faibles, mais plus régulières (125 mg tous les 7 jours), une réduction des rétentions placentaires et des métrites est observée.

En France, ces traitements sont strictement interdits.

d. Carnitine

Si des expérimentations sont menées pour étudier l'intérêt de la supplémentation en carnitine, qui est d'importance majeure dans le métabolisme énergétique pour la pénétration des acyl-CoA dans la mitochondrie de l'hépatocyte, les résultats obtenus sur la production laitière sont décevants. Ceci souligne qu'il ne s'agit probablement pas d'un point de régulation à cibler, puisque la synthèse endogène de carnitine semble suffire aux fonctions carnitine-dépendante du métabolisme intermédiaire. [69]

Partie 2 - Etude expérimentale : approche de deux types de production laitière

I. Matériel et méthodes

A. Effectifs et caractéristiques générales

Cette étude inclut 91 vaches laitières, dont 23 primipares. Elles ont été prélevées entre le 15 novembre 2016 et le 30 mai 2017, provenant de quatre exploitations du Puy-de-Dôme (63). Trois exploitations présentent des effectifs de la race Prim'Holstein (58 des 91 vaches, dont 10 primipares), la quatrième étant composée de vaches de la race Abondance (33 vaches, dont 11 primipares). Ces exploitations sont de taille variant de 40 à 120 vaches en lactation.

Les quatre exploitations présentent une ration de base constituée de fourrages (foin, ensilage d'herbe et de maïs), avec une complémentation en concentrés au DAC pour l'un des élevages, une complémentation au cas par cas au cornadis pour les trois autres élevages. La ration est distribuée une fois par jour (le matin, après la traite) et repoussée au cornadis le soir. Dans l'ensemble des élevages, les vêlages sont étalés tout au cours de l'année pour avoir une production laitière relativement constante sur un an.

Dans l'ensemble des élevages, les vaches taries sont préparées à l'entrée en lactation. Dans l'élevage de vaches Abondance ainsi que l'un des élevages de Prim'Holstein, elles sont intégrées au troupeau trois à quatre semaines avant le vêlage et mangent la même ration que les vaches en lactation. Pour les deux autres élevages, les vaches taries sont isolées du troupeau jusqu'au vêlage, et sont préparées trois semaines avant la date prévue de vêlage, en augmentant progressivement la quantité de concentrés associée à une partie de ration « vaches laitières » et du foin.

En complément de la ration distribuée, les animaux concernés pâturent quand le temps le permet. Sur la période de prélèvement, peu d'animaux sont concernés puisque l'essentiel des prélèvements a été réalisé l'hiver et/ou sur des animaux ne sortant pas encore en début de printemps.

Les quatre exploitations sont adhérentes au contrôle laitier. En terme de production laitière pour les élevages de Prim'Holstein, l'élevage FAY présente la production moyenne la plus élevée, devant l'élevage BAR et enfin l'élevage VID.

B. Plan de prélèvement

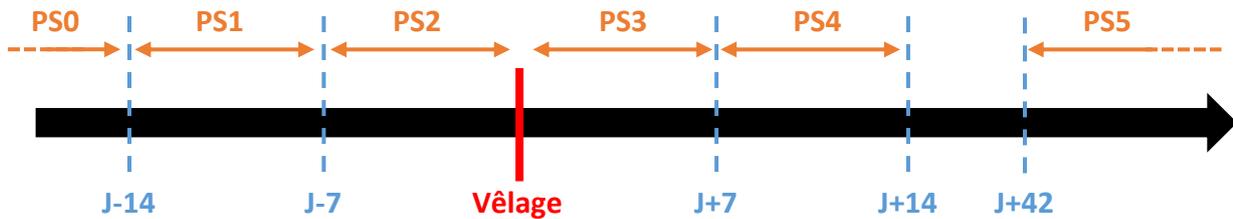


Figure 34 : Plan de prélèvement suivi pour l'ensemble des 91 vaches incluses dans l'étude

Les animaux inclus dans l'étude ont subi au minimum 5 prélèvements sanguins en péripartum (PS1 à PS5, les PS0 étant surnuméraires) : 2 semaines avant la date de vêlage prévue (-15j à -8 j), 1 semaine avant (-8 j à -1 j), 1 semaine après vêlage (+1 j à +7 j), 2 semaines après (+8 j à +15 j) et 6 à 8 semaines après. Le prélèvement sanguin a été effectué à la veine jugulaire, et 10 mL de sang ont été prélevés et répartis en un tube sec avec séparateur ainsi qu'un tube EDTA.

Le suivi des animaux dans les quatre élevages a été effectué toutes les semaines afin de surveiller l'éventuelle apparition de maladies postpartum. Les contrôles laitiers de la période ont été récupérés afin d'étudier des éventuelles modifications dans la composition du lait, ou encore pour le suivi de reproduction par la suite.

Les échantillons sanguins obtenus ont été conservés à 4°C immédiatement après prélèvement, puis ont été centrifugés dans les 24h au plus qui ont suivi le prélèvement. Après centrifugation à 6 000 tr/mn pendant 10 minutes, le sérum obtenu a été réparti en trois tubes d'1 mL au minimum, dont deux tubes secs et un tube EDTA. Ces tubes ont été immédiatement congelés à -20°C.

Ces tubes sont identifiés sur le modèle ABC-n°prélèvement, ABC étant le code de l'élevage à trois lettres (VID, FAY et BAR pour les élevages de Prim'Holstein, ABO pour l'élevage d'Abondance). Ils sont ensuite mis en congélation à -20°C pour conservation.

C. Dosages effectués

Sur l'ensemble des prélèvements sanguins effectués, différents dosages sont effectués. Après décongélation des tubes secs, une biochimie de base (avec le dosage des paramètres suivants : acides biliaires, albumine, ASAT, bilirubine totale, calcium, cholestérol, γ -GT, GLDH, phosphore, protéine totales et urée) a été réalisée sur la fraction sérique.

La réalisation de cette biochimie a pour objectif, pour chaque animal de caractériser la fonction et l'intégrité du foie, organe majeur mis à rude épreuve au cours de la période de transition, mais aussi de surveiller le métabolisme phosphocalcique qui est également sollicité au cours de cette période.

Ensuite, les tubes EDTA décongelés sont utilisés pour le dosage des β -hydroxybutyrates et des acides gras non estérifiés (AGNE).

L'ensemble des paramètres ont été évalués par dosages enzymatiques (ASAT, GLDH, γ -GT, urée, cholestérol, BHB, AGNE) ou complexations chimiques (acides biliaires, calcium, bilirubine, phosphore, protéines), et par spectrophotométrie à l'aide d'un automate Konelab (Thermo Scientific). Ces méthodes ont été validées dans l'espèce.

II. Résultats

A. Evolution des BHB et AGNE au cours de la période de transition

1. Comparaison par élevage

Pour chaque élevage, une comparaison entre les dates de prélèvements a été réalisée pour les BHB et les NEFA. L'objectif est ainsi d'étudier l'évolution de ces paramètres en fin de gestation, puis au début de la lactation.

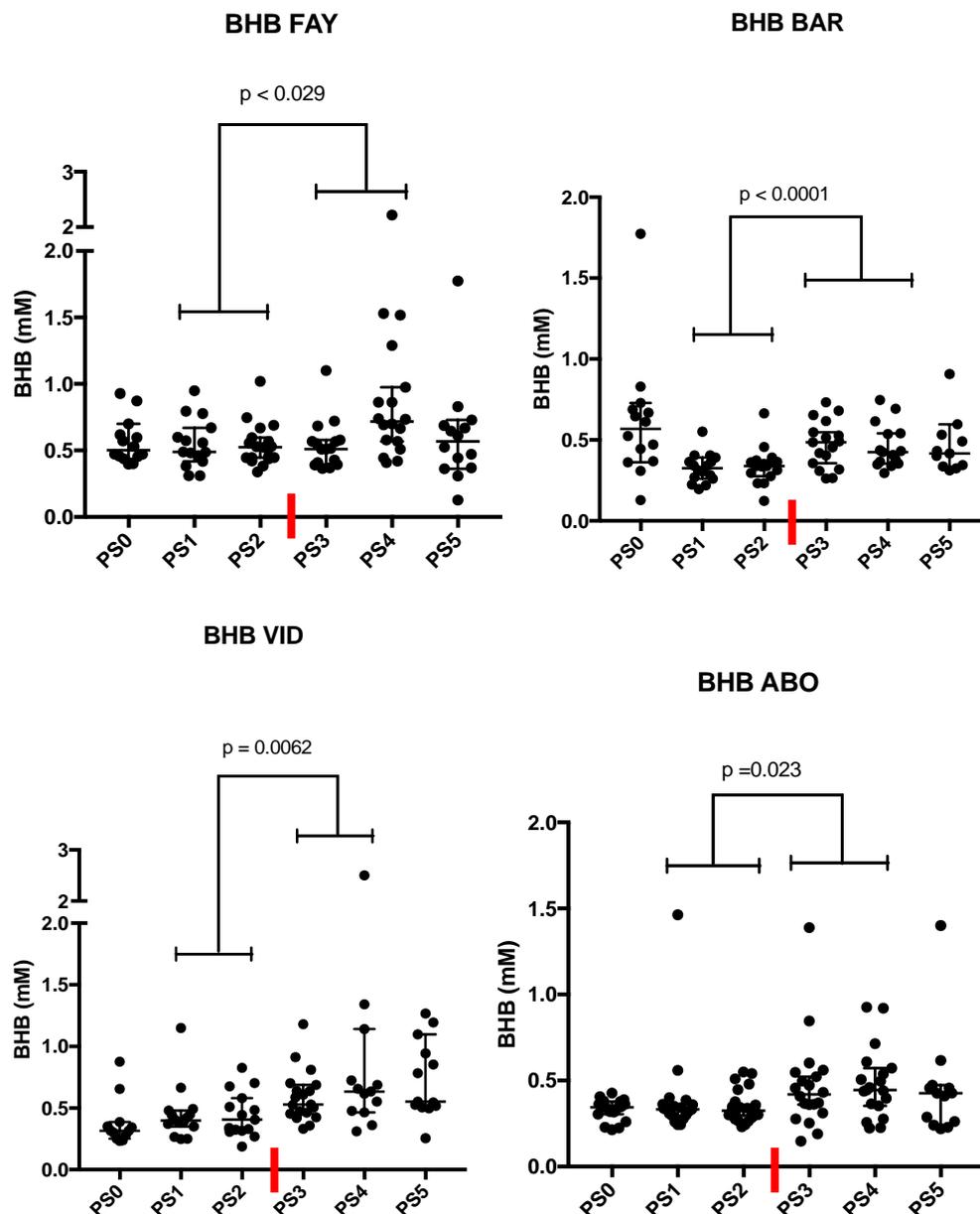


Figure 35 : Evolution des concentrations plasmatiques en BHB au cours de la période de transition dans chacun des élevages étudiés.

La barre rouge représente le moment du vêlage.

FAY, BAR et VID représentent les 3 élevages de Prim'Holstein, ABO représente l'élevage d'Abondance.

La figure 35 nous permet d'observer une augmentation des concentrations plasmatiques en BHB progressive avec l'entrée en période de transition. En regroupant les deux prises de sang *pre partum* (PS1 et PS2) et les deux prises de sang *post partum* (PS3 et PS4), une différence significative entre ces deux groupes est observée pour les quatre élevages étudiés, soulignant une modification significative de ces concentrations avant et après le vêlage.

On a également observé dans plusieurs élevages des valeurs supérieures à 1,0 mmol/L en post-partum immédiat, signe d'une cétose subclinique s'installant (6 animaux pour l'élevage FAY, 0 pour l'élevage BAR, 5 pour l'élevage VID et 1 pour l'élevage ABO, avec ce seuil).

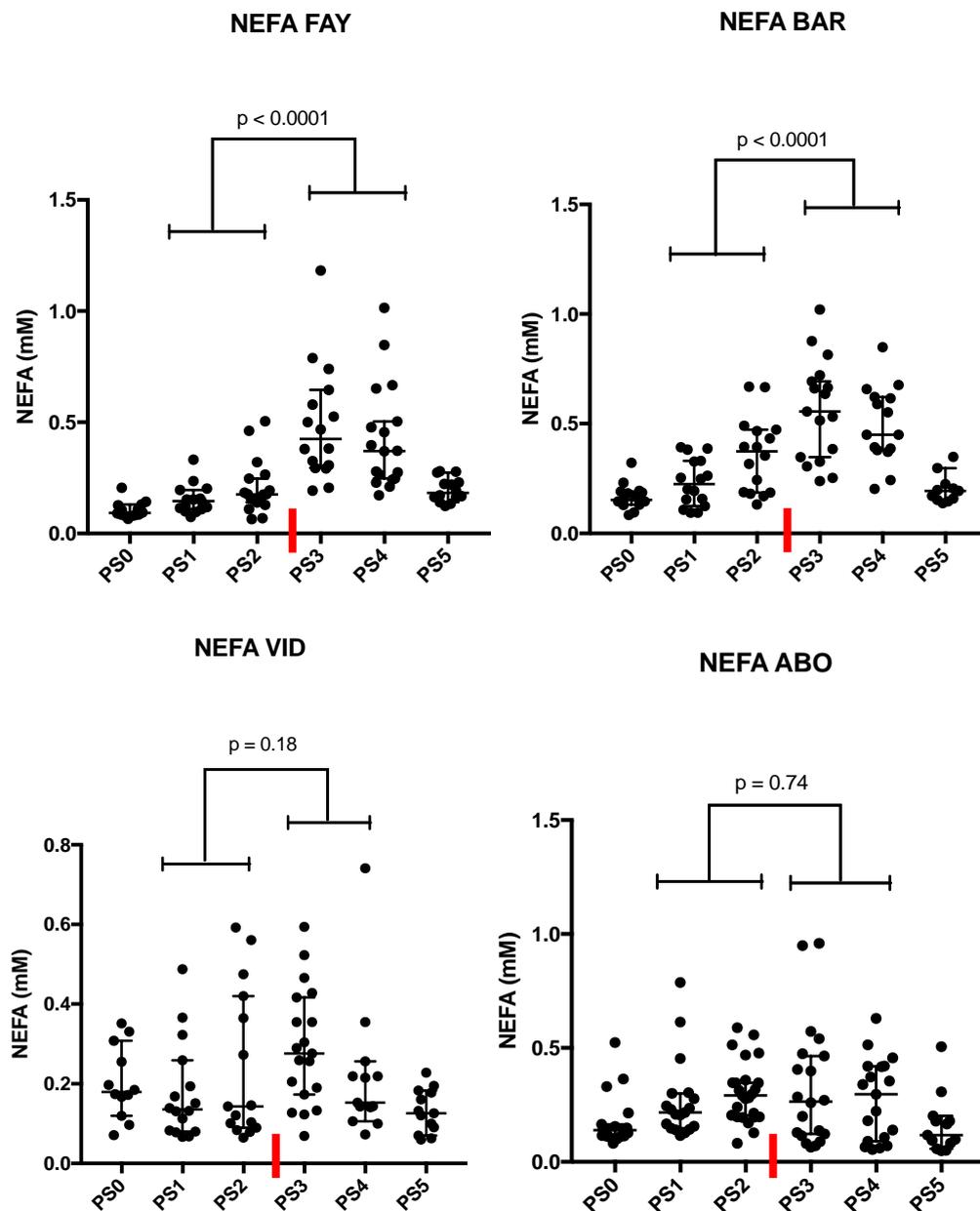


Figure 36 : Evolution des concentrations plasmatiques en AGNE (= NEFA) au cours de la période de transition dans chacun des élevages étudiés. La barre rouge représente le moment du vêlage. FAY, BAR et VID représentent les 3 élevages de Prim'Holstein, ABO représente l'élevage d'Abondance.

L'évolution de la concentration plasmatique en NEFA varie selon les élevages, comme en atteste la figure 36. Pour les élevages FAY et BAR, l'évolution est progressive avec des NEFA bas avant vêlage, qui augmentent pour être maximum en post-partum immédiat, puis pour revenir à des valeurs basses à partir de 6 semaines après vêlage. Ainsi, les groupes PS1-2 et PS3-4 présentent une différence significative ($p < 0,0001$) qui souligne cette évolution au vêlage.

En revanche pour les élevages VID ou ABO, il n'y a pas d'évolution claire au cours du temps avec des valeurs très dispersées avant et après le vêlage, comme en atteste l'absence de différence significative entre les groupes PS1-2 et PS3-4.

Selon les seuils communément admis, plusieurs animaux présenteraient un risque accru de cétose subclinique dans chacun des élevages, avec des NEFA $> 0,4$ mM : 2 pour l'élevage FAY, 8 pour l'élevage BAR, 6 pour l'élevage VID et 5 pour l'élevage ABO.

2. Comparaison par prélèvement dans les élevages de Prim'Holstein

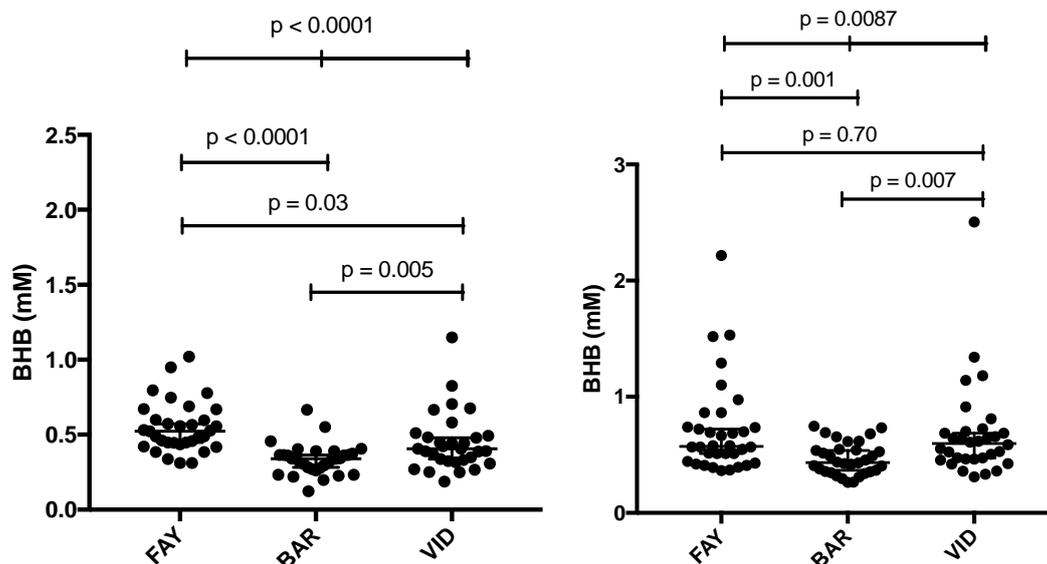


Figure 37 : Evolution des concentrations plasmatiques en BHB pour chacun des élevages en pre partum (à gauche, PS1 + PS2) et en post partum (à droite, PS3 + PS4). FAY, BAR et VID représentent les 3 élevages de Prim'Holstein

Même si ces trois élevages sont constitués de vaches issues de la même race, il convient de noter des différences entre chacun d'entre eux, comme en atteste la figure 37. Pour l'élevage FAY, on observe en *post partum* une augmentation importante avec plusieurs valeurs extrêmes (5 valeurs de [BHB] $> 1,0$ mM), alors que la majorité des animaux ont une concentration en BHB $< 1,0$ mM en *pre partum*. L'élevage BAR présente une augmentation des valeurs moyennes (voir figure 35) entre le *pre* et le *post partum*, tout en restant dans des valeurs normales inférieure à $1,0$ mM en *post partum*. Enfin, l'élevage VID se caractérise avec peu d'évolution de la concentration en BHB, et tout comme l'élevage FAY, des valeurs extrêmes (4 valeurs de [BHB] $> 1,0$ mM).

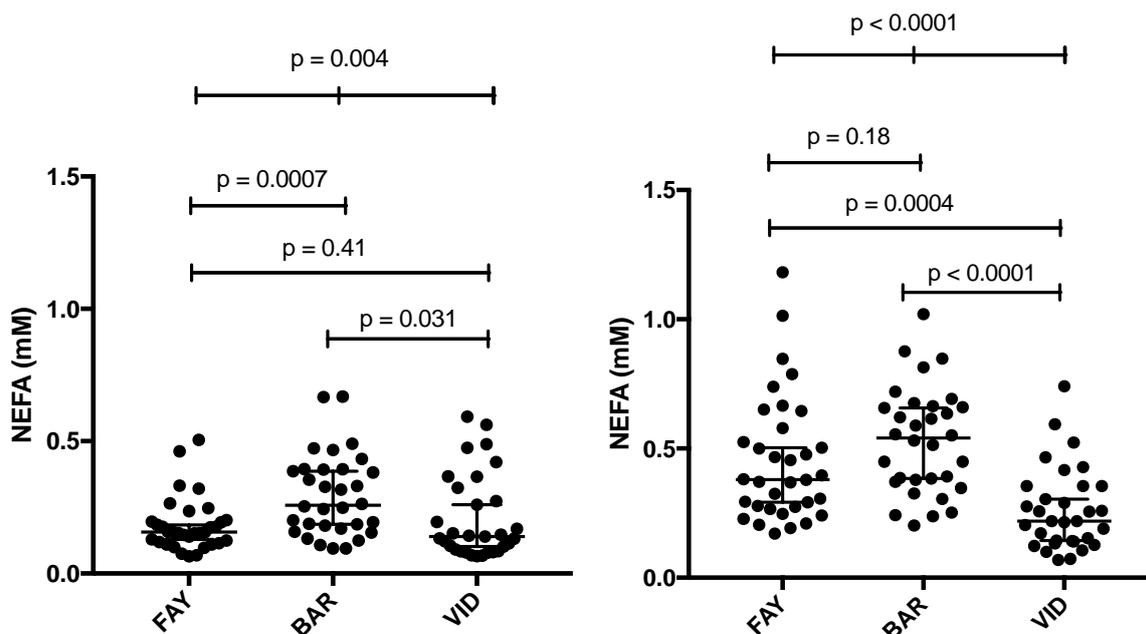


Figure 38 : Evolution des concentrations plasmatiques NEFA pour chacun des élevages en *pre partum* (à gauche, PS1 + PS2) et en *post partum* (à droite, PS3 + PS4)
 FAY, BAR et VID représentent les 3 élevages de Prim'Holstein, ABO représente l'élevage d'Abondance.

Si les élevages FAY et VID sont proches en terme de répartition en *pre partum*, cette tendance disparaît complètement en *post partum*, avec une augmentation marquée des NEFA pour l'élevage FAY qu'on retrouve peu voire pas pour l'élevage VID. Pour l'élevage BAR, les valeurs sont plus élevées dès le *pre partum*, et cette concentration en NEFA augmente logiquement en *post partum*, avec une répartition qui se retrouve proche de celle de l'élevage FAY ($p = 0,18$).

B. Corrélation entre BHB et NEFA

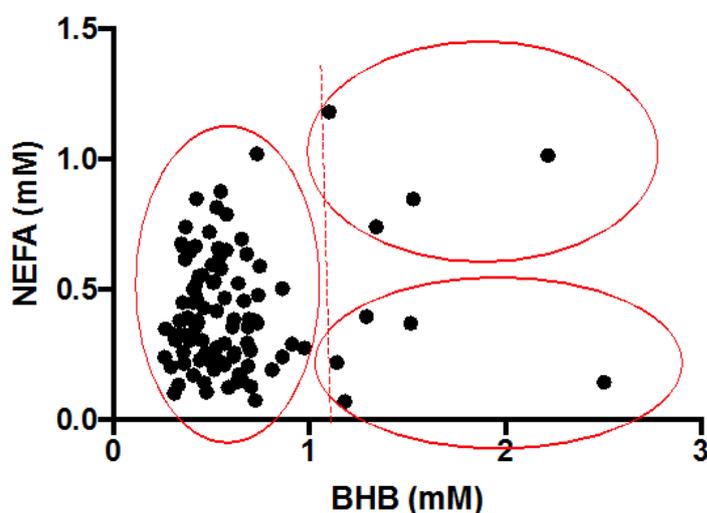


Figure 39 : Concentration plasmatique en NEFA en fonction de la concentration plasmatique en BHB pour les 3 élevages de Prim'Holstein, pour les deux prises de sang du post-partum immédiat (PS3 et PS4)

Il semble impossible d'établir une corrélation simple entre NEFA et BHB. Toutefois, au vu de cette figure, trois groupes se distinguent :

- BHB bas (< 1 mM) ;
- BHB élevé (> 1 mM) et NEFA bas (< 0,4-0,5 mM) ;
- BHB élevé (> 1mM) et NEFA élevé (> 0,4-0,5 mM).

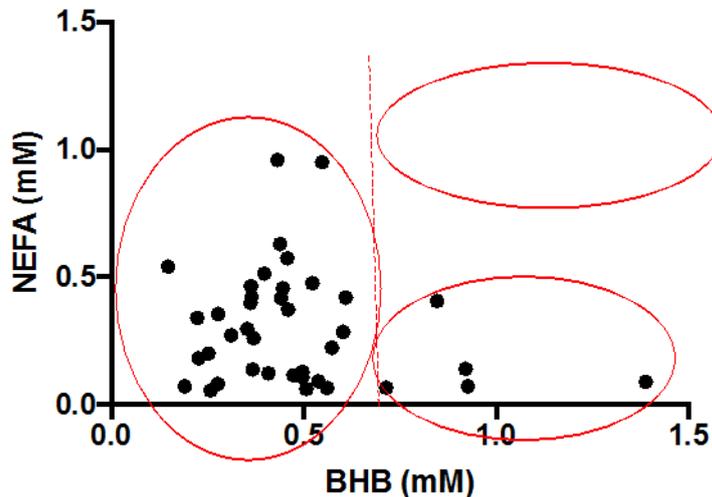


Figure 40 : Concentration plasmatique en NEFA en fonction de la concentration plasmatique en BHB pour l'élevage d'Abondance, pour les deux prises de sang du post-partum immédiat (PS3 et PS4)

En comparant cette figure à la figure précédente (figure 33), seuls deux groupes sont mis en évidence :

- BHB bas (< 0,7-0,8 mM) ;
- BHB élevé (>0,7-0,8 mM) et NEFA bas.

Le troisième groupe avec des BHB élevés et des NEFA élevés est complètement absent pour cet élevage.

De plus, le seuil de BHB observé semble varier : pour les Prim'Holstein, il semble se situer autour de 1,0 mM tandis que pour les Abondance, il semble inférieur, et proche de 0,7 mM.

Il semble compliqué d'établir un seuil pour les NEFA au vu de la répartition homogène des résultats pour les Prim'Holstein. Il convient de remarquer que, quel que soit l'élevage, les valeurs de NEFA sont comprises entre 0 et 1 mM. Pour les Abondance, l'essentiel des résultats sont compris entre 0 et 0,6 mM, avec deux points extrêmes autour de 1 mM.

C. Corrélation des BHB et NEFA avec les paramètres biochimiques de base

Pour chaque prélèvement, une biochimie de base a été réalisée, et chaque paramètre a été comparé un à un avec les concentrations plasmatiques en BHB et NEFA par un test de Pearson.

Tableau VI : Résultats des tests de Pearson effectués entre BHB, NEFA et paramètres biochimiques de base en pre partum.

HOL représente le regroupement des 3 élevages de Prim'Holstein, ABO représente l'élevage d'Abondance. Les cases colorées en vert correspondent aux corrélations significatives.

	Acides biliaires	Albumine	ASAT	Bilirubine totale	Calcium	Cholestérol	γ -GT	GLDH	Phosphore	Protéines totales	Urée
BHB HOL	$p = 0,097$	$p = 0,77$	$p = 0,27$	$p = 0,0016$	$p = 0,72$	$p = 0,44$	$p = 0,064$	$p = 0,62$	$p = 0,58$	$p = 0,11$	$p = 0,14$
	$R^2 = 0,044$	$R^2 = 0,0014$	$R^2 = 0,020$	$R^2 = 0,15$	$R^2 = 0,0021$	$R^2 = 0,010$	$R^2 = 0,055$	$R^2 = 0,0040$	$R^2 = 0,0051$	$R^2 = 0,041$	$R^2 = 0,036$
BHB ABO	$p = 0,91$	$p = 0,52$	$p = 0,097$	$p = 0,52$	$p = 0,065$	$p = 0,65$	$p = 0,18$	$p = 0,25$	$p = 0,71$	$p = 0,25$	$p = 0,82$
	$R^2 = 0,00055$	$R^2 = 0,016$	$R^2 = 0,12$	$R^2 = 0,0080$	$R^2 = 0,070$	$R^2 = 0,0050$	$R^2 = 0,017$	$R^2 = 0,050$	$R^2 = 0,0054$	$R^2 = 0,051$	$R^2 = 0,0021$
NEFA HOL	$p = 0,16$	$p = 0,37$	$p = 0,72$	$p < 0,0001$	$p = 0,71$	$p = 0,49$	$p = 0,96$	$p = 0,22$	$p = 0,55$	$p = 0,18$	$p = 0,41$
	$R^2 = 0,032$	$R^2 = 0,013$	$R^2 = 0,0021$	$R^2 = 0,53$	$R^2 = 0,0023$	$R^2 = 0,0080$	$R^2 < 0,0001$	$R^2 = 0,024$	$R^2 = 0,0058$	$R^2 = 0,029$	$R^2 = 0,011$
NEFA ABO	$p = 0,88$	$p = 0,39$	$p = 0,67$	$p < 0,0001$	$p = 0,73$	$p = 0,35$	$p = 0,47$	$p = 0,32$	$p = 0,077$	$p = 0,14$	$p = 0,26$
	$R^2 = 0,00083$	$R^2 = 0,028$	$R^2 = 0,0070$	$R^2 = 0,55$	$R^2 = 0,0045$	$R^2 = 0,033$	$R^2 = 0,020$	$R^2 = 0,038$	$R^2 = 0,1156$	$R^2 = 0,082$	$R^2 = 0,048$

Tableau VII : Résultats des tests de Pearson effectués entre BHB, NEFA et paramètres biochimiques de base en post partum.

HOL représente le regroupement des 3 élevages de Prim'Holstein, ABO représente l'élevage d'Abondance. Les cases colorées en vert correspondent aux corrélations significatives.

	Acides biliaires	Albumine	ASAT	Bilirubine totale	Calcium	Cholestérol	γ -GT	GLDH	Phosphore	Protéines totales	Urée
BHB HOL	$p = 0,64$	$p = 0,31$	$p = 0,60$	$p = 0,79$	$p = 0,39$	$p = 0,091$	$p = 0,31$	$p = 0,66$	$p = 0,75$	$p = 0,11$	$p = 0,63$
	$R^2 = 0,0036$	$R^2 = 0,017$	$R^2 = 0,0047$	$R^2 = 0,0012$	$R^2 = 0,013$	$R^2 = 0,047$	$R^2 = 0,017$	$R^2 = 0,0033$	$R^2 = 0,0017$	$R^2 = 0,042$	$R^2 = 0,0039$
BHB ABO	$p = 0,27$	$p = 0,89$	$p = 0,73$	$p = 0,39$	$p = 0,13$	$p = 0,46$	$p = 0,41$	$p = 0,81$	$p = 0,30$	$p = 0,87$	$p = 0,88$
	$R^2 = 0,040$	$R^2 = 0,00066$	$R^2 = 0,0039$	$R^2 = 0,025$	$R^2 = 0,073$	$R^2 = 0,019$	$R^2 = 0,023$	$R^2 = 0,0019$	$R^2 = 0,035$	$R^2 = 0,0009$	$R^2 = 0,0008$
NEFA HOL	$p = 0,0033$	$p = 0,24$	$p = 0,031$	$p < 0,0001$	$p = 0,16$	$p = 0,43$	$p = 0,45$	$p = 0,50$	$p = 0,018$	$p = 0,047$	$p = 0,0014$
	$R^2 = 0,13$	$R^2 = 0,023$	$R^2 = 0,075$	$R^2 = 0,53$	$R^2 = 0,033$	$R^2 = 0,010$	$R^2 = 0,0093$	$R^2 = 0,0076$	$R^2 = 0,090$	$R^2 = 0,064$	$R^2 = 0,16$
NEFA ABO	$p = 0,32$	$p = 0,53$	$p = 0,18$	$p < 0,0001$	$p = 0,26$	$p = 0,70$	$p = 0,22$	$p = 0,86$	$p = 0,019$	$p = 0,26$	$p = 0,38$
	$R^2 = 0,033$	$R^2 = 0,013$	$R^2 = 0,059$	$R^2 = 0,72$	$R^2 = 0,042$	$R^2 = 0,0051$	$R^2 = 0,050$	$R^2 = 0,0011$	$R^2 = 0,17$	$R^2 = 0,043$	$R^2 = 0,026$

Les BHB semblent n'être corrélés à aucun paramètre biochimique de base, que ce soit en *pre partum* en *post partum* pour chacune des races.

En *pre partum*, les NEFA semblent corrélés de manière assez forte avec la bilirubine totale uniquement. Ensuite, en *post partum*, on observe une différence qui s'établit entre les deux races :

- pour les vaches Abondance, la bilirubine totale est fortement corrélée, de même que le phosphore ;
- pour les vaches Prim'Holstein, la bilirubine est toujours fortement corrélée et on observe des corrélations, moins importantes mais significatives pour les acides biliaires, les ASAT, le phosphore, les protéines totales et l'urée.

III. Discussion

A. Evolution des BHB et NEFA au cours de la période de transition

Cette évolution est a priori bien connue : comme nous l'avons vu, la période de transition est marquée par des besoins énergétiques fortement majorés par la fin de la gestation, puis la lactation. La vache laitière doit ainsi mettre en place des mécanismes de mobilisation des réserves pour assurer un apport énergétique suffisant à la période concernée. Il est donc tout à fait classique que les BHB et NEFA soient à des taux supérieurs par rapport aux valeurs de base.

On retrouve ainsi des différences significatives (figure 35) entre les concentrations en BHB en *pre partum* et en *post partum* pour les quatre élevages, marquant cette demande énergétique fortement majorée au cours de la période de transition.

Si une augmentation des concentrations plasmatiques en NEFA est attendue, elle n'est retrouvée de manière significative que dans les deux élevages les plus productifs (FAY et BAR). Dans les élevages VID et ABO, il n'y aucune différence significative observée entre le *pre partum* et le *post partum*. Ceci peut être interprété de deux façons :

- soit la demande énergétique n'est pas suffisamment importante, et la vache n'a pas de nécessité de mobiliser ses réserves ;
- soit l'animal n'a pas de réserves à mobiliser, d'où l'absence d'augmentation des concentrations plasmatiques en NEFA.

Si l'on étudie la figure 39 qui concerne la race Prim'Holstein, trois groupes ont été identifiés selon les valeurs de BHB et NEFA obtenues en post-partum immédiat :

- BHB bas ;
- BHB élevé et NEFA bas ;
- BHB élevé et NEFA élevé.

Il convient d'associer à ces trois groupes une situation physiologique ou pathologique au niveau de l'animal. Les BHB bas concernent des animaux qui arrivent avec succès à compenser leur déficit énergétique, que ce soit en mobilisant leurs réserves ou non. Ainsi, on peut supposer que pour ces taux de BHB bas, lorsque les NEFA augmentent, ceci est associé à une mobilisation des réserves lipidiques augmentée à cause de la demande énergétique, mais tout en restant dans des valeurs acceptables. Vraisemblablement, ce sont ces animaux qui ont la meilleure production laitière.

Lorsque les BHB sont élevés et les NEFA bas, une situation pathologique s'installe avec une cétogenèse accrue. La faible quantité de NEFA dans le sang souligne l'absence de mobilisation des réserves, qui est vraisemblablement expliquée par l'absence même de ces réserves. Cette situation concerne des animaux en mauvais état corporel, qui n'ont pas de réserve à mobiliser (NEFA faibles) et qui sont en déficit énergétique (BHB élevés).

Lorsque les NEFA sont élevés avec les BHB également élevés, les animaux mobilisent leurs réserves lipidiques, qui fondent rapidement pour assurer la production laitière. Malgré

cette intense mobilisation, l'énergie obtenue n'est pas suffisante pour compenser le déficit énergétique, et le métabolisme énergétique reste déséquilibré.

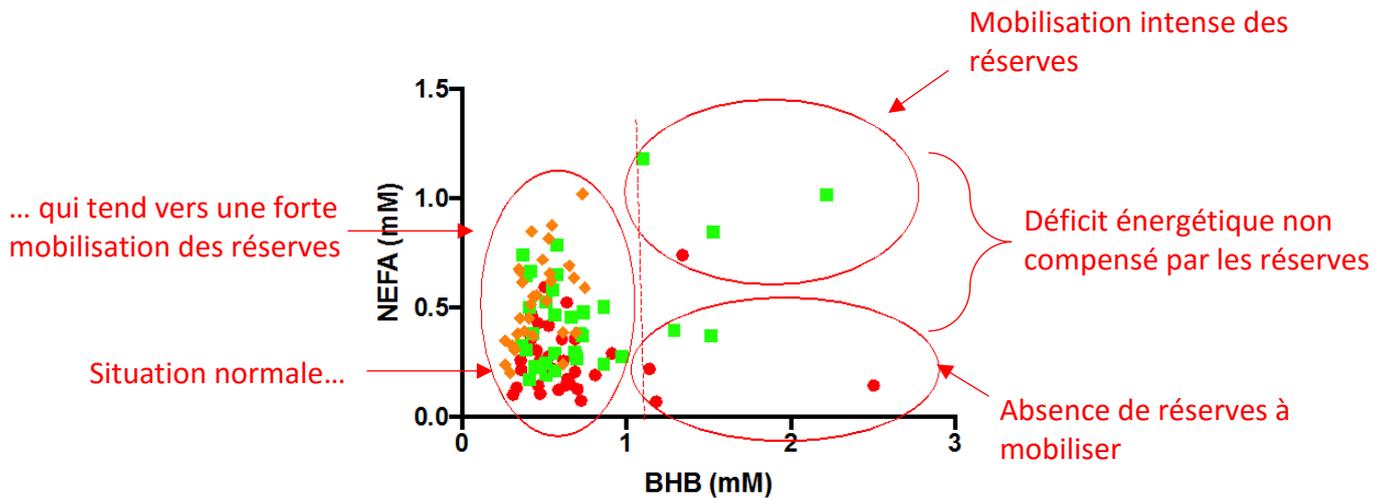


Figure 41 : Représentation des trois groupes d'animaux selon leur métabolisme énergétique. Les points rouges représentent l'élevage FAY, les losanges oranges l'élevage BAR et les ronds rouges l'élevages VID.

La figure 41 nous permet d'analyser la situation élevage par élevage. Pour rappel, l'élevage FAY est celui avec le niveau moyen de production le plus important (> 7 000 kg de lait par lactation), tandis que l'élevage VID est celui avec le niveau moyen le plus faible (< 6 000 kg de lait par lactation, l'élevage BAR étant intermédiaire.

En terme de métabolisme énergétique, l'élevage BAR semble ainsi le plus équilibré : aucune vache ne se trouve dans les zones extrêmes, la concentration en BHB reste basse avec des NEFA qui augmentent et peuvent être élevés, mais sans arriver à une situation de déséquilibre énergétique.

Pour l'élevage FAY, ce déséquilibre est atteint pour des animaux pour lesquels le métabolisme est en excès de fonctionnement : les demandes sont énormes pour atteindre la production laitière souhaitée, et les réserves sont en conséquence fortement utilisées. Ceci peut, dans un second temps, mener à la disparition progressive des réserves, comme en attestent les deux points dans la zone inférieure.

L'élevage VID, à l'inverse, est marqué par des concentrations en NEFA basses pour l'essentiel des animaux, signe que ces vaches n'ont pas ou peu de réserves à mobiliser. Lorsque la demande est trop forte, elles sont ainsi dans l'incapacité de pouvoir combler le déficit et présentent, d'où les points observés dans la zone inférieure.

Cette analyse souligne l'importance de la conduite d'élevage. Malgré la même race des vaches qui composent ces trois élevages, la conduite variant de l'un à l'autre donne des résultats de production différents. Ces résultats se trouvent ici, puisqu'on retrouve des animaux plus ou moins en déficit énergétique selon les élevages.

Ce graphique donnant les concentrations plasmatiques en NEFA en fonction de celles en BHB permet ainsi d'orienter un diagnostic de troupeau. Si pour l'élevage BAR, la conduite

d'élevage semble tout à fait satisfaisante, les deux autres élevages devraient être soumis à une exploration complémentaire. Pour l'élevage FAY, les vaches ont des réserves graisseuses qui leur permettent de compenser le déficit énergétique majeur du *post partum*, mais elles puisent en quantité trop importante dans ces réserves. Il serait ainsi intéressant d'étudier la ration distribuée en *post partum* immédiat, qui pourrait ne pas être suffisante pour combler ces besoins.

Pour l'élevage VID, il n'y a pas ou peu de réserves à mobiliser : il faudrait donc plutôt s'intéresser au *pre partum* et au tarissement, puisqu'il est probable que les vaches arrivent au vêlage avec des réserves graisseuses trop faible, avec une note d'état corporel trop basse.

B. Sensibilité aux BHB et NEFA

Si de nombreuses études ont été publiées pour la race Prim'Holstein, comme rapporté dans la partie bibliographique, afin d'établir des seuils de BHB et NEFA à partir desquels la cétose subclinique s'installe, il n'y a, a priori, pas d'étude qui étudie de tels seuils pour une race laitière plus rustique comme la race Abondance.

Les figures 39 et 40, qui présentent le graphique des concentrations plasmatiques en NEFA en fonction de celles en BHB respectivement pour les Prim'Holstein et les Abondance, nous permettent d'émettre une hypothèse sur le seuil à admettre pour la race Abondance. Pour la race Prim'Holstein, on retrouve un seuil autour de 1,0 mM, seuil qui est admis dans les différentes publications à ce sujet (seuils variant de 1,0 mM à 1,4 mM).

En comparant l'allure des deux figures, on observe sur la figure 40 que des valeurs extrêmes sont observées pour la race Abondance pour un seuil en [BHB] de 0,7-0,8 mM. Pour confirmer la validité de seuil, il conviendrait de faire une étude avec un échantillon de taille plus importante, et de confronter ce seuil avec des données de production, des données de reproduction et des données d'incidence clinique sur les maladies du *peri partum* (métrite, mammité, déplacement de caillette, ...).

Suivant cette hypothèse, il semblerait ainsi que le seuil de cétose subclinique pour la race Abondance soit inférieur au seuil communément admis pour la race Prim'Holstein. Malgré leur rusticité, les vaches Abondance seraient donc plus sensibles à l'augmentation de la concentration plasmatique en BHB, même si une étude épidémiologique à plus large échelle serait nécessaire pour connaître la prévalence de la cétose subclinique dans cette race, notamment avec l'inclusion d'élevages différents, afin de lisser l'effet « conduite d'élevage ».

L'étude de la sensibilité aux NEFA semble plus compliquée, car aucun seuil clair ne peut être ici établi, et aucune différence entre la race Prim'Holstein et la race Abondance ne peut être identifiée avec cette étude.

C. Lien avec les paramètres biochimiques de base

Les tableaux VI et VII nous montrent les corrélations entre BHB, NEFA et paramètres biochimiques de base. La bilirubine totale semble être un paramètre corrélé fortement avec les NEFA, que ce soit avant ou après le vêlage. En revanche, dans la race Prim'Holstein, des corrélations s'établissent en *post partum* par rapport au *pre partum* avec plusieurs paramètres (acides biliaires, ASAT, phosphore, protéines totales et urée) qui sont caractéristiques de la fonction hépatique.

Cette corrélation peut s'expliquer par une atteinte débutante du foie sur les vaches Prim'Holstein entrant en lactation. En effet, comme nous l'avons vu dans la première partie, le foie est un organe sévèrement mis à contribution en début de lactation, notamment pour la néoglucogénèse. L'augmentation de ces paramètres biochimiques souligne que la fonction du foie commence à être atteinte, sans toutefois observer des atteintes majeures sur ces animaux. Il est très probable que le niveau de production augmentant d'autant plus, comme sur les vaches laitières américaines à plus de 10 000 L de lait par lactation, l'atteinte du foie serait beaucoup plus marquée avec des corrélations d'autant plus importantes.

En revanche, l'absence de corrélation pour les vaches Abondance marque l'absence vraisemblable d'atteinte hépatique. Si le seuil en BHB pour cette race semble ainsi plus faible, il semble qu'elle soit également plus résistante aux atteintes hépatiques précoces en début de lactation, tendance qu'il faudrait confirmer avec un échantillon plus important (avec un

Conclusion

Pour la vache laitière, la période de transition est un événement crucial de son cycle de vie, que l'éleveur se doit de gérer de la manière la plus adéquate possible. En effet, cette période est marquée par un déficit énergétique majeur, dû aux besoins de gestation maximaux et aux besoins de lactation qui s'ajoutent dès le vêlage. Comme l'alimentation seule ne suffit pas à combler ces besoins, la vache laitière doit mettre en place des mécanismes de compensations. Elle puise ainsi dans ses réserves adipeuses, afin de mobiliser des acides gras non estérifiés comme source d'énergie dans les organes les plus demandeurs en énergie.

Avec cette mobilisation grasseuse, la physiologie de l'animal est profondément modifiée. La néoglucogenèse est favorisée afin d'exploiter les acides gras non estérifiés en tant que source d'énergie, mais leur oxydation partielle mène la production de corps cétoniques, dont le principal représentant est le β -hydroxybutyrate. Leur accumulation trop importante est à l'origine du développement de cétooses subcliniques qui, si elles ne présentent pas de signes cliniques directs, ont des conséquences cliniques non négligeables, notamment sur la production laitière, les performances de reproduction et les maladies du péri-partum.

L'objectif de cette étude est ainsi d'étudier le profil métabolique en β -hydroxybutyrate et acides gras non estérifiés au cours de la période de transition, et d'établir un comparatif entre deux types de races laitières : la Prim'Holstein, race sélectionnée génétiquement pour une forte production laitière, et l'Abondance, race plus rustique. Si la race Prim'Holstein a été le sujet de nombreuses études à travers le monde, la race Abondance a été peu étudiée, postulant l'absence de cétoose subclinique chez ces animaux.

Si le profil classique a été retrouvé quelle que soit la race, à savoir une augmentation progressive des BHB et NEFA tout au long de la période de transition, des différences sont à observer. La race Prim'Holstein est caractérisée par trois types d'animaux : des animaux à BHB bas (situation physiologique, avec des NEFA plus ou moins élevés qui caractérisent la mobilisation des graisses), des animaux à BHB élevés et NEFA bas (impossibilité de mobiliser des réserves grasseuses), ainsi que des animaux à BHB élevés et NEFA élevés (mobilisation des graisses importante, mais insuffisante pour combler le déficit énergétique). Dans la race Abondance, aucune vache incluse dans l'étude ne présente des BHB élevés couplés à des NEFA élevés, mais les deux autres groupes sont en revanche bien identifiés.

Déterminer un seuil de BHB semble être un facteur crucial pour identifier des vaches en cétoose subclinique. Pour la race Prim'Holstein, différents seuils sont rapportés dans la littérature et dans cette étude, le seuil de 1,0 mM semble être le seuil le plus adapté. En revanche, pour la race Abondance, ce seuil semble inférieur est être autour de 0,7-0,8 mM : les animaux de cette race semblent ainsi être plus sensibles à la circulation de corps cétoniques.

La poursuite de l'étude passe par l'analyse des conséquences cliniques sur les animaux concernés : lorsque les NEFA augmentent à BHB bas, il semble que ce soit au profit d'une meilleure production laitière. Mais quand les BHB viennent à augmenter, le déficit

énergétique s'accroît et c'est à ce moment-là que des conséquences cliniques sont observées.

Au final, pour confirmer les résultats de cette étude, un échantillon supérieur d'animaux serait pertinent pour affiner les valeurs des seuils obtenues. Il s'avère que la courbe NEFA en fonction des BHB peut représenter un outil pour le diagnostic de troupeau, en tant qu'appui pour identifier auprès de l'éleveur des déficits, ou non, en terme de conduite d'élevage.

Bibliographie

- [1] J. A. A. McArt, D. V. Nydam, G. R. Oetzel, T. R. Overton, et P. A. Ospina, « Elevated non-esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance », *Vet. J.*, vol. 198, n° 3, p. 560-570, déc. 2013.
- [2] J. K. Drackley, « Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier? », *J. Dairy Sci.*, vol. 82, n° 11, p. 2259–2273, 1999.
- [3] C. Weber *et al.*, « Effects of dry period length on milk production, body condition, metabolites, and hepatic glucose metabolism in dairy cows », *J. Dairy Sci.*, vol. 98, n° 3, p. 1772-1785, mars 2015.
- [4] J. A. A. McArt, D. V. Nydam, et G. R. Oetzel, « Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle », *J. Dairy Sci.*, vol. 95, n° 9, p. 5056-5066, sept. 2012.
- [5] P. A. Ospina, J. A. McArt, T. R. Overton, T. Stokol, et D. V. Nydam, « Using Nonesterified Fatty Acids and β -Hydroxybutyrate Concentrations During the Transition Period for Herd-Level Monitoring of Increased Risk of Disease and Decreased Reproductive and Milking Performance », *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, vol. 29, n° 2, p. 387-412, juill. 2013.
- [6] R. J. Grant et J. L. Albright, « Feeding behavior and management factors during the transition period in dairy cattle », *J. Anim. Sci.*, vol. 73, n° 9, p. 2791-2803, 1995.
- [7] J. P. Goff et R. L. Horst, « Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders^{1, 2} », *J. Dairy Sci.*, vol. 80, n° 7, p. 1260–1268, 1997.
- [8] J. D. De Koster et G. Opsomer, « Insulin Resistance in Dairy Cows », *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, vol. 29, n° 2, p. 299-322, juill. 2013.
- [9] A. W. Bell et D. E. Bauman, « Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation », *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, vol. 2, n° 3, p. 265–278, 1997.
- [10] J. R. Aschenbach, N. B. Kristensen, S. S. Donkin, H. M. Hammon, et G. B. Penner, « Gluconeogenesis in dairy cows: The secret of making sweet milk from sour dough », *IUBMB Life*, vol. 62, n° 12, p. 869-877, déc. 2010.
- [11] G. A. Contreras, C. Strieder-Barboza, et W. Raphael, « Adipose tissue lipolysis and remodeling during the transition period of dairy cows », *J. Anim. Sci. Biotechnol.*, vol. 8, mai 2017.
- [12] M. Ahmadian, R. E. Duncan, K. Jaworski, E. Sarkadi-Nagy, et H. S. Sul, « Triacylglycerol metabolism in adipose tissue », *Future Lipidol.*, vol. 2, n° 2, p. 229-237, avr. 2007.
- [13] C. Cuvelier, J.-F. Cabaraux, I. Dufrasne, L. Istasse, et J.-L. Hornick, « Transport sanguin et métabolisme hépatique des acides gras chez le ruminant », in *Annales de Médecine Vétérinaire*, 2005, vol. 149, p. 117–131.
- [14] C. K. Reynolds, P. C. Aikman, B. Lupoli, D. J. Humphries, et D. E. Beever, « Splanchnic

metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation », *J. Dairy Sci.*, vol. 86, n° 4, p. 1201–1217, 2003.

[15] H. M. White, « The role of TCA cycle anaplerosis in ketosis and fatty liver in periparturient dairy cows », *Animals*, vol. 5, n° 3, p. 793–802, 2015.

[16] J. H. van der Kolk, J. J. Gross, V. Gerber, et R. M. Bruckmaier, « Disturbed bovine mitochondrial lipid metabolism: a review », *Vet. Q.*, vol. 37, n° 1, p. 262–273, 2017.

[17] R. P. Brockman et B. Laarveld, « Effect of insulin on gluconeogenesis and the metabolism of lactate in sheep », *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 64, n° 8, p. 1055-1059, août 1986.

[18] J. B. Andersen, D. G. Mashek, T. Larsen, M. O. Nielsen, et K. L. Ingvarsten, « Effects of Hyperinsulinaemia under Euglycaemic Condition on Liver Fat Metabolism in Dairy Cows in Early and Mid-lactation », *J. Vet. Med. Ser. A*, vol. 49, n° 2, p. 65-71, mars 2002.

[19] A. Hayirli, « The Role of Exogenous Insulin in the Complex of Hepatic Lipidosis and Ketosis Associated with Insulin Resistance Phenomenon in Postpartum Dairy Cattle », *Vet. Res. Commun.*, vol. 30, n° 7, p. 749-774, oct. 2006.

[20] C. Weber *et al.*, « Insulin-dependent glucose metabolism in dairy cows with variable fat mobilization around calving », *J. Dairy Sci.*, vol. 99, n° 8, p. 6665-6679, août 2016.

[21] S. Mann *et al.*, « Short communication: The association of adiponectin and leptin concentrations with prepartum dietary energy supply, parity, body condition, and postpartum hyperketonemia in transition dairy cows », *J. Dairy Sci.*, vol. 101, n° 1, p. 806-811, janv. 2018.

[22] H. Chen *et al.*, « Adiponectin activates the AMPK signaling pathway to regulate lipid metabolism in bovine hepatocytes », *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 138, p. 445-454, nov. 2013.

[23] C. S. Krumm *et al.*, « Effect of hormonal and energy-related factors on plasma adiponectin in transition dairy cows », *J. Dairy Sci.*, vol. 100, n° 11, p. 9418-9427, nov. 2017.

[24] A. Gyórfy *et al.*, « Glycogenic induction of thyroid hormone conversion and leptin system activation in the liver of postpartum dairy cows », *Acta Vet. Hung.*, vol. 57, n° 1, p. 139-146, mars 2009.

[25] M. Reverchon *et al.*, « Resistin in Dairy Cows: Plasma Concentrations during Early Lactation, Expression and Potential Role in Adipose Tissue », *PLoS ONE*, vol. 9, n° 3, p. e93198, mars 2014.

[26] A. R. Hippen, « Glucagon as a Potential Therapy for Ketosis and Fatty Liver », *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, vol. 16, n° 2, p. 267-282, juill. 2000.

[27] G. de Boer, A. Trenkle, et J. W. Young, « Glucagon, Insulin, Growth Hormone, and Some Blood Metabolites During Energy Restriction Ketonemia of Lactating Cows », *J. Dairy Sci.*, vol. 68, n° 2, p. 326-337, févr. 1985.

- [28] P. R. B. Silva *et al.*, « Effects of treatment of periparturient dairy cows with recombinant bovine somatotropin on health and productive and reproductive parameters », *J. Dairy Sci.*, vol. 100, n° 4, p. 3126-3142, avr. 2017.
- [29] D. E. Bauman, « Effects of Exogenous Bovine Somatotropin on Lactation », p. 25.
- [30] A. W. Bell, « Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation », *J. Anim. Sci.*, vol. 73, n° 9, p. 2804-2819.
- [31] T. F. Duffield, K. D. Lissemore, B. W. McBride, et K. E. Leslie, « Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production », *J. Dairy Sci.*, vol. 92, n° 2, p. 571-580, févr. 2009.
- [32] P. A. Ospina, D. V. Nydam, T. Stokol, et T. R. Overton, « Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases », *J. Dairy Sci.*, vol. 93, n° 2, p. 546-554, févr. 2010.
- [33] D. Raboisson, M. Mounié, et E. Maigné, « Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: A meta-analysis and review », *J. Dairy Sci.*, vol. 97, n° 12, p. 7547-7563, déc. 2014.
- [34] E. I. Kaufman, V. H. Asselstine, S. J. LeBlanc, T. F. Duffield, et T. J. DeVries, « Association of rumination time and health status with milk yield and composition in early-lactation dairy cows », *J. Dairy Sci.*, vol. 101, n° 1, p. 462-471, janv. 2018.
- [35] T. OHGI, S. Kamimura, Y. Minezaki, et M. Takahashi, « Relationship between fat accumulation in the liver and energy intake, milk fat yield and blood metabolites in dairy cows », *Anim. Sci. J.*, vol. 76, n° 6, p. 549-557, 2005.
- [36] D. G. Grieve, S. Korver, Y. S. Rijpkema, et G. Hof, « Relationship between milk composition and some nutritional parameters in early lactation », *Livest. Prod. Sci.*, vol. 14, n° 3, p. 239-254, 1986.
- [37] A. Abdelli, D. Raboisson, R. Kaidi, B. Ibrahim, A. Kalem, et M. Iguer-Ouada, « Elevated non-esterified fatty acid and β -hydroxybutyrate in transition dairy cows and their association with reproductive performance and disorders: A meta-analysis », *Theriogenology*, vol. 93, p. 99-104, avr. 2017.
- [38] R. B. Walsh, J. S. Walton, D. F. Kelton, S. J. LeBlanc, K. E. Leslie, et T. F. Duffield, « The Effect of Subclinical Ketosis in Early Lactation on Reproductive Performance of Postpartum Dairy Cows », *J. Dairy Sci.*, vol. 90, n° 6, p. 2788-2796, juin 2007.
- [39] A. J. Rutherford, G. Oikonomou, et R. F. Smith, « The effect of subclinical ketosis on activity at estrus and reproductive performance in dairy cattle », *J. Dairy Sci.*, vol. 99, n° 6, p. 4808-4815, juin 2016.
- [40] P. Monget, P. Froment, C. Moreau, B. Grimard, et J. Dupont, « Les interactions métabolisme-reproduction chez les bovins Influence de la balance énergétique sur la fonction

ovarienne », *Médecin Vét. Qué.*, vol. 34, p. 69–71, 2004.

[41] N. Lacetera, D. Scalia, O. Franci, U. Bernabucci, B. Ronchi, et A. Nardone, « Effects of nonesterified fatty acids on lymphocyte function in dairy heifers », *J. Dairy Sci.*, vol. 87, n° 4, p. 1012–1014, 2004.

[42] N. Lacetera, D. Scalia, U. Bernabucci, B. Ronchi, D. Pirazzi, et A. Nardone, « Lymphocyte functions in overconditioned cows around parturition », *J. Dairy Sci.*, vol. 88, n° 6, p. 2010–2016, 2005.

[43] K. Schulz *et al.*, « Effects of elevated parameters of subclinical ketosis on the immune system of dairy cows: *in vivo* and *in vitro* results », *Arch. Anim. Nutr.*, vol. 69, n° 2, p. 113-127, mars 2015.

[44] A. T. M. van Kneysel *et al.*, « Natural Antibodies Related to Energy Balance in Early Lactation Dairy Cows », *J. Dairy Sci.*, vol. 90, n° 12, p. 5490-5498, déc. 2007.

[45] D. S. Hammon, I. M. Evjen, T. R. Dhiman, J. P. Goff, et J. L. Walters, « Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders », *Vet. Immunol. Immunopathol.*, vol. 113, n° 1-2, p. 21-29, sept. 2006.

[46] V. S. Suthar, J. Canelas-Raposo, A. Deniz, et W. Heuwieser, « Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows », *J. Dairy Sci.*, vol. 96, n° 5, p. 2925-2938, mai 2013.

[47] K. Doll, M. Sickinger, et T. Seeger, « New aspects in the pathogenesis of abomasal displacement », *Vet. J.*, vol. 181, n° 2, p. 90-96, août 2009.

[48] N. Chapinal *et al.*, « The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period », *J. Dairy Sci.*, vol. 94, n° 10, p. 4897-4903, oct. 2011.

[49] S. LeBlanc, « Interactions of Metabolism, Inflammation, and Reproductive Tract Health in the Postpartum Period in Dairy Cattle: Reproductive Tract Inflammation in Cattle », *Reprod. Domest. Anim.*, vol. 47, p. 18-30, août 2012.

[50] S. J. LeBlanc, T. Osawa, et J. Dubuc, « Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cows », *Theriogenology*, vol. 76, n° 9, p. 1610-1618, déc. 2011.

[51] W. Suriyasathaporn, C. Heuer, E. N. Noordhuizen-Stassen, et Y. H. Schukken, « Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review », *Vet. Res.*, vol. 31, n° 4, p. 397–412, 2000.

[52] J. R. Amory, Z. E. Barker, J. L. Wright, S. A. Mason, R. W. Blowey, et L. E. Green, « Associations between sole ulcer, white line disease and digital dermatitis and the milk yield of 1824 dairy cows on 30 dairy cow farms in England and Wales from February 2003–November 2004 », *Prev. Vet. Med.*, vol. 83, n° 3-4, p. 381-391, mars 2008.

[53] S. C. Archer, M. J. Green, et J. N. Huxley, « Association between milk yield and serial locomotion score assessments in UK dairy cows », *J. Dairy Sci.*, vol. 93, n° 9, p. 4045-4053, sept. 2010.

- [54] P. F. Mostert, E. A. M. Bokkers, C. E. van Middelaar, H. Hogeveen, et I. J. M. de Boer, « Estimating the economic impact of subclinical ketosis in dairy cattle using a dynamic stochastic simulation model », *animal*, vol. 12, n° 01, p. 145-154, janv. 2018.
- [55] D. Raboisson, M. Mounié, E. Khenifar, et E. Maigné, « The economic impact of subclinical ketosis at the farm level: Tackling the challenge of over-estimation due to multiple interactions », *Prev. Vet. Med.*, vol. 122, n° 4, p. 417-425, déc. 2015.
- [56] J. A. A. McArt, D. V. Nydam, et M. W. Overton, « Hyperketonemia in early lactation dairy cattle: A deterministic estimate of component and total cost per case », *J. Dairy Sci.*, vol. 98, n° 3, p. 2043-2054, mars 2015.
- [57] Z. Zhang, G. Liu, H. Wang, X. Li, et Z. Wang, « Detection of Subclinical Ketosis in Dairy Cows », *Pak Vet J*, p. 5, 2012.
- [58] M. Iwersen, U. Falkenberg, R. Voigtsberger, D. Forderung, et W. Heuwieser, « Evaluation of an electronic cowside test to detect subclinical ketosis in dairy cows », *J. Dairy Sci.*, vol. 92, n° 6, p. 2618-2624, juin 2009.
- [59] H. Voyvoda et H. Erdogan, « Use of a hand-held meter for detecting subclinical ketosis in dairy cows », *Res. Vet. Sci.*, vol. 89, n° 3, p. 344-351, déc. 2010.
- [60] F. Enjalbert, M. C. Nicot, C. Bayourthe, et R. Moncoulon, « Ketone Bodies in Milk and Blood of Dairy Cows: Relationship between Concentrations and Utilization for Detection of Subclinical Ketosis », *J. Dairy Sci.*, vol. 84, n° 3, p. 583-589, mars 2001.
- [61] A. Mahrt, O. Burfeind, et W. Heuwieser, « Effects of time and sampling location on concentrations of β -hydroxybutyric acid in dairy cows », *J. Dairy Sci.*, vol. 97, n° 1, p. 291-298, janv. 2014.
- [62] J. Carrier, S. Stewart, S. Godden, J. Fetrow, et P. Rapnicki, « Evaluation and Use of Three Cowside Tests for Detection of Subclinical Ketosis in Early Postpartum Cows », *J. Dairy Sci.*, vol. 87, n° 11, p. 3725-3735, nov. 2004.
- [63] J. L. Gordon, S. J. LeBlanc, et T. F. Duffield, « Ketosis Treatment in Lactating Dairy Cattle », *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, vol. 29, n° 2, p. 433-445, juill. 2013.
- [64] E. H. Tatone, T. F. Duffield, M. B. Capel, T. J. DeVries, S. J. LeBlanc, et J. L. Gordon, « A randomized controlled trial of dexamethasone as an adjunctive therapy to propylene glycol for treatment of hyperketonemia in postpartum dairy cattle », *J. Dairy Sci.*, vol. 99, n° 11, p. 8991-9000, nov. 2016.
- [65] S. G. A. van der Drift *et al.*, « Effects of a single glucocorticoid injection on propylene glycol-treated cows with clinical ketosis », *Vet. J.*, vol. 204, n° 2, p. 144-149, mai 2015.
- [66] J. L. Gordon, S. J. LeBlanc, D. F. Kelton, T. H. Herdt, L. Neuder, et T. F. Duffield, « Randomized clinical field trial on the effects of butaphosphan-cyanocobalamin and propylene glycol on ketosis resolution and milk production », *J. Dairy Sci.*, vol. 100, n° 5, p. 3912-3921, mai 2017.

[67] C. Compton, L. Young, et S. McDougall, « Efficacy of controlled-release capsules containing monensin for the prevention of subclinical ketosis in pasture-fed dairy cows », *N. Z. Vet. J.*, vol. 63, n° 5, p. 249-253, sept. 2015.

[68] M. G. Zenobi *et al.*, « Feeding increasing amounts of ruminally protected choline decreased fatty liver in nonlactating, pregnant Holstein cows in negative energy status », *J. Dairy Sci.*, avr. 2018.

[69] R. Ringseis, J. Keller, et K. Eder, « Regulation of carnitine status in ruminants and efficacy of carnitine supplementation on performance and health aspects of ruminant livestock: a review », *Arch. Anim. Nutr.*, vol. 72, n° 1, p. 1-30, janv. 2018.

FLOREE Charles

APPROCHES BIOCHIMIQUES DES CETOSES SUBCLINIQUES DANS DEUX TYPES DE PRODUCTION DE BOVINS LAITIERS

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, le 20 décembre 2018

RESUME :

La cétose subclinique est une affection qui concerne essentiellement les vaches laitières hautes productrices. A travers une revue des mécanismes biochimiques menant à cet état de carence énergétique, cette étude a pour objectif de comparer deux types de production de bovins laitiers : une production avec des vaches de race Prim'Holstein, considérées comme hautes productrices, et une production avec des vaches de race Abondance, considérée comme plus rustiques et moins productrices que les Prim'Holstein.

4 élevages (3 élevages de Prim'Holstein, 1 d'Abondance) du Puy de Dôme ont ainsi été suivis sur plusieurs mois, avec 5 prélèvements sanguins des vaches en période de transition : toutes les semaines de 2 semaines avant vêlage à 2 semaines après vêlage, puis un prélèvement à plus de 6 semaines après vêlage. Différents paramètres biochimiques ont été mesurés pour qualifier l'état de l'animal à l'instant du prélèvement, dont les β -hydroxybutyrates (BHB) et les acides gras non estérifiés (AGNE), qui sont des marqueurs de l'état de cétose subclinique régulièrement utilisés.

S'il semble compliqué d'en tirer des conclusions absolues, il semblerait que les vaches de la race Abondance, malgré leur rusticité, sont plus sensibles au déficit énergétique qui peut s'installer, par rapport aux vaches de la race Prim'Holstein. Ainsi, si le seuil de concentration en BHB de 1,0 mmol/L retrouvé dans la littérature est admis pour la race Prim'Holstein, il semble que pour la race Abondance, ce seuil est abaissé à 0,7-0,8 mmol/L.

Cette première approche souligne ainsi la sensibilité des races considérées comme moins productrices aux concentrations anormalement élevées en BHB, et peut ainsi interroger sur le sous-diagnostic de la cétose subclinique sur ces races.

MOTS CLES :

- cétose
- marqueurs
- bovins laitiers

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur René ECOCHARD
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur Thierry BURONFOSSE
2ème Assesseur :	Madame le Professeur Dominique LE GRAND

DATE DE SOUTENANCE : le 20 décembre 2018