

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES
DEPARTEMENT DE SANTE ANIMALE**

**PROJET DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU
DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE**

SOUS LE THEME

**ACETONEMIE DES VACHES LAITIERES
ETUDE COMPARATIF AVEC LA TOXIMIE DE GESTATION**

PRESENTÉ PAR :

**Mr. DAOUD MOHAMED ABDELHADI
Mr. BOUTICH MAHMOUD**

ENCADRE PAR:

DR. AYAD MED



**ANNEE
UNIVERSITAIRE
2013-2014**

Remerciements.

Nous remercions avant tout Dieu qui nous a éclairé le chemin du savoir et qui nous a attribué le courage la patience et la volonté de réaliser ce modeste travail et notre grand salut sur le premier éducateur notre prophète Mohamed que le salut soit sur lui.

*Nous remercions à exprimer mes sincères gratitudes et mes remerciements les plus vifs à notre enseignant encadreur M^r. **AYAD MED.***

Nous exprimons notre reconnaissance à nos parents, à nos frères et nos sœurs, car ils ont été très compréhensifs, ils nous ont soutenus et ils nous ont offert toutes les bonnes conditions pour achever cette modeste œuvre.

A tout nos professeurs ainsi que, le personnel de la faculté des lettres et langues étrangères département de la langue française.

Spéciale remerciement à :

M. SAYEM Mohamed Said

M. HALLOUZ Hadj Fghoul

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

FIGURE 1 : EVALUATION DE L'ENERGIE NECESSAIRE, EFFECTIVEMENT CONSOMMEE ET UTILISEE PAR LA MAMELLE CHEZ UNE VACHE EN DEBUT DE LACTATION (D'APRES BELL, 1995)

FIGURE 2 : EVOLUTION DES DEPENSES ENERGETIQUES CHEZ LA VACHE LAITIERE APRES LA MISE BAS (MINISTERE DE L'AGRICULTURE DU CANADA)

FIGURE 3 : INFLUENCE DE L'ETAT CORPOREL SUR LA CAPACITE D'INGESTION (D'APRES GARNSWORTHY ET TOPPS, 1982)

FIGURE 4 : EVOLUTION DE LA QUANTITE DE MATIERE SECHE INGEREE APRES LE VELAGE SUIVANT LE REGIME ALIMENTAIRE EN PREPARTUM (D'APRES HOLOCOMB, 2001).

FIGURE 5 : INFLUENCE DU REGIME ALIMENTAIRE SUR LA LIPOLYSE CHEZ LA VACHE (D'APRES RUKKWAMSUK ET AL, 1999)

FIGURE 6 : IMPORTANCE DE LA STEATOSE HEPATIQUE EN FONCTION DU REGIME ALIMENTAIRE SUIVI (D'APRES RUKKWAMSUK ET AL., 1998).

FIGURE 7 : EVOLUTION DE L'INSULINEMIE LORS DE L'INDUCTION D'UNE STEATOSE HEPATIQUE PAR SURALIMENTATION (D'APRES RUKKWAMSUK ET AL, 1998).

FIGURE 8 : EFFETS DE L'AMMONIUM SUR LA CONVERSION DE L'ALANINE ET DU PROPIONATE EN GLUCOSE, (D'APRES OVERTON ET AL, 1999)

FIGURE 9 : EFFETS DE LA CETOSE SUR LA CONCENTRATION EN ACIDES GRAS DU FOIE (D'APRES VEENHUIZEN ET AL., 1991)

FIGURE 10 : EFFICACITE D'UN TRAITEMENT D'INDUCTION DE LA PARTURITION PAR LA DEXAMETHASONE (D'APRES HUNT, 1976).

FIGURE 11 : EFFETS DE DIFFERENTES DOSES DE DEXAMETHASONE SUR L'INDUCTION DE LA PARTURITION (D'APRES HUNT, 1976).

FIGURE 12 : EFFETS DE LA NOTE D'ETAT CORPOREL SUR LA CETOGENESE CHEZ LA VACHE (D'APRES BUSATO ET AL., 2002)

FIGURE 13 : EFFETS D'UNE SUPPLEMENTATION DE LA RATION DES VACHES EN PROTEINES SUR L'INCIDENCE DES CETOSES PRIMAIRES ET SECONDAIRES (D'APRES CURTIS ET AL., 1985)

FIGURE 14 : EFFETS D'UNE SUPPLEMENTATION DE LA RATION EN PROTEINES SUR LA NOTE D'ETAT CORPOREL (D'APRES VAN SAUN ET AL, 1993).

FIGURE 15 : EFFETS D'UNE SUPPLEMENTATION EN PROPYLENE GLYCOL SUR LA LIPOLYSE (D'APRES STUDER ET AL., 1993)

SCHEMAS

SCHEMA 1 : FORMULE DES TROIS CORPS CETONIQUES

SCHEMA 2 : DESEQUILIBRE HYDROMINERAL CONSECUTIF A UNE CETONEMIE

SCHEMA 3 : MECANISME DE LA NEOGLUCOGENESE

SCHEMA 4 : LES MECANISMES DE LA LIPOLYSE.

SCHEMA 5 : DEVENIR DES ACYL-COA DANS LA MITOCHONDRIE

TABLEAU

TABLEAU 1 : SUGGESTIONS DE NOTES D'ETAT CORPOREL POUR LES BREBIS (D'APRES ROOK, 2000)

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
PARTIE I. Etude clinique	
1. HISTORIQUE DE CES DEUX MALADIES	2
2. EPIDEMIOLOGIE.....	2
2.1. Etude de la réceptivité	3
2.1.1. Facteurs intrinsèques.....	3
2.1.1.1. Age	3
2.1.1.2. Hérité.....	3
2.1.1.3. Sensibilité individuelle	4
2.1.2. Facteurs extrinsèques.....	4
2.1.2.1. Alimentation	4
2.1.2.2. Conditions climatiques ou effet saison	4
2.1.3. Facteurs favorisants et facteurs déclenchant.....	5
2.2. Incidence des maladies.....	5
3. SYMPTOMES.....	6
3.1. Symptômes généraux et digestifs.....	6
3.2. Symptômes nerveux.....	7
4. ETUDE DU PROFIL BIOCHIMIQUE DES ANIMAUX ATTEINTS.....	8
4.1. Etude de la glycémie	8
4.2. Etude de la cétonémie et de la cétonurie.....	9
4.3. Etude des autres paramètres sanguins	10
4.3.1. Créatininémie.....	10
4.3.2. Cortisolémie	10
4.3.3. Evolution des marqueurs du fonctionnement hépatique.....	11
4.3.4. Evolution du ionogramme et acidose	11
4.3.4.1. Calcémie et phosphatémie.....	11
4.3.4.2. Magnésémie et kaliémie	12
4.3.4.3. Acidose.....	13
4.4. Modification de la composition du lait	13
4.5. Modifications immunologiques	14
5. PRONOSTIC	14
5.1. Un meilleur pronostic pour les animaux atteints de cétose.....	14
5.2. Dépistage précoce et test pronostique de la toxémie de gestation.....	15
6. ETUDE DES LESIONS POST-MORTEM.....	15
6.1. Etat général de la carcasse	16
6.2. Lésions hépatiques.....	16
6.3. Lésions cérébrales	16
6.4. Lésions rénales.....	17

7. CONSEQUENCES ECONOMIQUES DE CES DEUX MALADIES.....	17
7.1. Pertes provoquées par la cétose.....	17
7.1.1. Pertes liées à la production laitière	17
7.1.2. Mauvaises performances de reproduction	17
7.2. Pertes dues à la toxémie de gestation.....	18
8. BILAN DE CETTE ETUDE CLINIQUE.....	18

PARTIE II. Etude comparée de la pathogénie

1. DEFICIT EN ENERGIE ET EN GLUCOSE : UN CONTEXTE BIOCHIMIQUE

COMMUN	19
1.1. Trop d'exportation d'énergie et de glucose.....	19
1.1.1. En fin de gestation chez la brebis	19
1.1.2. En début de lactation chez la vache.....	20
1.2. Influence hormonale du péripartum	21
1.2.1. Augmentation de la G.H.(growth hormone)	22
1.2.2. Diminution de la concentration plasmatique d'insuline	22
1.2.3. Le glucagon	24
1.2.4. Augmentation de la quantité d'oestrogènes.....	24
1.2.5. Influence des catécholamines	25
1.2.6. Augmentation du cortisol	25
1.2.7. D'autres molécules liées au stress	25
1.3. Des importations énergétiques insuffisantes.....	26
1.3.1. Besoins et apports alimentaires chez les ruminants en péripartum	26
1.3.1.1. Chez la vache en début de lactation.....	26
1.3.1.2. Chez la brebis en fin de gestation.....	27
1.3.2. Les causes de la diminution de la capacité d'ingestion.....	28
1.3.2.1. Une baisse physiologique de la capacité d'ingestion	28
1.3.2.2. Influence du comportement sur l'ingestion des aliments	28
1.3.2.3. Des erreurs de rationnement susceptibles de réduire cette capacité d'ingestion..	29
Suralimentation durant la gestation	29
Mauvaise transition alimentaire	31
1.3.2.4. Des affections intercurrentes	32
Rétentions placentaires ou métrites.....	32
Hypocalcémie	33
Parasitisme important	33
1.3.2.5. Les conditions climatiques défavorables	33
1.4. Comment les animaux font-ils face à cette demande croissante en énergie ?.....	34
2. DES REPONSES METABOLIQUES INADAPTEES A CE BILAN ENERGETIQUE	
NEGATIF.....	37
2.1. Une lipomobilisation excessive.....	38
2.1.1. Les causes de cette mobilisation	39

2.1.2. Processus de la mobilisation des réserves adipeuses.....	41
2.1.3. Mécanisme hormonal de la lipolyse	42
2.1.3.1. L'hormone de croissance	42
2.1.3.2. Les catécholamines.....	43
2.1.3.3. L'insuline : une hormone indispensable mais peu efficace	43
Rôle de l'insuline	43
Altérations de l'efficacité de l'insuline	44
2.1.3.4. Les glucocorticoïdes	45
2.1.4. Bilan de la lipomobilisation	45
2.2. Devenir des acides gras non estérifiés.....	46
2.2.1. Vers une production excessive de corps cétoniques.....	47
2.2.1.1. Des acides gras à l'acétyl-coA.....	47
2.2.1.2. Des acétyl-coA aux corps cétoniques.....	48
2.2.1.3. Etapes de la formation des corps cétoniques et points de contrôle	49
Entrée des acides gras dans les hépatocytes.....	49
Entrée des acides gras dans la mitochondrie	49
Oxydation dans les mitochondries	50
Oxydations dans les peroxysomes	50
Destination des acétyl-coA : cycle de Krebs ou cétogénèse	51
Le propionate, un inhibiteur de la cétogénèse	52
2.2.1.4. Utilisation des corps cétoniques.....	53
2.2.1.5. Une altération de l'utilisation de corps cétoniques	54
2.2.1.6. Elimination des corps cétoniques.....	54
Elimination urinaire	54
Elimination lactée	55
Elimination pulmonaire.....	55
Décarboxylation et synthèse de composés neurotoxiques.....	55
2.2.1.7. Les corps cétoniques régulateurs du métabolisme	55
2.2.1.8. Bilan de la formation de corps cétoniques.....	56
2.2.2. Vers une production excessive de triglycérides dans le foie.....	56
2.2.2.2. Les causes de cette stéatose.....	58
Modifications hormonales de fin de gestation.....	58
Une alimentation trop riche durant la gestation	59
Un défaut de sécrétion de lipoprotéines	59
Moyen d'exportation des triglycérides	59
Composition des VLDL.....	60
Constituant limite des VLDL.....	60
2.2.2.3. Les conséquences de la stéatose hépatique	60
Evolution de la néoglucogénèse.....	60
Altération des fonctions de conjugaison et excrétion.....	62
Diminution des fonctions de synthèse protéique	62
2.2.2.4. Relation cétose, toxémie de gestation et stéatose	63

Observations et résultats expérimentaux.....	63
Hypothèses de liens entre ces maladies	64
Diminution de la néoglucogenèse	65
2.2.2.5. Relation avec l'infertilité, les infections intercurrentes.....	65
2.3. Etude comparée de la biochimie chez les ovins et les bovins.....	66
2.3.1. Des stades physiologiques différents.....	66
2.3.2. Un équipement enzymatique assez semblable.....	67
2.4. Bilan de cette étude comparée de la pathogénie	67

PARTIE III. Traitement

1. TRAITEMENT CURATIF	66
1.1. Des résultats thérapeutiques différents d'une maladie à l'autre.....	66
1.2. Un objectif commun : rétablir un bilan énergétique correct	66
1.2.1. Les apports d'énergie	67
1.2.1.1. Apport de glucose par voie intraveineuse	67
1.2.1.2. Précurseurs du glucose par voie orale	68
1.2.2. Apports de molécules modifiant le métabolisme glucidique	68
1.2.2.1. Les corticoïdes.....	68
1.2.2.2. L'insuline	71
1.2.2.3. Utilisation de l'hormone de croissance	72
1.2.2.4. Utilisation de la vitamine B12 et du cobalt.....	73
1.2.2.5. Utilisation de la L-carnitine.....	73
1.2.3. Utilisation des protecteurs hépatiques.....	73
1.2.4. Utilisation controversée de la niacine	73
1.3. Des objectifs propres au traitement de la toxémie de gestation	75
1.3.1. Rétablir la volémie et l'équilibre acido-basique.....	75
1.3.2. Lutter contre l'hypocalcémie.....	75
2. TRAITEMENT PREVENTIF.....	75
2.1. Recommandations alimentaires.....	76
2.1.1. Un apport énergétique adapté pour éviter la toxémie de gestation	76
2.1.1.1. Eviter les excès en début de gestation.....	76
2.1.1.2. Eviter une sous-alimentation avant la parturition	77
2.1.2. Des transitions alimentaires progressives pour éviter la cétose	78
2.1.2.1. Eviter une suralimentation lors du tarissement	78
2.1.2.2. Une transition alimentaire au vêlage très progressive.....	79
2.1.3. Des supplémentations alimentaires éventuelles	79
2.1.3.1. Apports de matières grasses	79
2.1.3.2. Supplémentation en protéines	80
2.2. Utilisation d'adjuvants en prévention de la cétose.....	81
2.2.1. Utilisation du propylène glycol	81
2.2.2. Utilisation du monensin en prévention de la cétose.....	83
2.3. Recommandations pour la gestion du troupeau	83
2.3.1. Limiter le stress	83
2.3.2. Fixer des objectifs de production	84
3. CONCLUSION A L'ETUDE COMPAREE DES TRAITEMENTS	84

INTRODUCTION

La gestation chez les mammifères est un processus qui tient encore une part importante de mystère. Ainsi, la femelle protège, nourrit et établit des liens avec sa progéniture dès la fécondation et cela jusqu'au sevrage et même parfois tout au long de sa vie.

Parmi ces mécanismes, l'un des plus surprenants est cette faculté qu'a la femelle de préserver la vie de sa portée, et cela au détriment de sa santé et parfois de sa survie. Il est assez étonnant de constater que le métabolisme des animaux est orienté, durant la gestation et la lactation, de telle sorte que la survie de l'espèce est plus importante que la survie de l'individu.

Les progrès réalisés au cours du vingtième siècle en agriculture ont permis d'augmenter entre autres les rendements de l'élevage. Ainsi, les avancées dans le domaine de l'alimentation et la génétique des ruminants ont mis à profit cette particularité du métabolisme. La capacité de maintien de la gestation ou de la lactation en dépit des carences énergétiques est utilisée pour intensifier les productions de lait et de viande. Cependant, le pari est encore loin d'être entièrement gagné. La période du péripartum reste encore pour un certain nombre de brebis, de chèvres et de vaches une étape délicate à franchir. Leur état de santé repose sur un état d'équilibre précaire qui peut être déstabilisé par beaucoup de modifications extérieures ou liées au métabolisme de l'animal.

La cétose et la toxémie de gestation sont deux exemples de ruptures de l'équilibre du métabolisme énergétique. La cétose affecte les vaches laitières ainsi que les chèvres en début de lactation, et peut se présenter sous forme clinique ou sub-clinique. La toxémie de gestation survient chez la chèvre et la brebis en fin de gestation. Ces maladies sont caractérisées par un déficit de glucose sanguin et par l'accumulation de corps cétoniques dans l'organisme maternel.

L'étude comparée de ces deux maladies sera réalisée en les envisageant de manière clinique, puis en s'intéressant aux mécanismes mis en jeu et à leurs réponses diverses aux traitements proposés. Cette étude permettra de dresser un tableau plus complet des irrégularités du métabolisme autour de la mise bas chez les ruminants.

1. HISTORIQUE DE CES DEUX MALADIES

La toxémie de gestation a été étudiée pour la première fois au dix-neuvième siècle. Seaman, en 1854, énonçait déjà des hypothèses sur les différentes causes possibles de la maladie dans la région de l'Est de l'Angleterre (REID, 1968). Il reconnaissait alors qu'une nourriture en quantité insuffisante, ou bien un climat peu clément et une gestation multiple étaient des facteurs déclenchant de la maladie. Plus tard, les chercheurs australiens et anglais ont avancé la cause d'une surcharge pondérale et d'un manque d'exercice des animaux. Enfin, une mobilisation excessive du tissu adipeux a été mise en évidence chez les brebis insuffisamment nourries et qui développent à terme une toxémie de gestation (PATTERSON et CUNNINGHAM, 1969).

La cétose a été reconnue en tant que maladie au dix-neuvième siècle et des recherches ont été effectuées dès le début du vingtième siècle (LEAN et al., 1991). En 1936, on découvre que les vaches atteintes de cétose présentent une hypoglycémie. Dans les années cinquante, il est démontré qu'une stéatose hépatique accompagnait souvent la cétose (DRACKLEY, 1999). Dans les années soixante, les progrès réalisés en biochimie du métabolisme éclairent le mécanisme d'apparition de la maladie. Cette maladie est ensuite considérée comme une source de pertes économiques dans des élevages laitiers traditionnels ainsi que dans des élevages plus productifs (LEAN et al., 1991). Les progrès génétiques réalisés ont conduit à une forte augmentation de la production laitière mais ce sont des animaux ayant tendance à développer ce type de maladie qui ont ainsi été sélectionnés. Grâce aux progrès réalisés dans la compréhension du schéma physiopathologique, des traitements adaptés ont pu voir le jour et permettre de guérir la quasi-totalité des vaches atteintes de cétose.

2. EPIDEMIOLOGIE

Ces deux affections proviennent d'un dérèglement du métabolisme énergétique qui a lieu dans le mois précédant la mise bas pour la toxémie de gestation (ROOK, 2000), et dans les semaines qui suivent la mise bas pour la cétose.

La très grande majorité des cétozes apparaît dans les 60 jours qui suivent le vêlage, la quatrième semaine étant celle où est réalisée la majorité des diagnostics (BAREILLE et BAREILLE, 1995).

Ces périodes correspondent au moment où l'organisme maternel subit des changements qui le rendent apte à permettre la croissance fœtale et la production de lait, qui aboutiront à la survie du nouveau-né.

2.1. Etude de la réceptivité

Plusieurs facteurs sont susceptibles de créer un environnement propice au développement de l'une ou l'autre de ces maladies.

2.1.1. Facteurs intrinsèques

2.1.1.1. Age

Il semble que la toxémie de gestation atteigne très rarement les primipares (ROOK, 2000). Chez la vache, la probabilité de développer une cétose augmente avec l'âge et est maximale entre le troisième et le sixième vêlage (BAREILLE et BAREILLE, 1995).

2.1.1.2. Héritéité

Le génotype est aussi un facteur prédisposant à la fréquence de la toxémie de gestation : d'une part, la prolificité est directement responsable de la fréquence de la maladie. Or, la prolificité est un caractère héritable. D'autre part, il semble que pour deux races de prolificité semblable, il existe une différence de prédisposition aux troubles du métabolisme énergétique et minéral : « les brebis limousines ou limousines croisées romanov sont plus sensibles que les brebis de race Ile de France » (REMESY et al, 1984).

La cétose affecte les élevages laitiers intensifs mais aussi les autres. Sa faible héritabilité laisse supposer qu'elle est davantage due à des erreurs d'alimentation ou d'organisation (LEAN et al., 1991).

Pourtant, d'autres résultats en première lactation ont montré que les performances de production importantes, comme un taux butyreux élevé, vont de pair avec prédisposition à la cétose (McNAMARA et HILLERS, 1986; FLEISCHER et al., 2001). Certains auteurs ont même calculé un taux d'héritabilité de la cétose et les résultats annoncés divergent selon les races étudiées (de 0,32 à 0,07).

2.1.1.3. Sensibilité individuelle

Chez les brebis en fin de gestation, une injection de glucose n'est pas toujours suivie d'une décharge sanguine d'insuline comme tel devrait être le cas, et les concentrations plasmatiques de cette hormone varient beaucoup suivant les individus (SIGURDSSON, 1988).

Ces observations annoncent l'hypothèse selon laquelle il existe, en plus des différents paramètres énoncés, une sensibilité individuelle, c'est-à-dire une aptitude supérieure à développer la maladie, chez certains individus en présence de facteurs favorisants.

2.1.2. Facteurs extrinsèques

2.1.2.1. Alimentation

L'alimentation est souvent à l'origine de ces déséquilibres du métabolisme et ce, de plusieurs façons différentes. Un ensilage mal conservé peut permettre le développement de clostridies à l'origine de la présence d'acide butyrique. Une alimentation insuffisante en quantité ou en énergie en fin de gestation ou en début de lactation est plus rare. Une suralimentation durant la période de tarissement est aussi invoquée.

La toxémie de gestation peut être causée par une erreur de rationnement durant la gestation. Quand elle est causée par une suralimentation durant le tarissement précédent, elle est qualifiée de toxémie de pléthore. Elle peut être aussi due à un jeûne, et enfin à des affections intercurrentes comme les broncho-pneumonies qui amènent l'animal à réduire sa consommation de nourriture (ROOK, 2000).

Le mécanisme aboutissant à la cétose ou la toxémie de gestation sera détaillé dans la deuxième partie.

2.1.2.2. Conditions climatiques ou effet saison

Le froid intervient aussi dans l'apparition des cas de toxémie de gestation : bien qu'il provoque une augmentation de l'ingestion, il augmente beaucoup les dépenses énergétiques de la brebis et accélère le processus de déficit d'énergie (JEAN-BLAIN, 1995). Durant le mauvais temps, les brebis cherchent à s'abriter et passent moins de temps à paître.

Les cas de cétose sont plus nombreux en hiver. Ce phénomène a deux explications principales : d'une part, en hiver, les vaches ne vont pas pâturer.

Or, les cellules musculaires utilisent les corps cétoniques comme carburant, et la diminution

Partie I. Etude clinique.

de leur consommation par baisse d'exercice entraîne une augmentation de la concentration plasmatique des corps cétoniques.

D'autre part, les ensilages sont surtout distribués en hiver et ceux-ci sont parfois de mauvaise qualité.

Dans certains pays, la saison a une influence sur l'intensité de l'hypercétonémie.

Dans une étude réalisée en Norvège, la concentration plasmatique en corps cétoniques des vaches augmente graduellement d'août à décembre. L'explication réside dans l'engraissement lié au rafraîchissement du climat (DUFFIELD, 2000).

2.1.3. Facteurs favorisants et facteurs déclenchant

Il est très difficile aujourd'hui encore de déterminer les facteurs déclenchant. La preuve en est établie par la difficulté de reproduire exactement une toxémie de gestation. Même si, sur le plan biochimique, le profil créé est identique aux observations du terrain, la forme clinique observée lors des expériences n'est pas toujours aussi accentuée que lors de la forme dite naturelle. Les animaux utilisés dans les expériences reprennent très rapidement le contrôle de leur métabolisme dès la fin des essais, et leur appétit n'est pas altéré.

Dans une tentative d'induction de la stéatose chez la brebis, des tests de dosage des différents lipides contenus dans le foie ont montré une différence entre les stéatoses dites expérimentales et les stéatoses naturelles (HERDT et al., 1988).

Certaines affections apparaissent cependant nettement comme des facteurs favorisant chez la vache laitière et chez les petits ruminants. Pour la vache laitière, la cétose est favorisée par les métrites, les déplacements de caillette à gauche et par la stéatose hépatique. En effet, la métrite multiplie par trois le risque de cétose chez la vache laitière (MARKUSFELD, 1985).

Chez la brebis, la stéatose est souvent présente avec la toxémie de gestation mais il faut rester prudent quant à la chronologie des événements.

2.2. Incidence des maladies

En France, l'incidence de la cétose clinique est de 6,7 % (BAREILLE et BAREILLE, 1995). Aux Etats-Unis, les cétooses subcliniques sont assez courantes. Certains vont même jusqu'à affirmer que la moitié des vaches en début de lactation sont en état de cétose subclinique (DUFFIELD, 2000).

La morbidité concernant la toxémie de gestation est très faible, de l'ordre de 1 à 2 % des brebis ou des chèvres, mais la mortalité atteint les 80%. Ces cas représentent des individus isolés vraisemblablement victimes d'affections intercurrentes.

La toxémie de gestation peut aussi survenir au niveau du troupeau lors d'un important problème de gestion des stocks, par exemple, et, dans ce cas la morbidité atteint les 5 à 20% et la mortalité dépasse les 80 % des animaux (ROOK, 2000).

3. SYMPTOMES

La gravité des symptômes et leur évolution dans le temps varient beaucoup entre ces deux maladies.

3.1. Symptômes généraux et digestifs

Dans les deux cas, l'appétit est fortement perturbé et devient très sélectif. Les animaux atteints délaissent d'abord les concentrés puis le foin et enfin, ils refusent toute nourriture (RADOSTITS et al., 1994).

Les brebis atteintes de toxémie de gestation refusent même, dans les derniers temps de la maladie, d'aller s'abreuver. La rumination devient irrégulière.

Les fécès sont souvent secs et compacts et signent une constipation. L'animal atteint maigrit rapidement et la perte de tissu gras sous-cutané entraîne une perte d'élasticité de la peau (RADOSTITIS et al., 1994). Cette perte de poids est associée chez la vache à une diminution de la production laitière qui peut varier entre cinq et dix kilos de lait par jour (BAREILLE et BAREILLE, 1995).

Une odeur caractéristique dite de pomme reinette est perçue à l'olfaction des urines, du lait ou de l'air expiré. Cette odeur est due à l'acétone, qui est un métabolite de l'acéto-acétate.

3.2. Symptômes nerveux

Des symptômes nerveux sont observés dans la quasi-totalité des cas cliniques de toxémie de gestation. Dans les cas de cétose clinique, 10 % des animaux seulement présentent ces troubles nerveux (BAREILLE et BAREILLE, 1995).

La brebis atteinte de toxémie de gestation se tient éloignée du reste du troupeau et erre en heurtant des obstacles, sans s'en rendre compte. Elle n'est pas affectée par la présence du Berger ou du chien, mais présente une hyperesthésie qui peut rendre son traitement plus

difficile. La plupart des réflexes oculaires et auditifs sont diminués. Le réflexe de clignement à la menace disparaît mais les réflexes pupillaires photomoteurs sont conservés (SCOTT et WOODMAN, 1993).

Des troubles neuromusculaires apparaissent tôt dans l'évolution de la maladie. On note des convulsions cloniques, d'abord des muscles cervicaux (star-gazing) puis de tous les muscles. La tonicité des muscles abdominaux diminue, et il devient facile de palper les fœtus par voie abdominale (SCOTT et WOODMAN, 1993). Les brebis ont tendance à grincer des dents.

Ces symptômes nerveux apparaissent rarement lors de cétose mais quand ils sont présents, on note une cécité chez l'individu, ainsi qu'une hyperesthésie.

L'animal a une conduite très étonnante qui apparaît soudainement, telle que le pousser au mur, ou bien une démarche dans laquelle il croise ses pattes. Il se lèche vigoureusement ou lèche les objets environnants. Ces signes nerveux apparaissent en courts épisodes d'une à deux heures et disparaissent pendant 8 à 12 heures.

Parfois, une courte amélioration est notée dans l'évolution de la toxémie de gestation. En effet, à un certain stade de la maladie, la glycémie semble augmenter.

Pourtant, cette augmentation de la glycémie est attribuable à la mort des fœtus qui ne prélèvent alors plus de glucose à l'organisme maternel. Sans traitement, l'animal meurt souvent dans les trois à quatre jours qui suivent l'apparition des signes cliniques. Si la brebis avorte ou parvient à mettre bas, le rétablissement est alors spectaculaire.

Certains auteurs ont trouvé une corrélation entre la présence de signes nerveux et la concentration sanguine en isopropyl. Cet alcool provenant du catabolisme des corps cétoniques semble avoir sur le système nerveux le même effet que l'alcool éthylique (FOSTER, 1988).

4. ETUDE DU PROFIL BIOCHIMIQUE DES ANIMAUX ATTEINTS

Même si les symptômes sont plus graves lors de toxémie de gestation, les profils biochimiques des animaux atteints de cétose et de toxémie de gestation sont semblables en de nombreux points.

Partie I. Etude clinique.

Certains auteurs établissent une nouvelle dichotomie dans l'étude de la cétose. Ils introduisent la cétose de type II, qui se rapproche de la stéatose et se caractérise par une hyperinsulinémie et une hyperglycémie (HOLTENIUS et HOLTENIUS, 1996). Cette hypothèse, qui n'a pas remporté tous les suffrages, sera envisagée conjointement à la stéatose, dans l'étude de la pathogénie de la cétose et de la toxémie de gestation.

4.1. Etude de la glycémie

La cétose et la toxémie de gestation, dans leur forme clinique, se caractérisent en premier lieu par une hypoglycémie.

Alors que la glycémie normale d'un bovin est de 40 à 50 mg pour 100 ml de sang, la glycémie diminue à des valeurs de 15 à 25 mg en cas de cétose (FOSTER, 1988).

La glycémie d'une brebis passe de la valeur de 50 mg par 100 ml à 20 à 40 mg lorsqu'elle est atteinte de toxémie de gestation.

Cependant, l'hypoglycémie observée chez les vaches atteintes de cétose ne semble pas être à l'origine des symptômes nerveux.

Il a été noté des glycémies inférieures chez des individus sans qu'ils présentent de signes cliniques (FOSTER, 1988). Autrement dit, il est assez difficile de reproduire expérimentalement la gravité des signes cliniques observés lors de l'apparition de la forme spontanée de la maladie (JEAN-BLAIN, 1995).

Cela serait dû semble-t-il à une différence dans les réserves en acides aminés, épuisées dans le cas naturel et encore importantes en cas de maladie induite expérimentalement (WEST, 1996).

En revanche, chez les brebis et les chèvres, il semble que la gravité de la toxémie de gestation soit liée à l'hypoglycémie. En effet, la concentration plasmatique de glucose est très liée à sa concentration dans le liquide cérébro-spinal. A partir d'un certain stade, les lésions engendrées par l'hypoglycémie deviennent irréversibles et se traduisent par la mort (SCOTT et al., 1995).

4.2. Etude de la cétonémie et de la cétonurie

Parmi les corps cétoniques, le hydroxy-butyrate et l'acéto-acétate ont une fonction acide carboxilique. L'acétone a une fonction cétone. Ce sont des molécules hydrosolubles, véhiculées par le plasma. La concentration plasmatique en corps cétoniques est augmentée

Partie I. Etude clinique.

lors de cétose et de toxémie de gestation. Les propriétés chimiques des corps cétoniques jouent un grand rôle dans l'évolution de la maladie, lorsque leur accumulation devient significative.

Le β -hydroxy-butyrate est le corps cétonique prédominant dans la circulation sanguine, bien que sa concentration soit très bien corrélée à celle de l'acéto-acétate.

L'acéto-acétate est instable dans les échantillons de sang prélevés ainsi que dans les tissus et se décompose en acétone et dioxyde de carbone. De même, la concentration en β -hydroxy-butyrate est celle de tous les corps cétoniques qui varie le plus au cours de la journée avec un pic après les repas (DUFFIELD, 2000).

La concentration normale en β -hydroxy-butyrate est de l'ordre de 10 mg/dl chez la brebis et la vache. Elle dépasse le seuil de 30 mg/dl chez la brebis atteinte de toxémie de gestation et chez la vache atteinte de cétose (HERDT, 2000). Des concentrations de β -hydroxy-butyrate intermédiaires situées entre 10 mg/dl et 30 mg/dl (DUFFIELD, 2000) sont observées lors de cétose subclinique.

Lorsque les corps cétoniques sont présents en grandes quantités dans le courant sanguin, ils peuvent être à l'origine d'une acidose. En effet, les pka de l'acéto-acétate et du β -hydroxy-butyrate sont respectivement de 3,6 et 4,4 (PETHICK et LINDSAY, 1982).

Il semble toutefois que l'excrétion et l'utilisation des corps cétoniques soit assez importante pour que l'animal arrive à maîtriser son pH sanguin (KATZ et BERGMAN, 1966).

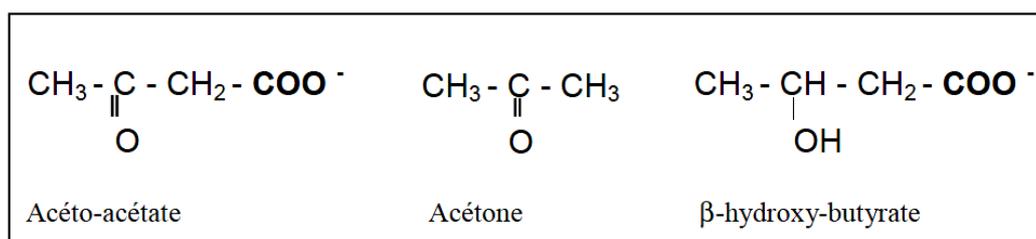


Schéma 1 : Formule des trois corps cétoniques

D'ailleurs, les systèmes tampons qui existent dans la circulation sanguine ne sont pas aussi efficaces que les mécanismes d'excrétion ou d'utilisation des corps cétoniques.

La seule présence de corps cétoniques dans l'urine n'est pas interprétable car des corps cétoniques peuvent provenir de la dégradation des acides gras à courte chaîne dans la paroi du rumen. Des concentrations urinaires de corps cétoniques entre 80 et 1300 mg/dl

indiquent une cétose ou une toxémie de gestation (RADOSTITIS et al, 1994).

Un simple examen de routine avec une bandelette urinaire peut mettre en évidence une cétonurie.

La détection des corps cétoniques dans l'urine ou le lait est réalisée par ajout de nitroprussiate, en présence d'ammoniac. Le nitroprussiate se colore alors en violet en présence d'une fonction cétone. Ce test est donc peu sensible au hydroxy-butyrate.

4.3. Etude des autres paramètres sanguins

4.3.1. Créatininémie

La toxémie de gestation est souvent accompagnée de déshydratation et d'une insuffisance rénale. Elle est caractérisée par l'augmentation de la concentration sanguine en créatinine et en urée.

En outre, l'insuffisance rénale est aussi caractérisée par la fuite d'ions potassium, calcium et magnésium (MARTENIUK et HERDT, 1988) qui accompagne la cétonurie.

4.3.2. Cortisolémie

La comparaison des concentrations sanguines en cortisol fait apparaître une nouvelle différence : la cortisolémie est plus élevée chez les animaux atteints de toxémie de gestation que les animaux sains ou bien chez les vaches atteintes de cétose (RADOSTITIS et al.,1994). Le doute persiste sur la raison de cette concentration anormalement élevée de cortisol. Est-ce une cause ou bien une conséquence de la maladie ?

L'origine de cette élévation de la cortisolémie peut être le stress lié à l'hypocalcémie (RADOSTITIS et al., 1994) ou bien un mauvais fonctionnement hépatique. Le foie, engorgé de graisse serait moins apte à collecter le cortisol pour l'excréter.

Enfin, un dysfonctionnement des surrénales pourrait expliquer cette production accrue de cortisol. Ce dysfonctionnement serait peut-être à mettre en relation avec les lésions constatées sur les surrénales lors de l'autopsie.

4.3.3. Evolution des marqueurs du fonctionnement hépatique

Une étude réalisée sur des vaches atteintes de cétose primaire ou secondaire révèle des

anomalies concernant les concentrations plasmatiques de certains témoins d'un bon fonctionnement hépatique (WEST, 1990). Les cétozes dites secondaires sont accompagnées ou provoquées par diverses maladies intercurrentes.

Les concentrations de bilirubine et d'acides biliaires sont augmentées lors de cétoze primaire. Ces paramètres sont de bons indicateurs d'éventuelles lésions hépatiques. Ici, ces lésions sont liées à une nécrose hépatique causée par l'infiltration lipidique (WEST, 1990). L'urémie est liée à la synthèse d'urée dans le foie et à son excrétion rénale. Une urémie faible accompagnée d'une augmentation de la concentration d'ammonium signe une altération du fonctionnement hépatique.

L'augmentation de la concentration plasmatique des enzymes hépatiques comme la glutamate déshydrogénase n'est pas significative des troubles du fonctionnement hépatique, mais plutôt de lésions aiguës.

4.3.4. Evolution du ionogramme et acidose

4.3.4.1. Calcémie et phosphatémie

Une étude comparative menée sur deux groupes de brebis, les unes en fin de gestation, les autres non gestantes, démontre que lorsque l'on induit une toxémie de gestation par le jeûne, la concentration de phosphore inorganique augmente plus vite et de manière plus intense chez les brebis gestantes (KATZ et BERGMAN, 1966).

La calcémie décroît dans les deux groupes, au moment même où la concentration en phosphate inorganique augmente.

L'hypocalcémie est présente chez la plupart des brebis atteintes de toxémie de gestation.

Les raisons invoquées de ce déficit seraient liées à une baisse d'hydroxylation de la vitamine D dans le foie et à une cortisolémie trop importante (ROOK, 2000).

Chez la vache atteinte de cétoze, la calcémie a aussi tendance à diminuer. De plus, la quantité croissante de phosphate inorganique dans le plasma entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de calcium.

Cette élévation de la concentration plasmatique en phosphate inorganique serait due à l'augmentation du catabolisme.

La chute concomitante de calcium aurait plusieurs explications. Elle pourrait être causée par un dépôt de calcium et de phosphates sur le tissu osseux et par la libération de

phosphate inorganique. Une diminution de la sécrétion de parathormone à cause du catabolisme (KATZ et BERGMAN, 1966) pourrait aussi en être responsable.

4.3.4.2. Magnésiémie et kaliémie

La magnésiémie a aussi tendance à diminuer lorsque la vache est atteinte de cétose tout comme chez la brebis atteinte de toxémie de gestation.

En ce qui concerne la kaliémie, on note une diminution plus rapide chez les brebis gestantes que chez les non gestantes. En effet, sous le contrôle de l'aldostérone, le potassium est excrété sous forme d'un antiport K^+/Na^+ , contre du sodium et de l'eau.

Lors d'une insuffisance rénale sévère, le rein n'excrète plus de potassium et la kaliémie augmente.

Donc, tant que l'animal est en hypokaliémie, son rein peut être considéré comme peu atteint (KATZ, 1966). Cependant, les cellules cardiaques, elles, souffrent beaucoup d'une modification brutale de la kaliémie..

L'insuffisance rénale proviendrait d'une déshydratation extrême. En effet, une baisse importante du volume sanguin entraîne une baisse de la perfusion rénale. Les animaux atteints de toxémie de gestation sont dans l'impossibilité de juguler cette déshydratation par l'apport d'eau par voie orale compte tenu de leur état de faiblesse.

4.3.4.3. Acidose

Dans le sang, à un pH voisin de 7, les corps cétoniques sont sous forme ionisée et libèrent un proton. Les mécanismes de régulation du pH sanguin permettent de compenser une augmentation de la quantité de protons par une augmentation de la ventilation respiratoire et l'élimination du dioxyde de carbone. Mais cette régulation n'a lieu que dans certaines limites.

Une acidose métabolique s'installe alors, suivant le mécanisme détaillé dans le schéma 2. La diminution de la kaliémie ainsi que de la concentration de potassium intra-cellulaire a pour conséquence la mort des cellules cardiaques, des neurones.

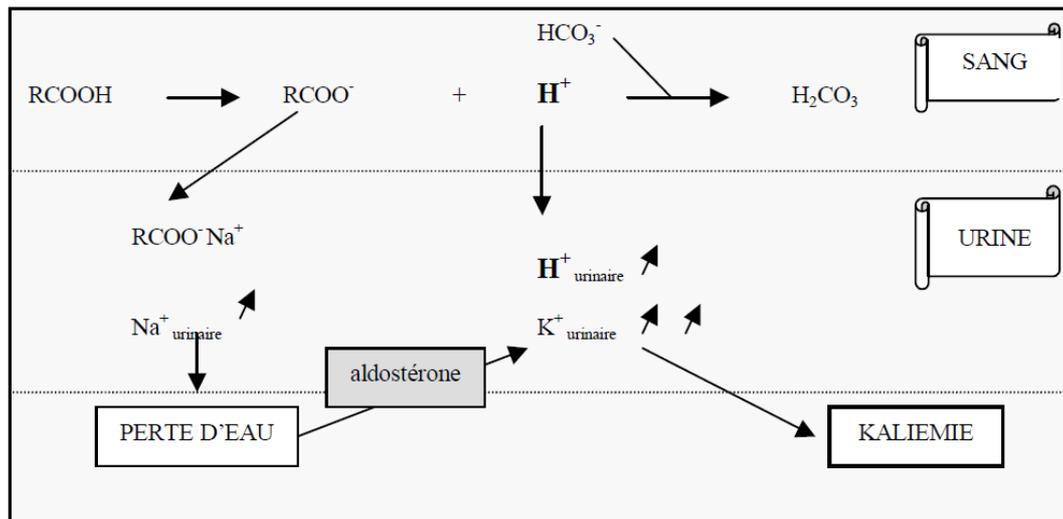


Schéma 2 : Déséquilibre hydrominéral consécutif à une cétonémie

4.4. Modification de la composition du lait

La composition du lait lors de cétose varie en faveur d'une augmentation du taux butyreux qui est causée par l'augmentation d'acides gras et de β -hydroxy-butyrate intervenant dans la synthèse de la matière grasse du lait (DUFFIELD, 2000). Par contre, le taux protéique tend à diminuer, certainement parce qu'une partie des protéines est dirigée vers le catabolisme et la production d'énergie.

Lors de cétose, clinique ou subclinique, un excès de corps cétoniques dans le lait peut être détecté grâce à un test utilisant du nitroprussiate en milieu ammoniacal. Le mélange lait réactif se colore en violet. Cette méthode est utilisable sur le terrain et rapide, bien qu'elle soit peu sensible.

4.5. Modifications immunologiques

Une étude réalisée sur des brebis sardes atteintes de toxémie de gestation (LACETERA et al., 2001) met en évidence une diminution de la synthèse d'immunoglobulines G lors de toxémie même subclinique, c'est-à-dire lors d'une concentration sanguine en β -hydroxy-butyrate supérieure à 0,86 mmol/L.

De même, la concentration sanguine en acides gras non estérifiés est corrélée négativement avec la production d'anticorps (LACETERA et al., 2001).

Lors de cétozes, des changements surviennent dans la formule leucocytaire avec notamment une neutropénie : les neutrophiles peuvent descendre à 10 % de la formule leucocytaire au

lieu de 15 % à 45 % (RADOSTITIS et al., 1994). L'augmentation de la cortisolémie constatée chez les brebis atteintes de toxémie de gestation pourrait être une raison de cette baisse de synthèse d'immunoglobulines.

Même si certains auteurs (FRANKLIN et al., 1991) ne concluent qu'à une très légère influence d'un état de cétose sur la prolifération des lymphocytes T, d'autres recherches ont démontré que des leucocytes extraits de vaches atteintes de cétose ou bien cultivés dans un environnement riche en corps cétoniques avaient une capacité assez réduite pour le chimiotactisme.

Cette baisse de l'efficacité de la réponse immunitaire n'est pas surprenante car la cétose et la toxémie de gestation sont souvent accompagnées d'affections intercurrentes.

5. PRONOSTIC

5.1. Un meilleur pronostic pour les animaux atteints de cétose

Le pronostic de la toxémie de gestation est réservé à très réservé alors que celui de la cétose est en général bon, en ce qui concerne la santé de l'animal. Cependant, les conséquences économiques de la cétose sont assez graves car la campagne laitière est compromise.

Un éleveur repère facilement les cas de cétose clinique. Pour les cétozes subcliniques, quelques tests de détection des corps cétoniques dans le lait sont à sa disposition.

5.2. Dépistage précoce et test pronostique de la toxémie de gestation

L'hypoglycémie, liée à la gravité des manifestations cliniques, n'a pas pour autant une bonne valeur pronostique.

Le test de tolérance au glucose représente un moyen fiable mais peu utilisable en pratique pour évaluer le pronostic de la toxémie chez les brebis en fin de gestation.

Une expérience est réalisée sur huit brebis en fin de gestation que l'on fait jeûner durant dix jours. Elles subissent auparavant un test de tolérance au glucose : après une injection intraveineuse de glucose, on explore la réponse de leur organisme concernant la sécrétion d'insuline suite à cet apport de glucose (SIGURDSSON, 1988).

Suite au jeûne, deux brebis développent une toxémie de gestation. La glycémie observée pendant les expériences n'est pas significativement différente entre les brebis atteintes et les autres, seule leur réponse au test de tolérance au glucose est significativement

différente : l'injection de glucose est normalement suivie d'une sécrétion d'insuline par le pancréas en deux temps. Le premier temps suit l'injection de glucose. Il s'agit d'insuline préfabriquée et stockée dans les cellules pancréatiques. Puis, une deuxième sécrétion d'insuline a lieu.

Chez les brebis malades, il semble qu'il n'y ait pas de sécrétion d'insuline préfabriquée par le pancréas. De plus, lors du jeûne, l'insulinémie chute le troisième jour et la cortisolémie semble augmenter à partir du quatrième jour.

La cortisolémie des brebis qui ont présenté des symptômes est significativement plus élevée que dans le reste du groupe. Les effets d'inhibition de l'utilisation du glucose par l'organisme peuvent être augmentés par une résistance à l'insuline.

Le test de tolérance au glucose a démontré qu'il était plus efficace pour l'établissement d'un pronostic lors de toxémie de gestation.

6. ETUDE DES LESIONS POST-MORTEM

Les autopsies de vaches atteintes de cétose sont peu fréquentes car cette maladie est très rarement mortelle.

En revanche, la toxémie de gestation est souvent fatale. A l'autopsie, on découvre un utérus portant deux agneaux ou plus, ou un agneau très gros, souvent dans des états variés de décomposition (ROOK, 1990).

6.1. Etat général de la carcasse

Les animaux atteints de toxémie de gestation sont ou très gras ou assez maigres. Quand ils sont très gras, le mésentère est infiltré de graisse et les reins en sont eux aussi entourés.

6.2. Lésions hépatiques

Les autopsies pratiquées sur des animaux atteints de toxémie de gestation révèlent un foie dégénéré et infiltré de graisse. Il est souvent de couleur jaune et sa consistance est friable (MARTENIUK et HERDT, 1988). Plusieurs observations font état d'un cortex des surrénales de nature hémorragique, de taille augmentée et plutôt pâle (CLARKSON, 2000). Chez les vaches atteintes de cétose, le foie apparaît souvent engorgé de graisse. Une étude histopathologique a mis en évidence une faible quantité de glycogène alors que de grosses vacuoles de matières grasses occupent le centre de l'hépatocyte et rejettent le noyau sur les

extrémités de la cellule. Le pourcentage de matières grasses du foie peut varier de 20 à 80 % du poids brut analysé (WEST, 1990).

6.3. Lésions cérébrales

Lors de toxémie de gestation, les lésions cérébrales observées rappellent les lésions typiques d'hypoglycémie rencontrées dans l'espèce humaine (CLARKSON, 2000).

Il s'agit de nécrose concernant les neurones situées dans le cortex cérébral, sur la couche superficielle. Il semble en outre qu'une exposition prolongée des neurones aux glucocorticoïdes semble néfaste. Or, la concentration en glucocorticoïdes augmente en cas de toxémie de gestation, ce qui pourrait aggraver l'ischémie neuronale (JEFFREY et HIGGINS, 1992).

Tous ces détails conduisent à penser que la mort est provoquée par une encéphalopathie due à une hypoglycémie (ROOK, 1990). Ces lésions nerveuses peuvent être aggravées selon certains par la présence d'isopropyl, un catabolite des corps cétoniques.

6.4. Lésions rénales

Des analyses biochimiques réalisées sur des moutons atteints de toxémie de gestation montrent une augmentation de la créatininémie et de l'urémie. Pourtant, il n'y a pas de lésions glomérulaires spécifiques associées à cette maladie visibles à l'examen anatomopathologique (McCAUSLAND et O'HARA, 1974).

7. CONSEQUENCES ECONOMIQUES DE CES DEUX MALADIES

Les conséquences concernent les pertes subies lors de la déclaration de ces deux maladies. Il ne faut pas oublier les affections secondaires parfois provoquées par la cétose et la toxémie de gestation qui seront abordées dans la partie suivante.

7.1. Pertes provoquées par la cétose

Les pertes économiques englobent les pertes liées à une production laitière diminuée ainsi que des mauvaises performances de reproduction.

7.1.1. Pertes liées à la production laitière

Les chiffres déjà cités annonçaient des pertes de 535 kg de lait sur 305 jours de

Partie I. Etude clinique.

lactation pour une cétose clinique (RAJALA-SCHULTZ et al., 1999) chez des vaches de quatrième rang de lactation ou plus.

Dans le cas d'une cétose subclinique, en cas de test positif lors de la détection de corps cétoniques dans le lait de vache, les pertes quotidiennes s'élèvent à 1,4 kg de lait (DUFFIELD, 2000).

7.1.2. Mauvaises performances de reproduction

Un bilan énergétique excessivement négatif autour de la mise-bas a pour effet d'allonger l'intervalle entre la mise bas et la première ovulation (HERDT et al., 1983).

De plus, une corrélation positive entre une hypercétonémie et la présence de kystes ovariens a été mise en évidence (HERDT et al., 1983).

Cependant, il n'a pas été prouvé que la cétose est elle-même responsable de ces troubles de la reproduction, qui pourraient être simplement liés à la persistance d'un bilan énergétique négatif.

7.2. Pertes dues à la toxémie de gestation

Lors de toxémie de gestation non traitée, les agneaux ou les chevreaux survivent dans de rares cas (WEST, 1996).

Dans un essai, des brebis en fin de gestation et portant deux agneaux sont placées dans des conditions telles qu'elles présentent une toxémie de gestation. La durée de la gestation passe alors de 150 jours à une moyenne de 142 jours. Le poids des agneaux à la naissance est significativement inférieur à la moyenne: le poids de la portée passe de 9,4 à 8,3 kg. Les agneaux sont plus faibles, mais dans les cas réels observés, les agneaux meurent souvent après leur naissance, même si l'état de la brebis s'améliore, car la lactation démarre très doucement.

Sans traitement, la mort de la brebis ou de la chèvre est fréquente. A ce stade, la brebis a une certaine valeur puisqu'elle a dépensé en nourriture la moitié des dépenses annuelles consacrées à son alimentation (ROOK, 2000).

Les dépenses réalisées pour le traitement sont assez élevées et représentent un réel handicap pour l'éleveur. Ces dépenses sont liées à la taille des troupeaux de petits ruminants. Plus les troupeaux sont importants, plus la gestion des fourrages est délicate et les possibilités de logement dans des bâtiments adaptés diminuent.

8. BILAN DE CETTE ETUDE CLINIQUE

Cette première approche dans l'étude de la cétose et de la toxémie de gestation permet déjà d'entrevoir des circonstances d'apparition similaires des deux maladies : autour de la mise bas chez des animaux multipares, ayant une bonne production laitière ou une bonne prolificité.

L'étude des symptômes permet aussi de mettre en lumière les signes cliniques similaires concernant les troubles du comportement alimentaire et les troubles nerveux. Cependant, ces signes ne sont pas exprimés avec la même intensité dans les deux cas.

Enfin, les résultats biochimiques révèlent un profil commun, caractérisé par une hypoglycémie et une hypercétonémie.

Seule la cortisolémie augmentée chez les animaux atteints de toxémie de gestation représente une différence significative dans le profil biochimique.

Dans les deux cas, l'étude des paramètres hépatiques met en lumière une souffrance du foie bien visible par les lésions observées à l'autopsie. Ainsi, il semble que l'ombre de la stéatose se profile derrière ces deux maladies.

Bien que le pronostic soit beaucoup plus favorable lors de cétose, du moins d'un point de vue médical, il ne faut pas oublier le coût économique d'une diminution de la quantité de lait engendrée par cette maladie.

1. DEFICIT EN ENERGIE ET EN GLUCOSE : UN CONTEXTE BIOCHIMIQUE COMMUN

La défaillance à l'origine de ces deux maladies est d'origine métabolique. Dans les deux cas, une forte accumulation de corps cétoniques dans le sang est associée à une hypoglycémie.

Il n'y a pas d'agent causal principal mais une multiplicité de facteurs propres à l'animal ou environnementaux, qui sont à l'origine de ces affections, certains sont communs aux deux et d'autres spécifiques d'une ou l'autre de ces deux affections.

Ces deux maladies surviennent à des stades physiologiques différents : en fin de gestation pour la toxémie de gestation et en début de lactation pour la cétose. Cependant, le profil métabolique des animaux touchés par ces deux maladies est caractérisé par un bilan énergétique négatif (HERDT, 2000).

Le déficit énergétique dans lequel sont plongés les ruminants lorsqu'ils sont en péripartum est dépendant des déséquilibres liés tant à l'apport qu'à la consommation de cette énergie qui leur est si précieuse.

1.1. Trop d'exportation d'énergie et de glucose

1.1.1. *En fin de gestation chez la brebis*

La fin de gestation est la période où la vitesse de croissance foetale est maximale, ce qui signifie une forte exportation de nutriments vers l'utérus, soit de 30% à 50 % des métabolites (BELL, 1995). Parmi les nutriments disponibles, le foetus a surtout besoin de glucose, d'acides aminés et de lactate (BELL, 1995). Comme aucun aliment ingéré par la mère n'est absorbé sous forme de glucose, elle doit synthétiser la totalité du glucose qu'elle va utiliser et exporter (FOSTER, 1988). Ces besoins ont même été quantifiés et représentent près de 46 % de glucose disponible pour la mère (BELL, 1995) et 72 % des acides aminés maternels ainsi exportés vers l'utérus.

Les enveloppes placentaires elles-mêmes sont d'importantes consommatrices avec un taux de récupération de 65 % du glucose destiné à l'utérus.

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

Une gestation multiple est donc d'autant plus coûteuse en glucose. Pendant la gestation, l'organisme de la brebis va s'adapter en augmentant volontairement la quantité de nourriture ingérée (BELL, 1995).

La quantité de glucose prélevée par l'utérus est proportionnelle à la glycémie de la brebis car le glucose est distribué au placenta par un mécanisme de diffusion facilitée.

Il n'en est pas de même pour les acides aminés qui traversent la barrière placentaire grâce à des transporteurs actifs et donc, la sous-nutrition maternelle a peu d'effets sur les prélèvements fœtaux. Le déficit en glucose peut être compensé par une augmentation du catabolisme protéique (BELL, 1995).

Le développement de la glande mammaire durant la fin de gestation augmente aussi les dépenses énergétiques, au moment même où la croissance du fœtus est maximale. De plus, le développement de la glande mammaire est proportionnel au nombre de fœtus.

Du fait de leur gestation souvent multiple, ce sont surtout les brebis et les chèvres qui sont en bilan énergétique négatif en fin de gestation. Le nombre de fœtus est donc directement impliqué dans l'apparition d'un déficit énergétique. **Cela explique pourquoi la toxémie de gestation est extrêmement rare chez la vache : celle-ci est rarement en bilan énergétique négatif avant la parturition.**

Chez la brebis laitière, le déficit énergétique se poursuit même jusqu'à deux mois après la mise bas.

Le besoin énergétique des brebis évolue de 0,83 UFL vers six semaines avant la parturition à 1,45 UFL (pour une brebis de 60 kg portant deux agneaux) au moment de la mise-bas (GADOUD et al., 1992).

1.1.2. En début de lactation chez la vache

En ce qui concerne la lactation chez la chèvre, les prélèvements de glucose effectués par la mamelle augmentent dès le deuxième jour avant la mise-bas, et croissent considérablement le premier jour post-partum.

Chez la brebis, la production laitière est assez faible et il y a peu de cas de cétose dans cette espèce (BELL, 1995).

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

Chez la vache, avant l'atteinte du pic de lactation, l'exportation de glucose vers la mamelle est très importante et correspond à 9 fois l'exportation de glucose le neuvième jour avant la parturition (BELL, 1995). En effet, pour la vache, le coût en énergie de la fin de gestation est nettement moins élevé que celui du début de la lactation (BELL, 1995). La vache est donc parfois définie, en début de lactation, comme étant un appendice au service de la mamelle et non l'inverse, comme le démontre la figure 1. Pour une vache de 600 kg, les besoins peuvent passer de 7,6 UFL en fin de gestation à 20 UFL, en dix jours.

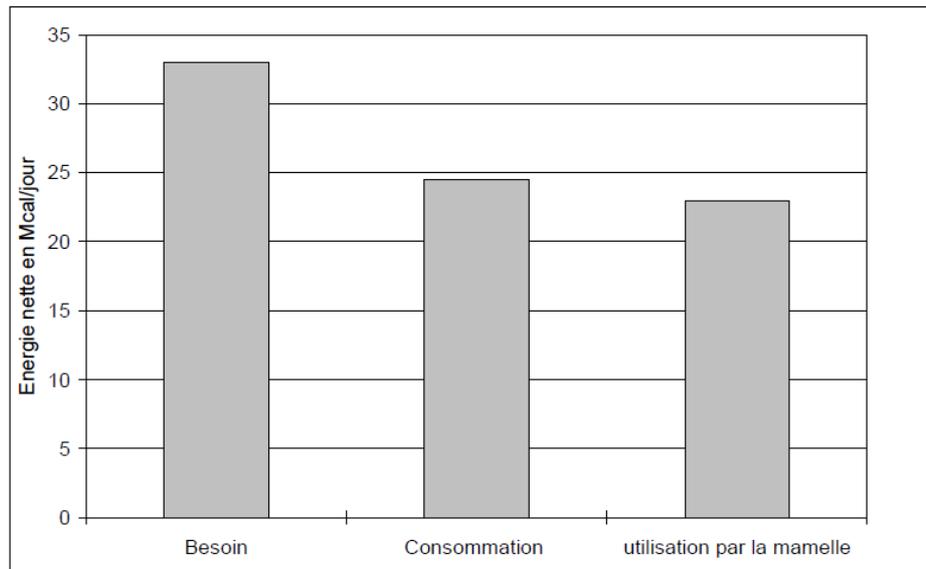


Figure 1 : Evaluation de l'énergie nécessaire, effectivement consommée et utilisée par la mamelle chez une vache en début de lactation (d'après BELL, 1995)

1.2. Influence hormonale du péripartum

Cette période est très riche en modifications métaboliques et reste donc très complexe. Un bouleversement hormonal s'opère dès la fin de la gestation jusqu'au stade de la lactation. Ce bouleversement hormonal induit donc des changements dans le métabolisme des ruminants, dont les effets permettent, dans la plupart des cas, l'accomplissement de la gestation et l'amorce de la lactation en dépit des déficits énergétiques.

1.2.1. Augmentation de la G.H.(growth hormone)

La G.H., encore appelée somatotropine, est une hormone sécrétée par l'adénohypophyse. La concentration plasmatique de l'hormone de croissance augmente en fin de

gestation pour former un pic lors de la mise bas (BELL, 1995). La sécrétion de l'hormone de croissance est par ailleurs stimulée par une hypoglycémie (HERDT, 2000).

L'augmentation de la concentration plasmatique de cette hormone entraîne une augmentation de la lipolyse autour de la période de mise-bas chez les ruminants. Il s'ensuit aussi une diminution de la lipogénèse (McNAMARA et HILLERS, 1986).

La G.H. rend le tissu adipeux plus sensible à la lipolyse induite par les catécholamines. Les vaches laitières de fort potentiel génétique sont plus réceptives aux catécholamines que les autres vaches (McNAMARA et HILLERS, 1986).

De la même manière, la G.H. possède un effet antagoniste à celui de l'insuline : l'injection de G.H. de synthèse à des vaches en fin de gestation, à respectivement 28 jours et 14 jours du terme provoque une augmentation du stock de glucose disponible (PUTNAM et al, 1999). Cette augmentation de la disponibilité du glucose est due à un effet antagoniste à celui de l'insuline sur les tissus insulino-dépendants comme le tissu musculaire ou adipeux.

De cette manière, les tissus non insulino-dépendants comme l'utérus ou la mamelle peuvent bénéficier de cette augmentation de la quantité de glucose disponible.

La somatotropine apparaît donc comme un régulateur du métabolisme glucidique et énergétique du péripartum, qui permet ainsi d'achever la croissance fœtale et d'amorcer le début de la lactation.

1.2.2. Diminution de la concentration plasmatique d'insuline

L'insuline est une hormone synthétisée par les cellules pancréatiques lors d'hyperglycémie. Cette hormone est hypoglycémisante : elle stimule la consommation du glucose par les tissus tels les muscles, le tissu adipeux... ainsi que sa mise en réserve par le foie sous forme de glycogène. Cependant, l'insuline n'agit pas sur l'utérus ou sur la glande mammaire car ces organes ne possèdent pas de récepteurs à insuline (BROCKMAN et LAARVELD, 1986).

Pendant les trois premiers mois de gestation, le tissu adipeux de la brebis est le siège d'une lipogénèse importante et les stimulations qui pourraient induire une lipolyse n'ont que très peu d'effets. Le nombre de récepteurs à insuline augmente lui aussi, et la lipogénèse induite par l'insuline est plus intense chez les brebis gestantes que chez les brebis non gestantes. Vers la fin de la gestation, la lipogénèse diminue et la lipolyse induite par stimulation est de plus en plus élevée. Une expérience réalisée sur des brebis en gestation a

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

permis de mettre en évidence cette baisse de l'influence de l'insuline (GUESNET et al, 1991). Des injections d'isoprotéréno, un agoniste β -adrénergique stimulant une lipolyse, sont réalisées. Ensuite, une évaluation de la lipogénèse et du nombre de récepteurs à insuline est réalisée.

Plus on approche du terme de la gestation, plus les effets de l'isoprotérénol sont importants en terme d'intensité de la lipolyse. Durant cette période, les effets de l'insuline sont très faibles, et le nombre de récepteurs à insuline situés dans les membranes des adipocytes est fortement diminué. La diminution du nombre de ces récepteurs n'a pourtant pas modifié l'affinité de liaison entre l'insuline et ses récepteurs.

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer ce phénomène : la progestérone pourrait, comme on le suspecte chez le rat, diminuer la phosphorylation du glucose en glucose-6- phosphate qui est la forme utilisable du glucose par l'organisme, et par cette voie contrer les effets de l'insuline ; ou bien la G.H., dont la concentration n'a de cesse d'augmenter en fin de gestation, aurait des effets antagonistes sur l'insuline (GUESNET et al., 1991).

Enfin, la lipolyse induite par des hormones telles les œstrogènes, conduirait à une augmentation de la quantité plasmatique d'acides gras non estérifiés qui inhiberaient l'action de l'acétyl-coA carboxylase, activée jusqu'alors par l'insuline lors de la lipogénèse (GUESNET et al., 1991).

La baisse de la sensibilité du tissu adipeux à l'insuline fait partie des bouleversements liés à l'homéorhèse. Cette modification met plusieurs jours à s'opérer, et représente l'adaptation hormonale la plus importante de la mise bas chez le ruminant.

Ainsi, à cause de ces bouleversements hormonaux, même en période de déficit énergétique, le glucose n'est plus mis en réserve et est dirigé vers l'utérus et la mamelle et non plus destiné aux besoins de l'organisme maternel.

Même pour des concentrations en insuline normales, la lipogénèse normalement induite par l'insuline, n'est pas enclenchée. Après la mise-bas, la quantité d'insuline présente dans le sang diminue à la suite d'une glycémie très faible et la perte de sensibilité à l'insuline continue...

1.2.3. Le glucagon

Cette hormone fabriquée par le pancréas stimule la néoglucogenèse surtout à partir des acides aminés (BROCKMAN et LAARVELD, 1986), l'oxydation des acides gras non estérifiés ainsi que la céto-genèse (HERDT, 2000). L'augmentation du ratio glucagon/insuline oriente le métabolisme vers la céto-genèse d'une façon plus intense que la seule évolution des concentrations de ces deux hormones.

1.2.4. Augmentation de la quantité d'oestrogènes

Alors que la concentration de progestérone subit une brutale chute lors de la parturition, les œstrogènes voient leur concentration augmenter jusqu'à atteindre un pic un jour ou deux avant la mise-bas (BELL, 1995).

Les œstrogènes ont la particularité d'augmenter la synthèse hépatique de triglycérides si l'animal est en état de jeûne (GOFF et HORST, 1997). De plus, on peut noter une augmentation de la concentration sanguine en acides gras non estérifiés, ce qui suggère que les œstrogènes ont une action sur la lipolyse (GRUMMER et al, 1989).

L'augmentation de la quantité d'oestrogènes à l'approche de la parturition est un élément supplémentaire de nature à modifier l'équilibre énergétique des femelles.

1.2.5. Influence des catécholamines

Les catécholamines sont des hormones dont la concentration peut augmenter sous l'effet d'un stress. Or la période du vêlage est riche en stress pour les animaux.

Les catécholamines comme l'épinéphrine et la norépinéphrine stimulent l'estérification des acides gras dans le foie mais n'auraient que peu d'effets sur l'oxydation de ces acides gras (GUESNET et al, 1991). Elles sont aussi à l'origine d'une mobilisation de lipides près de la parturition. La sensibilité du tissu adipeux aux catécholamines augmente avant la mise bas chez la brebis ainsi que chez la vache (BELL, 1995).

1.2.6. Augmentation du cortisol

Lors de toxémie de gestation, l'augmentation de cortisolémie a été mise en évidence. S'agit-il d'une augmentation de la production de cortisol par les surrénales ou d'une diminution de la destruction de cortisol dans le foie ? Les examens anatomopathologiques rendent compte de lésions des surrénales qui présenteraient un cortex hémorragique.

Le catabolisme du cortisol a été peu étudié chez les ruminants, mais le foie est le principal organe de prélèvement. Le taux d'extraction est nettement plus faible chez la brebis (12 à 25 %) que chez la vache (30 à 40 %). Le foie souvent infiltré de graisse lors de cétose pourrait avoir des difficultés supplémentaires à assurer son rôle d'organe émonctoire (FORD et al., 1990).

1.2.7. D'autres molécules liées au stress

Les effets d'un stress lié à la chirurgie lors d'un déplacement de la caillette à gauche démontrent clairement que la lipolyse et la stéatose hépatique sont plus importantes chez une vache stressée que chez une vache qui jeûne (HERDT et al, 1983). Les maladies du péripartum modifient donc le profil métabolique des animaux (HERDT et al., 1983).

1.3. Des importations énergétiques insuffisantes

Les animaux atteints de cétose et de toxémie de gestation se retrouvent encore dans une situation similaire. En effet, face à ces exportations d'énergie et de glucides très importantes, soutenues par l'intervention d'hormones, ils ne bénéficient pas d'un apport alimentaire qui pourrait compenser les pertes subies par l'organisme.

1.3.1. Besoins et apports alimentaires chez les ruminants en péripartum

L'étude des besoins énergétiques et glucidiques doit être comparée aux apports afin de se rendre compte du déficit subi par les animaux lors du péripartum.

1.3.1.1. Chez la vache en début de lactation

Les besoins énergétiques seront exprimés en UFL (unité d'énergie nette dont dispose réellement un bovin en lactation). Ces besoins dépendent du poids de la vache, et de sa production laitière. Une vache de 600 kg qui produit 20 kg de lait par jour a besoin de 14,3 UFL pour assurer sa production et son entretien. La même vache qui produirait 40 kg de lait a besoin de 23,1 UFL.

Les besoins azotés sont exprimés en PDI (protéines réellement digérées dans l'intestin). Ces besoins sont de 1355 g pour la production de 20 kg de lait, et de 2315g pour la production de 40 Kg de lait.

La figure 2 illustre l'évolution des dépenses en énergie au cours de la lactation, ainsi que la proportion d'énergie de source corporelle ou alimentaire.

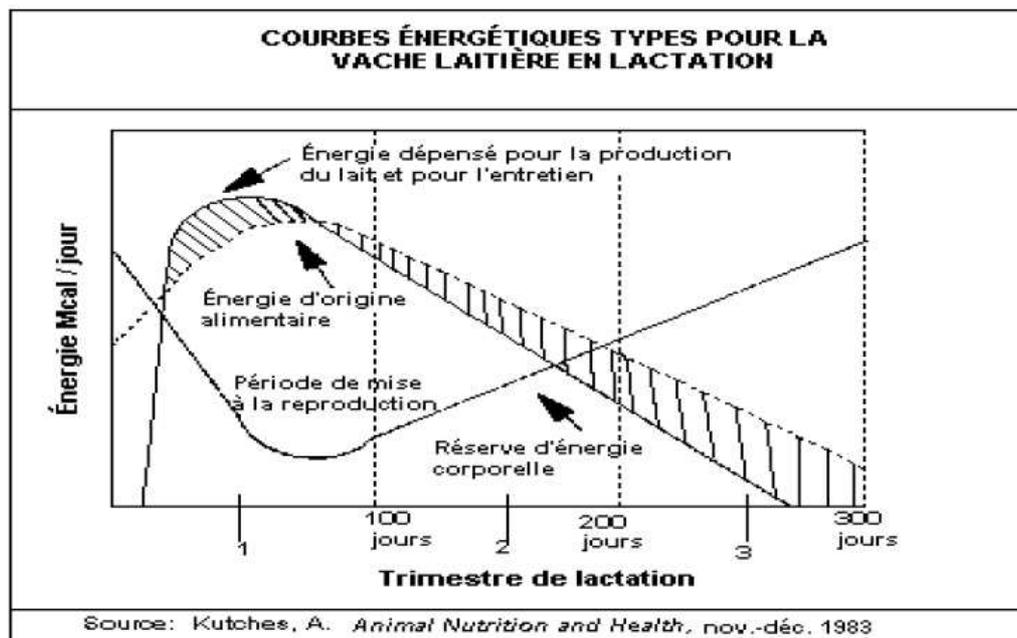


FIGURE 2 : EVOLUTION DES DEPENSES ENERGETIQUES CHEZ LA VACHE LAITIERE APRES LA MISE BAS (Ministère de l'Agriculture du Canada).

Or, les besoins énergétiques, qui suivent la production laitière, évoluent très vite en début de lactation. La capacité d'ingestion, elle, n'évolue que lentement. Cette capacité d'ingestion limite les apports exogènes d'énergie et d'apports azotés. La vache doit puiser la différence dans ses propres réserves.

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

Lors de l'établissement des rations alimentaires, ce déficit énergétique, bien connu, est maîtrisé par la tolérance d'un certain déficit en énergie et en protéines, à condition que la durée de ce déficit n'excède pas quelques semaines.

Ainsi, dans la première semaine suivant la parturition, la capacité d'ingestion est diminuée de 30 % par rapport à des vaches de production identique en pleine lactation. Il est toléré un déficit de 1 à 5 UFL par jour au début, de même qu'un déficit de PDI est toléré sur 3 à 4 semaines maximum.

1.3.1.2. Chez la brebis en fin de gestation

Durant les six dernières semaines de gestation, la capacité d'ingestion de la brebis portant deux agneaux est de 1.45 UEM (Unité d'Encombrement Mouton) c'est-à-dire environ 20 % inférieure à sa valeur en début de gestation.

Cette capacité d'ingestion est calculée en fonction du poids de l'animal, de la taille de la portée. A partir de quatre semaines avant la mise-bas, un apport de concentré est nécessaire pour couvrir les besoins. On recommande 1,5 kg de foin par brebis sur toute la gestation, ainsi qu'un ajout croissant d'orge et de tourteau de soja afin d'arriver à 400g d'orge et 100g de tourteau de soja (GADOUD et al., 1992).

1.3.2. Les causes de la diminution de la capacité d'ingestion

Plusieurs causes physiologiques et même pathologiques sont responsables de cette baisse de la capacité d'ingestion. La diminution de la capacité d'ingestion est aussi reconnue comme principalement responsable d'un autre trouble observé près de la parturition : la stéatose hépatique.

1.3.2.1. Une baisse physiologique de la capacité d'ingestion

Le développement des fœtus entraîne une augmentation de la taille de l'utérus surtout dans les dernières semaines de gestation. Le rumen voit donc sa place octroyée diminuer. Mais la capacité du rumen n'est pas le seul facteur limitant naturellement la capacité d'ingestion. Même les vaches nourries de force à l'aide d'une canule introduite dans le rumen accusent une baisse de la capacité d'ingestion peu de temps après la mise bas (BERTICS et al., 1992).

Chez la vache en lactation, la capacité d'ingestion n'est maximale que vers 4 à 6 semaines

après la parturition (RADOSTITIS et al., 1994).

Un bouleversement hormonal lié à l'approche de la parturition serait aussi tenu pour responsable de la diminution de la capacité d'ingestion.

D'autres modifications moins physiologiques peuvent s'ajouter à cette baisse naturelle et accentuent le problème.

1.3.2.2. Influence du comportement sur l'ingestion des aliments

La hiérarchie sociale des animaux a un impact sur le comportement alimentaire et donc sur l'ingestion des bovins. Les vaches hautes productrices font en moyenne 9 à 14 repas par jour, alors que les faibles productrices n'en font que 7 à 9. Or, une vache dominante aura tendance à prolonger son repas bien qu'elle ne soit pas une forte productrice (GRANT et ALBRIGHT, 1995).

Dès que la nourriture est en quantité insuffisante, ou si la place allouée à chaque vache dans la mangeoire est limitée, des inégalités au sein du troupeau apparaissent et certaines vaches soumises ingèrent moins de matière sèche que leurs besoins réels. Chez les brebis et surtout chez les chèvres, la hiérarchie dans le troupeau influence aussi le comportement alimentaire.

Des modifications de l'environnement ont tendance à affecter la quantité d'aliments consommés : une hausse de température représente un stress pour l'animal et la chute de la consommation peut atteindre 3 à 4 Kg de matière sèche chez la vache (GRANT et ALBRIGHT, 1995).

En bergerie, lorsque la température est supérieure à la neutralité thermique, les brebis consomment moins de nourriture. Pour les brebis élevées en plein air, le vent et le froid stimulent l'ingestion. Ainsi, la tonte des brebis stimule leur capacité d'ingestion.

1.3.2.3. Des erreurs de rationnement susceptibles de réduire cette capacité d'ingestion

Il est possible que la capacité d'ingestion soit très fortement diminuée à cause d'erreurs alimentaires antérieures.

Suralimentation durant la gestation

Chez les brebis ayant été trop nourries en début de gestation, un développement anormal de la quantité de graisse abdominale peut exercer sur le rumen une pression supplémentaire à celle de l'utérus. Cette pression exercée sur le rumen entraîne une sensation de satiété chez l'animal et donc une réduction de la quantité d'aliments ingérée.

La suralimentation lors de la période du tarissement est fréquente chez les bovins. Des expériences réalisées sur des vaches d'états corporels différents et ensuite nourries avec la même ration ont montré que les vaches les moins grasses atteignent, après vêlage, une capacité d'ingestion maximale plus rapidement que les vaches grasses (GARNSWORTHY et TOPPS, 1982). D'après la figure 3, les vaches du groupe « maigre » sont celles dont l'état corporel est le plus bas (1,75). Elles atteignent plus vite que les autres leur capacité d'ingestion maximale. De plus, leur capacité d'ingestion maximale est supérieure. Pour les groupes « moyen » et « gras », la note d'état corporel est respectivement de 2,6 et 3,57 au vêlage.

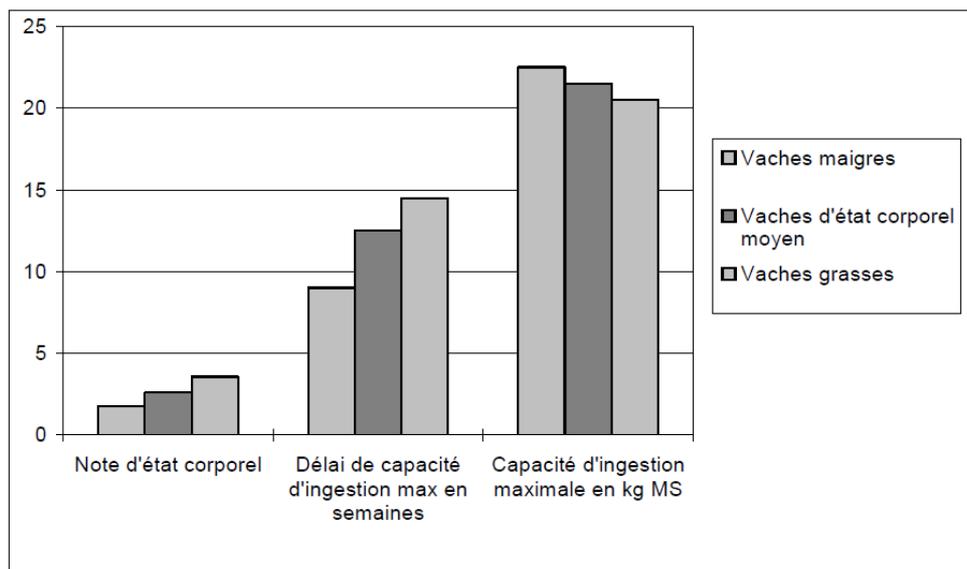


FIGURE 3 : INFLUENCE DE L'ETAT CORPOREL SUR LA CAPACITE D'INGESTION (D'APRES GARNSWORTHY ET TOPPS, 1982).

De même, une autre étude réalisée en 2001 par HOLOCOMB, confirme ces informations dans la figure 4. Dans cette étude, quatre rations différentes sont distribuées quelques semaines avant la parturition à des vaches laitières. Parmi ces quatre rations, toutes équilibrées, deux sont distribuées à volonté et contiennent soit une grande quantité de fourrages, soit une quantité plus faible.

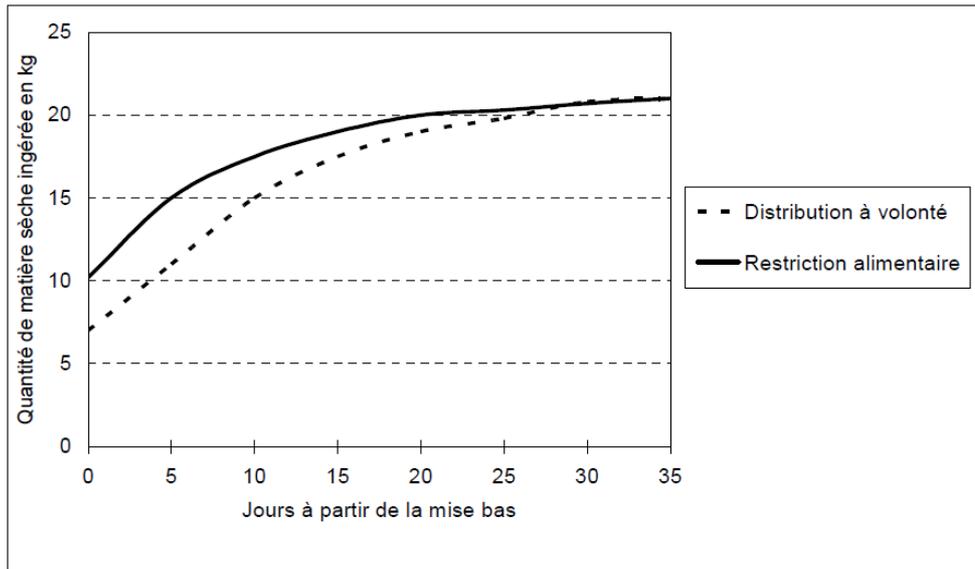


FIGURE 4 : EVOLUTION DE LA QUANTITE DE MATIERE SECHE INGEREE APRES LE VELAGE SUIVANT LE REGIME ALIMENTAIRE EN PREPARTUM (d'après HOLOCOMB, 2001).

Les deux autres types de ration sont distribués de manière restreinte mais contiennent aussi soit une grande quantité de fourrages, soit une quantité plus faible. Parmi les nombreux paramètres étudiés à la suite de ces différents régimes, la quantité de nourriture ingérée après la mise bas est étudiée.

Il n'y a pas de différences significatives entre les rations pauvres ou riches en fourrages, mais il existe une nette différence entre les rations distribuées à volonté ou bien de manière restreinte, comme nous l'indique la figure 4.

Pour la ration pauvre en fourrages, la quantité ingérée en ration restreinte est de 7,9 kg contre 14,1 kg par jour en ration à volonté.

La capacité d'ingestion est nettement plus élevée après le vêlage si les vaches ne sont pas nourries à volonté avant la mise-bas. Pourtant, au bout d'un mois, cette différence s'estompe.

Mauvaise transition alimentaire

Enfin, une mauvaise assimilation des aliments peut être due à un changement trop brutal du type de ration, surtout une augmentation trop rapide de la quantité de concentrés. En effet, il faut que le changement et l'adaptation à la ration de lactation se fassent progressivement car les papilles du rumen, qui étaient de taille réduite, se développent à nouveau mais lentement.

Il arrive qu'un mauvais équilibre de la ration soit une cause favorisante pour l'apparition de ces déséquilibres : une ration trop riche en protéines entraîne une perte énergétique due à l'énergie utilisée pour métaboliser la ration (RADOSTITIS et al., 1994).

De même, une alimentation à base d'ensilage entraîne un déséquilibre car l'ensilage est riche en acide butyrique et pauvre en acide propionique, le précurseur du glucose (RADOSTITIS et al., 1994). De plus, les ensilages de mauvaises qualités peuvent contenir des amines biogènes comme la putrescine et la cadavérine, ce qui altère les qualités nutritionnelles et gustatives de l'aliment (RADOSTITIS et al., 1994).

1.3.2.4. Des affections intercurrentes

La diminution de la capacité d'ingestion en péripartum peut aussi être la conséquence d'un mauvais état de santé. Plusieurs maladies infectieuses ou métaboliques composent ce cortège des troubles du péripartum.

Il convient néanmoins de distinguer les affections qui sont à l'origine de ces troubles métaboliques des affections qui sont parfois engendrées par la cétose, clinique ou subclinique, et la toxémie de gestation. Cette différenciation est assez délicate à réaliser dans certains cas, notamment en cas de déplacement de la caillette, par exemple.

➤ **Rétentions placentaires ou métrites**

Dans une étude réalisée sur 695 vaches en péripartum, on a montré qu'une vache atteinte de rétention placentaire ou de métrite avait 3,1 fois plus de risque de développer une cétonurie importante. De même sur tous les cas de cétonurie significatives, 82,4 % des vaches avaient au moins une affection intercurrente, souvent une métrite. De plus, le risque de cétose est augmenté lorsque la production laitière de l'année précédente est plus faible, ce qui revient à dire lorsque la durée de la période sèche augmente. Ces deux facteurs (longueur de la période sèche et présence de métrite) ont un effet cumulatif : si ces deux facteurs sont présents, il y a plus de risque que la vache développe une cétose que si seulement l'un ou l'autre de ces facteurs sont présents (MARKUSFELD, 1985).

➤ Hypocalcémie

L'hypocalcémie accompagne souvent la toxémie de gestation, si bien qu'il est coutume de traiter les deux simultanément. L'hypocalcémie est à l'origine d'un état de faiblesse qui limite très rapidement les mouvements des animaux, et en particulier les allers et retours vers la mangeoire. Chez la vache, la fièvre vitulaire survient très souvent dès la mise bas et n'apparaît pas liée à la cétose.

➤ Parasitisme important

Chez la brebis, il peut s'agir par exemple d'une infestation massive d'*Haemonchus contortus* (RADOSTITIS et al., 1994) qui accentue les pertes en nutriments. De même chez les bovins, la fasciolose est décrite comme anorexigène, et elle est source de lésions hépatiques ainsi que d'une assimilation réduite des nutriments (BAREILLE et BAREILLE, 1995).

1.3.2.5. Les conditions climatiques défavorables

Lors de mauvaises conditions climatiques, les animaux sont stressés et ils passent moins de temps à se nourrir et cherchent de préférence à s'abriter. Il existe une pratique d'élevage assez répandue qui consiste à tondre les brebis en fin de gestation pour avoir un meilleur aperçu visuel de leur état corporel, réduire la mortalité et faciliter les contrôles de mise bas. Cette pratique aurait aussi pour but de permettre une meilleure mobilisation des réserves avant la mise bas.

Toutefois, ces manipulations sont stressantes pour l'animal et engagent celui-ci à lutter davantage contre de mauvaises conditions climatiques. Cette pratique n'est donc pas à recommander (ROOK, 2000).

1.3.2.6. D'autres causes de la baisse de la capacité d'ingestion

La sensibilité individuelle des animaux face à ces maladies, bien qu'encore peu explorée, mérite tout autant d'attention.

En effet, la toxémie de gestation induite expérimentalement chez la brebis n'entraîne pas exactement les signes cliniques observés dans des conditions naturelles, comme nous l'avons

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

précédemment expliqué. Chez la brebis en fin de gestation que l'on fait intentionnellement jeûner, la toxémie de gestation induite est moins grave que chez la brebis où elle apparaît spontanément (REMESY et al, 1984).

Une autre grande différence concerne la perte de l'appétit, qui est réversible dans les cas expérimentaux et irréversible dans les cas réels.

Tous les individus n'ont pas la même aptitude à contrôler l'homéostasie du glucose ou la capacité de néoglucogénèse hépatique (MARTENIUK et HERDT, 1988). Ainsi, parmi les brebis en hypoglycémie en fin de gestation, peu vont développer une acétonémie et des signes cliniques de toxémie de gestation (ROOK, 2000).

Cette sensibilité individuelle est reflétée, en ce qui concerne la cétose, par une aptitude individuelle à la capacité de digestion et de valorisation des aliments ingérés, ainsi que la capacité de mobilisation des réserves, qui peut être héritée génétiquement. Elle est aussi fonction de la morphologie individuelle : des vaches avec une bonne conformation peuvent compter sur une meilleure mobilisation des protéines.

1.4. Comment les animaux font-ils face à cette demande croissante en énergie ?

Face à de tels déficits énergétiques, les animaux sont dans une situation complexe. Leur métabolisme va s'adapter à ces changements et va orienter les dépenses énergétiques en privilégiant, dans le cas présent, les fonctions de reproduction. Ce mécanisme porte le nom d'homéorhèse. Il consiste en l'apport de manière unidirectionnelle d'énergie vers l'utérus ou la mamelle, au risque de rompre l'équilibre physiologique du corps ou homéostasie.

Tout le métabolisme de l'animal va donc concourir au succès de la gestation ou de la lactation. En particulier, les réserves corporelles de l'animal vont être mobilisées afin de combler en partie le déficit d'énergie subi par l'animal. Il paraît important de remarquer que l'énergie détournée de l'organisme maternel parvient à des organes qui ne sont pas du tout indispensables à la survie de l'organisme maternel mais plutôt à la survie de l'espèce (BAUMANN et CURRIE, 1980).

Il semble que, lors de la fin de gestation, les hormones fœtales soient à l'origine de ces mécanismes homéorhétiques de flux d'énergie vers l'utérus et la mamelle (BAUMAN et

CURRIE, 1980).

Les animaux doivent produire plus de glucose et pour cela, ils ne disposent que de réserves protéiques musculaires, de réserves lipidiques et d'une source souvent insuffisante de nourriture dont la digestion microbienne ne donne que des acides gras à courte chaîne : acide propionique, acide butyrique et acide acétique dans des proportions de 20%, 10%, et 70% (BROCKMAN et LAARVELD, 1986). Les réserves hépatiques de glycogène ne sont pas importantes, contrairement aux monogastriques.

De plus, environ 10 % seulement du glucose de provenance alimentaire est absorbé par le tube digestif. Le glucose en provenance des aliments est majoritairement dégradé dans le rumen. Ainsi, la nourriture est dégradée en acides gras volatils.

Chez les ruminants, la synthèse de glucose est donc réalisée à partir de composés appelés précurseurs. Cette synthèse a lieu dans le foie et dans une proportion moindre au niveau des reins (BROCKMAN et LAARVELD, 1986), où se trouvent les enzymes indispensables à ce procédé appelé néoglucogénèse.

Le schéma 3 retrace les principales étapes de la néoglucogénèse. Les précurseurs du glucose sont : le glycérol, certains acides aminés provenant entre autre de la dégradation des protéines, le propionate (un acide gras volatil produit dans le rumen) et de nombreux produits de la glycolyse et l'oxydation du glucose. Par contre, les lipides ne sont en aucun cas des précurseurs de la synthèse de glucose.

Quand la demande en énergie et en glucose augmente, l'organisme de l'animal doit synthétiser plus de glucose.

Les principaux changements dans le métabolisme sont liés à l'augmentation de la synthèse de glucose par augmentation de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse. Il y a aussi une libération de l'énergie stockée dans les tissus adipeux grâce à une lipolyse accrue. Ces transformations ont trois caractéristiques principales : elles apparaissent sur un mode plutôt chronique, concernent plusieurs organes sans liens apparents et sont véhiculées par une altération des mécanismes de l'homéostasie (BELL, 1995).

Les hormones responsables de la néoglucogénèse sont principalement le glucagon et les glucocorticoïdes.

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

En cas de carence en propionate, due à une alimentation insuffisamment riche en énergie, les acides aminés entrent pour une plus grande part dans la néoglucogénèse.

Il se produit en outre une mobilisation des réserves lipidiques contenues dans le tissu adipeux. Toutes ces modifications existent chez les animaux dont l'alimentation est rigoureusement contrôlée et semblent donc faire partie de la transition normale du métabolisme autour de la mise-bas.

Cependant, si la machine s'emballe, le fragile équilibre est rompu et l'on bascule vers la maladie. Ainsi, chez des chèvres en bilan énergétique négatif, la capacité de transformation du propionate en glucose est diminuée de manière significative (ARMENTANO et al., 1991).

Les réponses métaboliques apportées par les animaux constituent une étape décisive dans le passage délicat de la mise bas.

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

Dès lors que l'équilibre est rompu, un processus pathologique est engagé avec des effets délétères explicités auparavant, de nature et de conséquences différentes suivant les deux maladies.

Nous allons nous intéresser à la façon dont se déclenchent les mécanismes et à leur aboutissement aux processus pathologiques, en étudiant les voies communes à la toxémie de gestation et à la cétose.

Dans ces deux affections, le déficit énergétique et les conditions physiologiques, notamment le profil hormonal, se traduisent par une mobilisation de la masse lipidique assez intense et rapide. L'importance de cette mobilisation représente un premier obstacle.

Le deuxième obstacle est la prise en charge de toute cette masse d'acides gras qui est libérée. En effet, cette prise en charge peut être incomplète et entraîne une accumulation de composés intermédiaires appelés les corps cétoniques, ou bien un engorgement pathologique du foie, comme le représente le schéma 5, page 59.

La lipomobilisation, lorsqu'elle débute, est un phénomène tout à fait physiologique qui permet de mettre l'organisme de l'animal au service d'une production particulièrement coûteuse en énergie comme l'est la gestation ou la lactation. Cela est possible grâce à l'aptitude qu'a l'animal de pouvoir modifier profondément le fonctionnement de son métabolisme sans que cela ne lui soit fatal : grâce à l'homéorhèse.

Parfois, il arrive que, pour plusieurs raisons, ce mécanisme s'emballe et dérape pour aboutir à un changement trop intense dans le métabolisme, et que ce changement soit fait aux dépens de l'animal et du produit qu'il fabrique avec autant d'énergie.

2.1. Une lipomobilisation excessive

Ici, dans le cadre de ces deux maladies métaboliques, l'un des gros dérapages concerne la mobilisation excessive de lipides dans le temps et en quantité. Cette mobilisation est si importante que l'organisme de l'animal n'a pas la capacité de prendre en charge tous les produits issus de la mobilisation de ce tissu grasseux. Par la suite, l'accumulation des produits de dégradation du tissu adipeux est dangereuse pour l'animal.

Chez la brebis gestante, la période de la fin de gestation se traduit par une forte augmentation de la quantité d'acides gras libres sanguins, même si la brebis est correctement nourrie. Si tel

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

n'est pas le cas, ou si sa capacité d'ingestion diminue, l'augmentation de la concentration plasmatique en acides gras libres est encore plus importante.

2.1.1. Les causes de cette mobilisation

Dès la fin de la gestation, le tissu adipeux devient plus sensible à toute stimulation et la lipolyse est réalisée de manière plus intense que ne le demande l'organisme pour couvrir ses besoins énergétiques (HERDT, 2000). Les mécanismes de l'homéorhèse se mettent en place et vont stimuler cette fonte du tissu adipeux.

L'intensité variable de ce phénomène peut être due à une sélection génétique basée sur la productivité des animaux. En effet, la lipolyse est plus importante chez les vaches fortes productrices et dont le lait est riche en matières grasses (McNAMARA et HILLERS, 1986) et cela indépendamment de leur alimentation.

Il semblerait qu'un bilan énergétique négatif influence seulement la synthèse de tissu adipeux en la diminuant. La lipolyse n'est pas accentuée directement par ce déficit d'énergie et semble plutôt liée à une sensibilité plus importante des tissus adipeux à certaines hormones (McNAMARA et HILLERS, 1986), ce qui nous laisse penser que l'intensité de la lipolyse est davantage d'origine hormonale que d'origine alimentaire.

Cependant, la réalité est plus nuancée. La conduite de l'alimentation durant la gestation influence énormément la sensibilité du tissu adipeux et donc la mobilisation des lipides au moment de la parturition. De plus, pour des animaux dont l'alimentation est insuffisante avant la mise bas, la lipolyse de base est plus importante que pour des animaux suralimentés. Par lipolyse de base, on entend la lipolyse indépendante des stimulations hormonales.

Mais les vaches suralimentées gagnent plus de poids au tarissement et en perdent plus en début de lactation. De plus, la concentration plasmatique en acide gras non estérifiés est plus élevée, ce qui semble les prédisposer de façon plus importante à la stéatose hépatique.

Enfin, le tissu adipeux d'animaux suralimentés est plus sensible à l'action des catécholamines et moins sensible à l'inhibition produite par le glucose et le β -hydroxybutyrate.

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

Donc, pour des concentrations plasmatiques de glucose et de β -hydroxy-butyrate identiques, il y a plus de lipolyse chez les vaches antérieurement suralimentées (RUKKWAMSUK et al, 1999).

²En résumé, il semble que chez les animaux sous-alimentés, la lipolyse débute avant la mise bas mais de manière moins intense, pour préparer le foie en quelque sorte à une lipolyse plus soutenue en début de lactation (RUKKWAMSUK et al., 1998).

Comme nous l'indique la figure 5, les vaches suralimentées durant leur période de tarissement semblent mobiliser plus de graisse car elles sont dans un plus grand déficit que les vaches déjà victimes de restrictions alimentaires pendant la période sèche (RUKKWAMSUK et al, 1999).

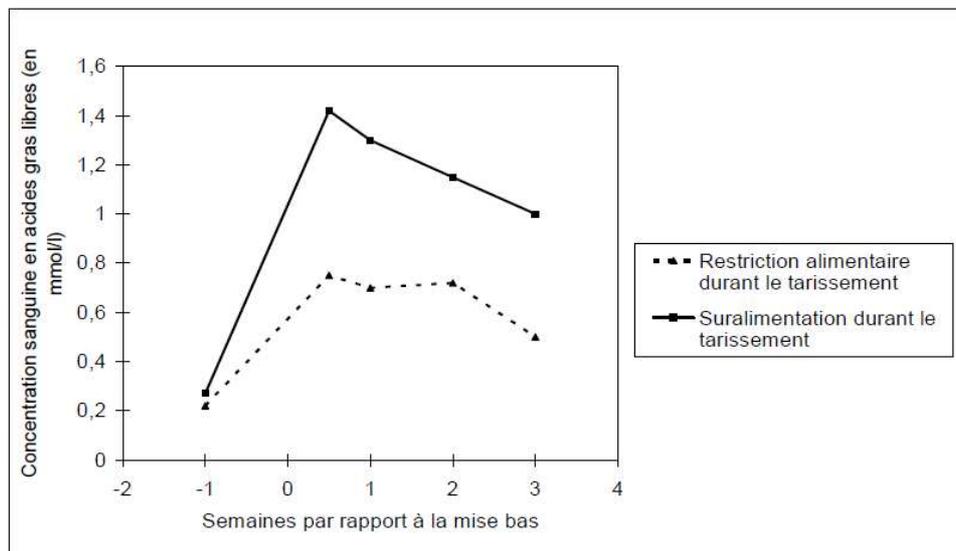


FIGURE 5 : INFLUENCE DU REGIME ALIMENTAIRE SUR LA LIPOLYSE CHEZ LA VACHE (D'APRES RUKKWAMSUK ET AL, 1999).

Le facteur crucial reste la baisse de sensibilité des tissus à l'insuline à l'approche de la parturition. Chez la vache, durant les premiers jours de la lactation, la lipolyse est plus résistante aux effets de l'insuline que les voies du métabolisme du glucose (HAYIRLI et al., 2002). En d'autres termes, l'insuline n'a plus de possibilité d'inhiber la lipolyse mais agit encore sur le métabolisme du glucose dans le foie. Une vache en début de lactation a donc plus de chances de développer une stéatose qu'une cétose.

Enfin, la lipomobilisation peut être stimulée en cas de déficit en glucose car le glucose est le principal précurseur du glycérol. Un manque de glucose lors de bilan énergétique négatif

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

provoque une diminution de la synthèse de triglycérides à cause d'un manque de glycérol (HERDT, 2000). Lors de lipolyse, comme la quantité d'acides gras non estérifiés augmente dans le sang, le glucose sanguin augmente lui aussi puisqu'il est moins utilisé pour la synthèse de triglycérides et que les acides gras non estérifiés jouent le rôle de source d'énergie dans certains organes en épargnant le glucose (HERDT, 2000).

2.1.2. Processus de la mobilisation des réserves adipeuses

Chez la brebis et la vache, le tissu gras est principalement situé en région mésentérique et sous-cutanée. Les réserves sont faites sous forme de triglycérides situés à l'intérieur de cellules de réserve : les adipocytes. Cette réserve résulte d'un état d'équilibre fragile entre la synthèse et l'utilisation de ces triglycérides. Parler de mobilisation de graisse revient donc à parler d'une part d'augmentation des utilisations et d'autre part de diminution des synthèses (REMESY et al, 1984).

L'utilisation ou dégradation des triglycérides est réalisée par un démantèlement du triglycéride en glycérol et en acides gras et ce sont les acides gras qui sont transportés dans le courant sanguin par l'albumine. Les réactions d'utilisation ou de synthèse de triglycérides sont catabolisées par des enzymes qui agissent selon le statut hormonal de l'animal.

Ainsi, on a constaté que la lipogénèse et l'estérification des acides gras sont inexistantes chez la brebis au début de la lactation, et elles sont très réduites chez la vache (BELL, 1995). En effet, la réaction de lipogénèse ou synthèse des acides gras est d'un point de vue biochimique incompatible avec la néoglucogénèse (REMESY et al, 1984) et la lipogénèse ne se déroule d'ailleurs presque pas dans le foie chez le ruminant.

Il semble que la lipomobilisation commence des jours voire des semaines avant le début de la lactation (BELL, 1995).

La lipomobilisation a lieu grâce à une enzyme appelée lipase. Sa synthèse est sous contrôle hormonal. La lipase est située à l'intérieur des adipocytes. Pour agir, elle a besoin d'être activée par phosphorylation. Or, cette phosphorylation peut être activée ou inhibée par voie hormonale.

2.1.3. Mécanisme hormonal de la lipolyse

Plusieurs hormones interviennent dans la synthèse et l'activation de la lipase, comme le montre le schéma 4.

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

Une fois la lipase synthétisée, elle est activée comme beaucoup d'enzymes par une phosphorylation. Cette phosphorylation est activée par l'AMPc (adénosine mono-phosphate cyclique) dont la synthèse est elle-même sous contrôle hormonal. Les catécholamines et le glucagon activent la synthèse d'AMPc alors que l'insuline l'inhibe (REMESY et al, 1984). L'insuline joue donc le rôle le plus important dans l'inhibition de la mobilisation des acides gras. Elle est même la seule hormone à tenir ce rôle...

2.1.3.1. L'hormone de croissance

L'hormone de croissance a des effets divers sur des tissus de nature très variée. Parmi eux figure l'augmentation de la lipolyse dans le tissu adipeux dans la période de la parturition (BELL, 1995). La synthèse de la lipase nécessite la fixation de l'hormone de croissance sur un récepteur membranaire. Cette stimulation a cours sur une longue durée (REMESY et al, 1984).

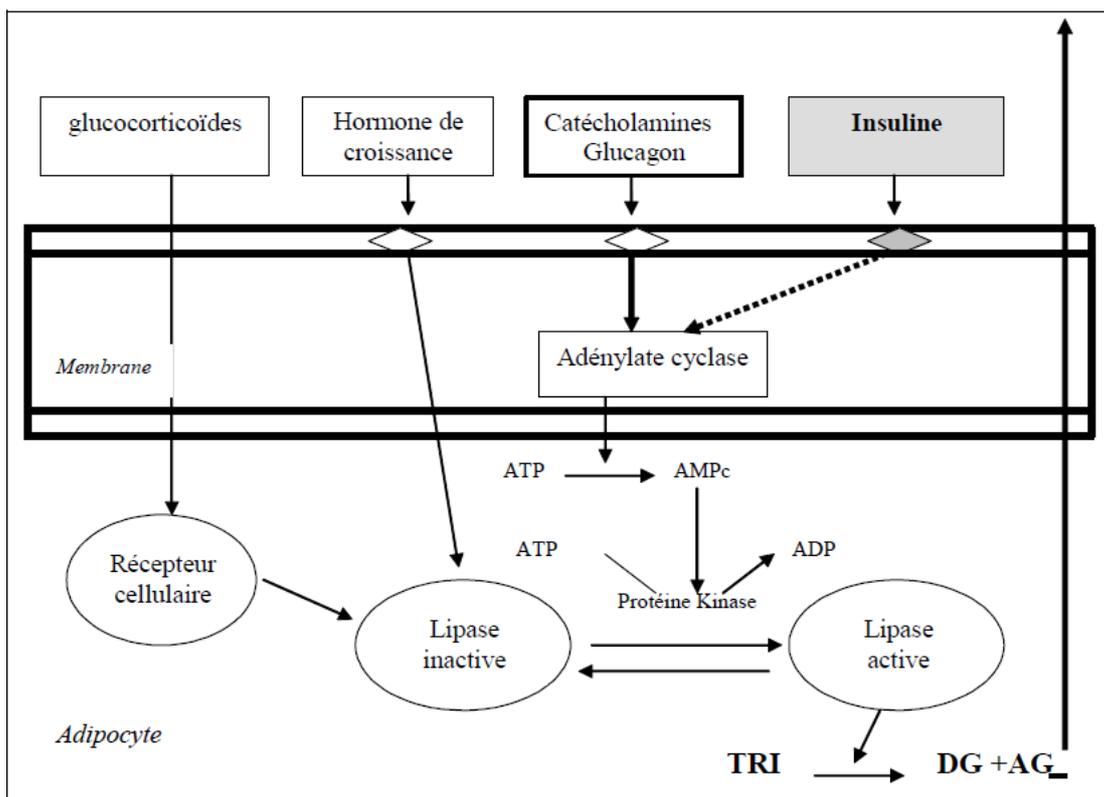


Schéma 4 : Les mécanismes de la lipolyse.

2.1.3.2. Les catécholamines

Le système nerveux sympathique innerve le tissu adipeux et exerce des stimulations qui engendrent une lipolyse. Les catécholamines sont un moyen de régulation à court terme (LEAN et al., 1992) : leur action dépend du nombre et de la nature des récepteurs membranaires, qui varient suivant le stade physiologique de l'animal. Or, le nombre de récepteurs β -adrénergiques augmente durant le péripartum (McNAMARA et HILLERS, 1986). Il semble que durant la fin de gestation chez la brebis, le tissu adipeux soit plus sensible aux catécholamines et qu'il en résulte une augmentation de la lipolyse (BELL, 1995).

Chez la vache, le changement de sensibilité aux catécholamines n'apparaît pas avant la période proche du vêlage mais est aussi constaté. Il semble d'ailleurs que la grande quantité d'acides gras libérés dans le sang au moment du vêlage soit imputable aux catécholamines (BELL, 1995).

L'ajout de noradrénaline augmente la lipolyse de façon étonnante, et ce plus spécialement chez les vaches suralimentées (RUKKWAMSUK et al., 1998). Les vaches de haut potentiel génétique sont aussi plus sensibles à une stimulation par les catécholamines (McNAMARA et HILLERS, 1986).

2.1.3.3. L'insuline : une hormone indispensable mais peu efficace

➤ Rôle de l'insuline

En règle générale, les ruminants ont une sensibilité réduite à l'insuline par rapport aux carnivores ou à l'Homme (BROCKMAN et LAARVELD, 1986). Cette hormone occupe néanmoins une place importante dans leur métabolisme.

Elle a pour rôle principal la synthèse de glycogène, la lipogénèse et la diminution de la néoglucogénèse par diminution de l'utilisation du pyruvate, et des acides aminés. L'effet principal de l'insuline est donc un effet hypoglycémiant.

➤ Altérations de l'efficacité de l'insuline

Certains dérèglements fonctionnels peuvent induire une mauvaise réponse du tissu adipeux à l'insuline et entraver l'inhibition ou le ralentissement de la lipolyse. Même la synthèse d'insuline par le pancréas peut être touchée.

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

Les vaches laitières sont sélectionnées pour leur capacité à faire face à un bilan énergétique négatif et donc implicitement pour leur capacité à mobiliser les tissus adipeux afin d'y trouver des réserves. La limite entre une mobilisation simplement accentuée et une mobilisation pathologique n'est pas nette, et il s'en faut parfois de peu pour que la lipolyse entraîne une stéatose suite à des facteurs jugés bénins, à tort.

Une surcharge de graisse engendrée par une suralimentation en début de gestation se traduit au niveau cellulaire par une augmentation de la taille des cellules de réserve de graisse : les adipocytes. En effet, au niveau cellulaire, la sensibilité à l'insuline dépend de la taille de l'adipocyte. Celui-ci semble répondre moins bien à l'insuline quand sa taille est augmentée (HERDT, 2000), ce qui se produit durant la gestation, et cela par l'intermédiaire d'un nombre diminué de récepteurs à insuline (BELL, 1995).

Chez les vaches sous-alimentées, la concentration plasmatique en insuline est plus faible avant la parturition, ce qui explique un taux de lipolyse basale plus important. Mais cette différence ne persiste pas après la mise bas.

Il semblerait que cette lipolyse plus importante avant la parturition prépare mieux le foie au flot lipidique qui l'attend dès la parturition (RUKKWAMSUK et al., 1998). Cette adaptation n'est pas possible alors chez les vaches suralimentées (RUKKWAMSUK et al., 1999).

Outre, le défaut de sensibilité à l'insuline, il peut exister un défaut de synthèse de cette hormone.

Par exemple, chez la brebis, le pancréas est parfois inapte à la synthèse d'insuline en réponse à une stimulation par injection de glucose (SIGURDSSON, 1988) : chez les brebis atteintes de toxémie de gestation, l'injection de glucose n'entraîne pas la libération d'insuline préfabriquée par les cellules pancréatiques qui devrait normalement avoir lieu.

De même chez la vache en cétose, le pancréas semble fonctionner moins bien (HOLTENIUS et HOLTENIUS, 1996).

Les raisons de ces dysfonctionnements dans la synthèse de l'insuline se résument pour l'instant à des hypothèses : il apparaît qu'une sécrétion normale d'insuline dépend d'une calcémie normale, ce qui n'est pas le cas dans la plupart des cas de toxémie de gestation (ROOK, 2000).

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

Enfin, des facteurs environnementaux semblent agir sur l'insuline comme le froid qui a tendance à entraîner une diminution de sa sécrétion.

Les glucocorticoïdes contrecarrent les effets de l'insuline en induisant une hyperglycémie, mais ils agissent aussi au niveau cellulaire en modifiant la structure des récepteurs cellulaires musculaires à insuline. En outre, les cas cliniques de toxémie de gestation révèlent bien souvent une cortisolémie supérieure à la moyenne (SIGURDSSON, 1988).

2.1.3.4. Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes activent la synthèse de lipase mais en agissant sur un récepteur intracellulaire, alors que l'hormone de croissance se fixe sur un récepteur membranaire. L'hypothèse d'une défaillance de la glande surrénale est parfois avancée pour expliquer une lipomobilisation excessive. Le stress de la parturition ajouté au stress de la sous alimentation par exemple, augmente l'activité de cette glande. Les réserves diminuent et deviennent vite insuffisantes. Un mauvais fonctionnement hépatique peut accroître ce dysfonctionnement par une moins bonne dégradation des hormones corticoïdes.

2.1.4. Bilan de la lipomobilisation

Les acides gras non estérifiés à longue chaîne se retrouvent donc dans le courant sanguin en grandes quantités. L'insuline, la seule hormone susceptible de stimuler la lipogénèse, est déficiente. La destination de ces acides gras est le foie, la mamelle et les muscles dans une moindre proportion.

Il appartient désormais à ces organes de prendre en charge les acides gras et de tenter de réguler ce flot ininterrompu.

2.2. Devenir des acides gras non estérifiés

La mobilisation de ce tissu adipeux met en circulation des acides gras non estérifiés qui seront transportés par l'albumine dans le courant sanguin.

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

Les acides gras présents dans la circulation sanguine vont être oxydés par les organes périphériques mais aussi captés par le foie (REID, 1968) pour environ un quart.

La captation hépatique des acides gras est simplement fonction de la concentration sanguine (LEAN et al., 1991). Ce prélèvement n'est donc jamais saturé, même en cas de grandes concentrations sanguines d'acides gras non estérifiés.

Après leur entrée dans le foie, les acides gras libres ont deux destinées possibles. Ils peuvent être dirigés dans les mitochondries ou les peroxyosomes et subir une oxydation. Ils peuvent aussi subir une estérification dans le cytoplasme, et donc entrer dans la composition des triglycérides.

Quelle que soit la situation, si la quantité d'acides gras est trop importante, on arrive à un écueil. Une synthèse trop importante de triglycérides entraîne un engorgement de graisse du foie, au point d'altérer son fonctionnement.

Une oxydation partielle entraîne la production d'acétyl-coA. Quand celle-ci dépasse le seuil de sa prise en charge par les organes, il se produit une accumulation de corps cétoniques dans le sang, comme le résume le schéma 5.

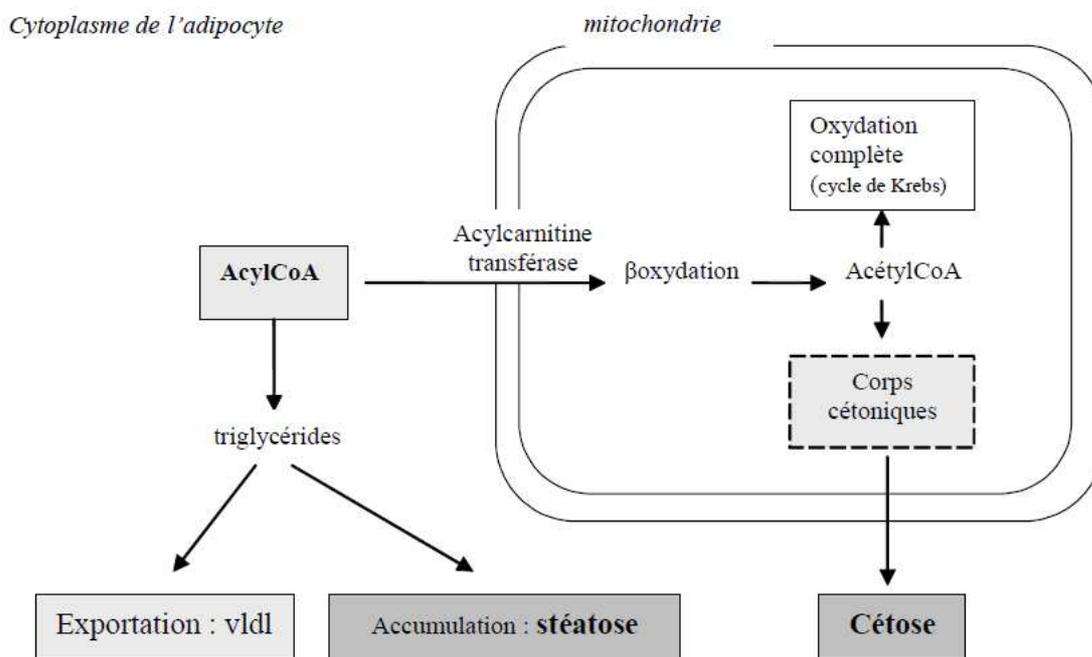


Schéma 5 : Devenir des acyl-coA dans la mitochondrie.

2.2.1. Vers une production excessive de corps cétoniques

2.2.1.1. Des acides gras à l'acétyl-coA

Après être entrés dans la cellule hépatique, les acides gras sont activés en acyl-coA puis pénètrent dans la mitochondrie grâce à une enzyme appelée carnitine-acyl-transférase. Dans la mitochondrie, ils subissent une β -oxydation qui aboutit à la fragmentation des acides gras en plusieurs acétyl-coA.

Les acétyl-coA sont aussi les produits de la dégradation du pyruvate, de certains acides aminés. Ils permettent le fonctionnement du cycle de Krebs : en se fixant sur l'oxaloacétate, ils permettent la synthèse de citrate et alimentent donc le cycle. Le cycle de Krebs produit de l'énergie stockée dans la forme réduite du N.A.D. et du F.A.D. (flavine-adéninediphosphate), les coenzymes réduits. Cette énergie sera utilisée dans la chaîne de transport d'électrons qui aboutit à la synthèse de l'ATP (adénosine-tri-phosphate).

L'oxalo-acétate est régénéré par le cycle de Krebs. Il peut aussi être synthétisé à partir de certains acides aminés, de pyruvate grâce à la pyruvate carboxylase, ainsi que de propionate, dans une plus grande proportion comme l'indique le schéma 3 page 51. C'est un intermédiaire clé de la néoglucogénèse bien qu'il ne puisse franchir la membrane mitochondriale.

Chez certains animaux en fin de gestation ou en début de lactation, l'activité de la pyruvate carboxylase augmente 5 ou 6 fois par rapport à une activité dans un stade physiologique différent. La pyruvate carboxylase est une enzyme mitochondriale qui est activée par l'acétyl-coA.

2.2.1.2. Des acétyl-coA aux corps cétoniques

La synthèse de corps cétoniques chez les ruminants s'effectue dans plusieurs organes : paroi du rumen à partir des nutriments ingérés, rein, foie et glande mammaire (HEITMAN et al., 1987). Il est important de rappeler que la synthèse de corps cétoniques dans l'organisme est physiologique et que seule une production excessive est dangereuse pour l'animal.

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

Quand il n'y a plus assez d'oxalo-acétate pour prendre en charge la quantité croissante d'acétyl-coA dans les hépatocytes, ceux-ci subissent une condensation et s'accumulent dans la mitochondrie.

La condensation de deux acétyl-coA engendre la formation, dans la mitochondrie, d'un premier corps cétonique appelé acéto-acétate. Il n'y a pas de régulation possible de la production des corps cétoniques : celle-ci suit la loi d'action de masse.

Plus la quantité d'acétyl-coA dans la mitochondrie est élevée, plus la production de corps cétoniques est importante. L'acéto-acétate peut sortir de la mitochondrie et, dans le cytoplasme, il est métabolisé en β -hydroxy-butyrate. L'acétone est un produit de la dégradation spontanée de l'acéto-acétate par décarboxylation (REMESY et al., 1984).

Le β -hydroxy-butyrate et l'acéto-acétate peuvent être oxydés et fournir de l'énergie ou bien peuvent participer à la synthèse d'acides gras à longue chaîne dans la mamelle. Mais l'acétone ne peut être métabolisée. Cette molécule doit être excrétée dans l'urine ou par voie pulmonaire. C'est elle qui donne l'odeur caractéristique de pomme reinette à l'urine, au lait ou à l'air expiré chez un animal atteint de cétose clinique ou de toxémie de gestation (BAREILLE et BAREILLE, 1995).

2.2.1.3. Etapes de la formation des corps cétoniques et points de contrôle

Certaines de ces étapes sont le siège de plusieurs régulations possibles, tandis que d'autres orientent inexorablement les acides gras vers la cétogénèse. Alors que toutes les clés du métabolisme permettant d'expliquer la cétogénèse ne sont pas encore découvertes, les étapes suivantes renferment chacune une raison supposée de l'accumulation pathologique des corps cétoniques.

➤ Entrée des acides gras dans les hépatocytes

L'entrée des acides gras dans les hépatocytes n'est pas modulable et constitue le premier point de contrôle de la cétogénèse. La nature même du prélèvement des acides gras dans le foie place la cétogénèse comme une conséquence attendue de la lipolyse. Cependant, des expériences ont montré qu'une concentration importante d'acides gras dans le sang n'est pas toujours suivie d'une cétose. De plus, une cétose peut être guérie en dépit d'une concentration

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

sanguine importante en acides gras libres (McGARRY et FOSTER, 1980). Il semble donc que la lipomobilisation excessive n'explique pas à elle seule l'apparition des cas de cétose, et il est possible qu'un fonctionnement altéré du foie y soit souvent associé.

➤ Entrée des acides gras dans la mitochondrie

L'entrée dans la mitochondrie est le deuxième point de contrôle. Ce passage est réalisé grâce à une enzyme : la carnitine-acyl-transférase. La carnitine-acyl-transférase est présente dans le foie à des taux très élevés lorsque l'organisme est à l'état de jeûne. De plus, un ajout de carnitine à des hépatocytes prélevés sur des brebis correctement nourries entraîne une céto-génèse similaire à celle que l'on pourrait constater en cas de jeûne (REMESY et al, 1984).

Cette enzyme est inhibée par un composé intermédiaire dans la synthèse des acides gras : le malonyl-coA (HERDT, 2000). Il a pour origine le citrate produit par le cycle de Krebs lorsque celui-ci tourne au ralenti, lors de bilan énergétique positif. Le citrate accumulé dans la mitochondrie passe dans le cytoplasme de l'hépatocyte et grâce à l'acétyl-coAcarboxylase, il devient du malonyl-coA.

L'acétyl-coA carboxylase est une enzyme dont l'action est contrôlée par son degré de phosphorylation. Cette enzyme est donc sous dépendance hormonale. On note que l'insuline a aussi un effet à très long terme, plus important que celui qu'elle possède à court terme (REMESY et al., 1984). En cas de résistance tissulaire à l'insuline ou bien si la concentration plasmatique en insuline est trop faible, l'inhibition n'est alors plus réalisée (DRACKLEY, 1999). De même, le propionate et l'acétate inhibent cette enzyme dans des expériences réalisées in vitro (LEAN et al., 1991).

L'hypothèse est alors la suivante : **lors de bilan énergétique positif**, le transport des acides gras dans la mitochondrie est inhibé par la présence de malonyl-coA et les acides gras sont dirigés vers la synthèse de triglycérides dans le foie.

En situation de bilan énergétique négatif, comme c'est le cas chez la brebis en fin de gestation et chez la vache en début de lactation, les acides gras captés par le foie sont acheminés vers la mitochondrie en l'absence du malonyl-coA, ou bien à cause d'une

différence de sensibilité liée à l'imprégnation hormonale. Leur destinée dans la mitochondrie est l'oxydation. Le produit de cette oxydation est l'acétyl-coA.

Un état intermédiaire entre ces deux situations est possible avec une stéatose hépatique installée, doublée d'une cétose (HOLTENIUS et HOLTENIUS, 1996).

➤ Oxydation dans les mitochondries

Les acides gras sont dégradés en acétyl-coA, par un procédé appelé β -oxydation. Cette réaction se déroule dans la matrice de la mitochondrie.

➤ Oxydations dans les peroxysomes

Les péroxysomes sont des organites intracellulaires dont l'activité essentielle est la dégradation du peroxyde d'hydrogène et l'oxydation des acides gras à longue chaîne. Cependant, le déroulement de ces oxydations est différent de celui qui est décrit dans la mitochondrie.

La principale enzyme qui intervient s'appelle acétyl-coA-oxydase.

La dégradation des acides gras produit du peroxyde d'hydrogène. Il n'y a pas de réduction de cofacteurs. L'énergie n'est donc pas récupérée, mais éliminée sous forme de chaleur. Cet organite ne possède pas non plus de chaîne de transfert d'électrons.

Les acétyl-coA obtenus sont ensuite destinés à la mitochondrie (MAILLET, 1995). La vocation du peroxysome n'est donc pas la production d'énergie.

Selon certains auteurs, l'oxydation totale du palmitate a lieu pour 50 % dans les peroxysomes chez la vache, et pour 25 % chez le rat (DRACKLEY, 1999). Le rôle des peroxysomes n'est pas prépondérant mais il semble qu'une supplémentation en matières grasses réalisée en prépartum provoque une augmentation de la β -oxydation dans les peroxysomes.

Chez le rat, il semble que la β -oxydation qui a lieu dans les peroxysomes soit induite par un régime riche en graisse, un jeûne (DRACKLEY, 1999).

L'intensité de la β -oxydation qui se déroule dans les peroxysomes est liée à l'insulinémie : pour des niveaux bas, l'oxydation des acides gras est augmentée (DRACKLEY, 1999).

De plus, le cortisol agit comme un facteur de multiplication des peroxysomes. L'augmentation de la cortisolémie constatée chez les brebis atteintes de toxémie de gestation et chez les vaches près de la parturition, couplée à une baisse démontrée de la concentration d'insuline en fin de gestation, tendent à provoquer une augmentation de la β -oxydation dans les peroxysomes en fin de gestation. L'oxydation des acides gras dans les peroxysomes n'est pas seule tenue pour responsable d'une cétogénèse excessive, mais y contribue lourdement.

➤ Destination des acétyl-coA : cycle de Krebs ou cétogénèse

Les acétyl-coA produits peuvent ensuite être pris en charge dans le cycle de Krebs ou bien vont subir une réaction de condensation à l'origine des corps cétoniques. Deux enzymes se retrouvent donc en compétition pour un seul substrat : la citrate synthase pour l'entrée dans le cycle de Krebs et l'acétyl-coA-acétyl-transférase. La citrate synthase est l'enzyme qui permet la fixation de l'acétyl-coA sur l'oxalo-acétate et la formation de citrate. L'acétyl-coA-acétyl-transférase est responsable de la synthèse du premier intermédiaire des corps cétoniques.

Deux facteurs vont déterminer l'efficacité de l'entrée de l'acétyl-coA dans le cycle de Krebs : la disponibilité de l'oxalo-acétate et l'affinité de l'enzyme pour le substrat (ZAMMIT, 1983). Il semble que la citrate synthase ait la meilleure affinité pour l'acétyl-coA. Ainsi, pour une même disponibilité d'oxalo-acétate, l'oxydation complète est rapidement saturée mais peut continuer de fonctionner, parallèlement à la cétogénèse. La disponibilité de l'oxalo-acétate est liée à sa synthèse et à son utilisation.

Or, l'oxalo-acétate est l'un des précurseurs du glucose au cours de la néoglucogénèse, car il est à l'origine du phospho-énol-pyruvate, comme le rappelle le schéma 3. Si la néoglucogénèse est très active, ce qui a lieu lors de cétose, il est possible que l'oxaloacétate soit moins disponible. Les précurseurs de l'oxaloacétate sont le pyruvate et certains acides aminés, avec le lactate et le glycérol (LEAN et al, 1991).

L'oxalo-acétate peut être aussi converti en malate, et cette conversion dépend de l'équilibre entre le NAD et le NADH dans la mitochondrie.

Ce carrefour entre le métabolisme des glucides et celui des lipides est d'une grande importance et a souvent été désigné comme la source des problèmes liés à la cétose ou à la toxémie de gestation. En effet, l'hypothèse d'une insuffisance d'oxalo-acétate et d'une accumulation d'acétyl-coA, qui n'aurait d'autre destination que la cétogénèse, a longtemps été avancée.

Cependant, cette thèse n'est vérifiée qu'en cas de très forte concentration en acides gras. En d'autres termes, le cycle de Krebs continue de fonctionner lors de cétogénèse. Il semble que la diminution de la lipogénèse qui est concomitante à une lipolyse plus intense soit aussi responsable d'une augmentation de l'intensité de la cétogénèse (McGARRY et FOSTER, 1980).

➤ Le propionate, un inhibiteur de la cétogénèse

Les enzymes ne sont pas les seules à réguler la cétogénèse. Les effets du propionate sur la cétogénèse et l'oxydation des acides gras sont connus et nets : le propionate inhibe la cétogénèse à plusieurs niveaux.

Lors de l'entrée des acides gras dans la mitochondrie, certains supposent que le propionate stimule l'estérification des acides gras (JESSE et al., 1986), ce qui diminue la quantité d'acides gras destinée à l'oxydation (ARMENTANO et al., 1991).

D'autres ont mis en évidence chez la vache et la brebis, une diminution de l'effet inhibiteur du propionate en présence de carnitine (DRACKLEY, 1991).

Dans l'étape de l'oxydation, le propionate, précurseur de l'oxalo-acétate permet de capter les molécules d'acétyl-coA qui pourront ainsi échapper à la cétogénèse.

Le propionyl-coA a aussi la capacité d'inhiber une enzyme responsable de la synthèse de 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coA, le précurseur de l'acéto-acétate (ZAMMIT, 1983).

Dans un contexte de cétose ou de toxémie de gestation, ces inhibitions n'ont que peu d'importance étant donné la baisse de disponibilité de propionate.

2.2.1.4. Utilisation des corps cétoniques

Il convient de rappeler que la synthèse des corps cétoniques ne doit pas être toujours perçue négativement car ceux-ci peuvent jouer le rôle de substrat oxydable pour les cellules cardiaques, rénales, musculaires et même au niveau de la glande mammaire (HEITMANN et al., 1987).

Chez les brebis gestantes en état de jeûne, au moins la moitié des corps cétoniques synthétisés peut être utilisée par le tissu musculaire (PETHICK et LINDSAY, 1982). L'acéto-acétate peut subir une thioestérification et devenir du β -céto-butyryl-coA qui lui-même peut redonner de l'acétyl-coA grâce à une thiolase.

Ainsi, l'acétyl-coA peut-il participer à la synthèse d'acides gras et de lipides dans la mamelle, à la croissance du fœtus dans l'utérus et à la synthèse d'ATP dans la cellule musculaire.

Il peut permettre d'épargner du glucose et certains autres précurseurs comme l'alanine lors de fortes demandes en énergie : la concentration en alanine augmente lors d'injections de β -hydroxy-butyrate (HOLTENIUS et HOLTENIUS, 1996).

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

L'injection de β -hydroxybutyrate entraîne chez le ruminant, une diminution de la concentration sanguine en acides gras non estérifiés, ainsi qu'une diminution de leur prélèvement par le foie (HEITMANN, et al.1987).

2.2.1.5. Une altération de l'utilisation de corps cétoniques

L'utilisation des corps cétoniques est altérée par certains facteurs et en particulier la présence d'acides gras non estérifiés.

Dans de telles conditions, le tissu musculaire augmente son prélèvement sanguin d'acétoacétate et diminue les prélèvements de β -hydroxy-butyrate. Ainsi, le rapport entre les concentrations de β -hydroxy-butyrate et d'acéto-acétate est de 5 pour 1 chez des brebis moyennement atteintes et de 9 pour 1 chez des brebis fortement atteintes par la cétonémie (PETHICK et LINDSAY, 1982).

Selon une théorie (PETHICK et LINDSAY, 1982), l'acéto-acétate étant un acide plus fort que le β -hydroxy-butyrate, la susceptibilité des animaux d'être dans un état d'acidose était liée à la faible possibilité de convertir l'acéto-acétate en β -hydroxy-butyrate. Cependant, le β -hydroxy-butyrate est quantitativement plus important. Durant une étude sur l'utilisation des corps cétoniques par des brebis gestantes en période de jeûne, un test a montré une corrélation négative significative entre la concentration sanguine en bicarbonates et la concentration sanguine en β -hydroxy-butyrate. L'acétoacétate n'a pas d'effet sur la concentration en bicarbonates (PETHICK et LINDSAY,1982).

2.2.1.6. Elimination des corps cétoniques

➤ Elimination urinaire

Dans le sang, les corps cétoniques sont présents sous leur forme basique : RCOO^- . Ce sont de petites molécules hydrosolubles qui ne subissent pas de réabsorption tubulaire rénale. Elles sont excrétées sous forme de sel de sodium. Pour pallier à la déshydratation, un transport par antiport Na/K, stimulé par l'aldostérone, permet de réduire les pertes hydriques.

➤ **Elimination lactée**

Les corps cétoniques sont distribués, chez la vache en lactation, à la mamelle. Les acétylCoA qu'ils peuvent générer grâce à la thiolase peuvent entrer dans la composition des acides gras du lait.

➤ **Elimination pulmonaire**

L'acétone est le seul corps cétonique possédant seulement trois carbones. Il est volatil et est excrété par voie respiratoire. Il est responsable de l'odeur caractéristique de pomme reinette de l'air expiré par des animaux atteints de cétose ou de toxémie de gestation. Il faut toutefois noter que la sensibilité de l'odorat face à cette odeur particulière diffère énormément suivant les personnes.

➤ **Décarboxylation et synthèse de composés neurotoxiques**

Le β -hydroxy-butyrate peut subir une décarboxylation dont le produit est l'isopropyl. De même, l'acétone peut aussi être converti dans le rumen en isopropyl. Cette molécule est toxique pour les cellules nerveuses et pourrait être l'une des origines de l'apparition de symptômes nerveux durant une cétose ou une toxémie de gestation.

2.2.1.7. Les corps cétoniques régulateurs du métabolisme

Des ajouts d'acéto-acétate à des hépatocytes de bovins en culture réduisent l'oxydation du palmitate (DRACKLEY, 1999). Cette régulation semblerait indiquer qu'à partir d'une certaine concentration, les corps cétoniques inhibent leur propre synthèse (DRACKLEY, 1999). Ainsi, des injections de β -hydroxy-butyrate à des brebis provoquent une diminution de la cétogénèse et de la concentration sanguine en acides gras libres.

Cependant, cette régulation n'est plus observée chez la brebis en fin de gestation, ni chez les moutons atteints de diabète alloxanique (HEITMANN et al., 1987). L'insuline aurait donc un rôle à jouer dans ce feed-back négatif de synthèse des corps cétoniques.

Il semble aussi que les corps cétoniques, par l'intermédiaire de l'acidose qu'ils provoquent, accélèrent la dissociation entre l'insuline et ses récepteurs sur la membrane des hépatocytes et réduisent ainsi les effets de l'insuline sur le foie (HEITMANN et al., 1987).

Les corps cétoniques peuvent permettre d'économiser du glucose en favorisant la synthèse et la translocation de citrate, un inhibiteur de la phosphofructokinase qui est elle-même une enzyme majeure de la glycolyse. De plus, l'acétyl-coA active la pyruvate carboxylase, qui est la première enzyme de la néoglucogénèse et inhibent la pyruvate déshydrogénase.

2.2.1.8. Bilan de la formation de corps cétoniques

De nombreux facteurs viennent perturber les régulations de la production de corps cétoniques, ce qui aboutit à une cétogénèse rapidement excessive, une situation que l'on retrouve dans la cétose et dans la toxémie de gestation. Ces perturbations sont, entre autres, l'imprégnation hormonale, le niveau génétique des animaux.

De toutes les hypothèses proposées pour expliquer la production surabondante de corps cétoniques, aucune ne parvient entièrement à résoudre le mystère de ce dysfonctionnement.

La solution est peut-être d'envisager plusieurs niveaux de défaillances au sein de la régulation de la cétogénèse. Une lipolyse importante, accompagnée d'un déficit en insuline qui augmente la néoglucogénèse et fait diminuer la lipogénèse et la synthèse des acides gras, peuvent concourir ensemble à l'obtention des troubles observés.

2.2.2. *Vers une production excessive de triglycérides dans le foie*

Quand la capacité d'oxydation des acides gras est dépassée et que le flot d'acides gras non estérifiés continue d'envahir le foie, les triglycérides s'accumulent dans le cytoplasme des cellules hépatiques (KATOH, 2001). Les triglycérides sont synthétisés dans le cytoplasme des hépatocytes à partir d'acides gras libres provenant du courant sanguin. Cette capture est proportionnelle à la concentration sanguine en acide gras (REMESY et al., 1984). Lorsque celle-ci augmente, une quantité plus importante d'acides gras subit alors l'estérification (REMESY et al, 1984).

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

L'infiltration de graisse dans le foie est causée par une synthèse accrue de triglycérides dans les hépatocytes, et par une diminution de l'exportation de ces triglycérides sous forme de « very low density lipoprotein » ou VLDL.

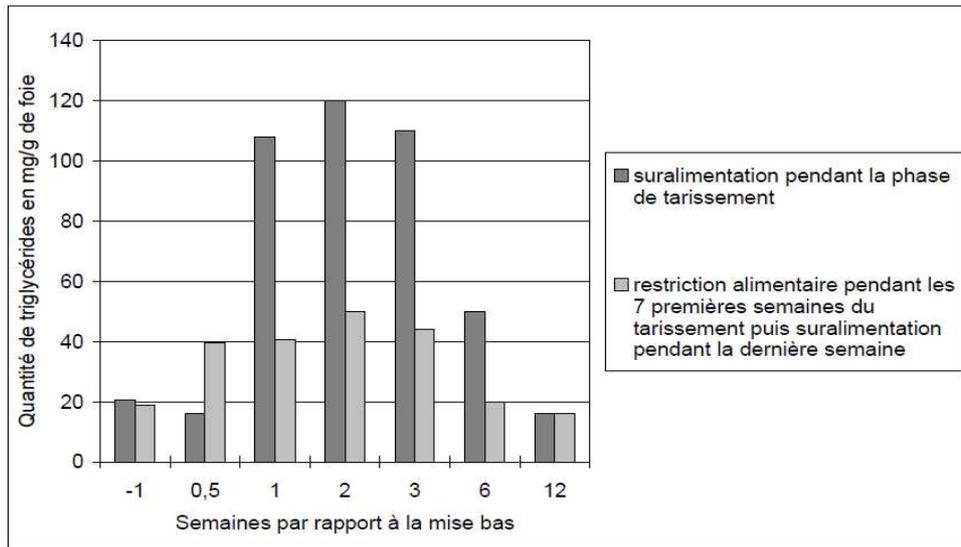


FIGURE 6 : IMPORTANCE DE LA STEATOSE HEPATIQUE EN FONCTION DU REGIME ALIMENTAIRE SUIVI (D'APRES RUKKWAMSUK ET AL., 1998).

Une quantité de 50 mg de triglycérides par gramme de foie représente un pourcentage de graisse de 20 %, soit une stéatose légère. Une quantité de 100 mg/g de foie de triglycérides représente 40 % d'infiltration, soit une stéatose sévère (GERLOFF et al., 1986).

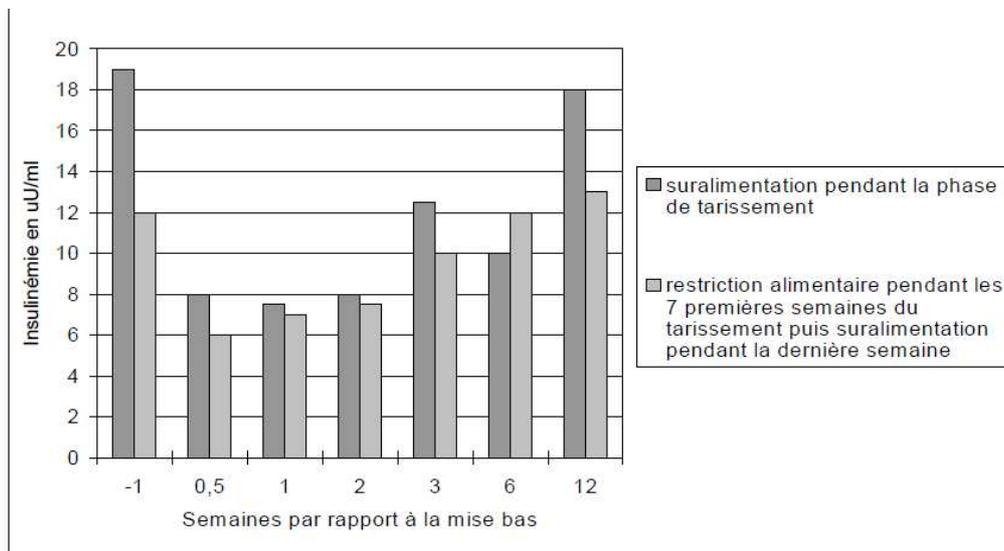


FIGURE 7 : EVOLUTION DE L'INSULINEMIE LORS DE L'INDUCTION D'UNE STEATOSE HEPATIQUE PAR SURALIMENTATION (d'après RUKKWAMSUK et al, 1998).

Enfin, une étude concernant les conséquences de la stéatose hépatique sur les performances des vaches après la mise-bas indique que plus le foie est engorgé de graisse, plus l'insulinémie est faible (GERLOFF et al., 1986).

2.2.2.2. Les causes de cette stéatose

Les hypothèses concernant l'origine de la stéatose hépatique sont nombreuses. Outre le fait qu'un excès alimentaire en début de gestation (REMESY et al., 1984) est souvent invoqué, on peut également impliquer une insuffisance surrénalienne et des carences en vitamine A et vitamine E. Il semble néanmoins important de s'attarder sur le mécanisme de la stéatose du fait de sa présence lors de cétose et de toxémie de gestation.

➤ **Modifications hormonales de fin de gestation**

Les œstrogènes sont en effet libérés en plus grande quantité à l'approche de la parturition, et si au même moment les acides gras sont abondants dans le plasma, alors le dépôt de triglycérides hépatiques augmente (GOFF et HORST, 1997).

Or, l'augmentation de la somatotropine et de la sensibilité du tissu adipeux aux catécholamines sont à l'origine de ces accumulations.

➤ **Une alimentation trop riche durant la gestation**

Comme nous l'avons indiqué auparavant, une mauvaise gestion de l'alimentation et en particulier une alimentation trop riche en période sèche est souvent à l'origine de stéatose hépatique. En effet, les vaches précédemment suralimentées ont tendance à être dans un bilan énergétique négatif et perdent beaucoup de poids. Elles subissent une lipolyse de manière plus intense que les vaches qui sont nourries de façon plus restreinte, comme nous l'indique la figure 5 page 54 (RUKKWAMSUK et al., 1999).

Un jeûne entraîne le développement d'une stéatose hépatique en moins de 48 heures pour une brebis et 96 heures pour une vache (GRUMMER, 1993).

➤ Un défaut de sécrétion de lipoprotéines

Moyen d'exportation des triglycérides

Le foie n'est pas, chez les ruminants, le site principal de synthèse des acides gras. Cela pourrait expliquer pourquoi leur sécrétion est assez lente (PULLEN et al., 1990). Il est possible aussi que les triglycérides accumulés dans le foie ne puissent plus être renvoyés à la circulation générale à cause d'un problème concernant leur exportation sous forme de VLDL. En effet, des acides gras dans le sang en trop grandes quantités font diminuer l'exportation des VLDL, tout comme ils font diminuer le taux d'estérification.

L'augmentation de la synthèse des triglycérides n'est pas du tout suivie par l'augmentation de l'exportation des VLDL. L'état du bilan énergétique n'influe pas non plus sur ces exportations chez la chèvre en lactation (GRUMMER, 1993). Chez une brebis en lactation, l'exportation des VLDL est deux fois plus importante que pendant la période sèche mais reste de 3 % inférieure au taux de synthèse des triglycérides (GRUMMER, 1993).

Composition des VLDL

La composition de ces lipoprotéines de basse densité est la suivante : des triglycérides, du cholestérol et une apoprotéine entourés par une membrane phospholipidique.

Constituant limite des VLDL

Deux groupes de vaches laitières après parturition sont constitués d'après l'état de stéatose de leur foie. Chez la vache en lactation dont le foie est engorgé de graisse, deux semaines après la mise

bas, les lipoprotéines de faible densité (LDL), qui proviennent les lipoprotéines de très faible densité, sont en baisse dans le plasma (RAYSSIGUIER et al., 1988), par rapport aux concentrations observées chez des vaches dont le foie est moyennement ou pas engorgé.

Dans les essais réalisés, seules les quantités de phospholipides et d'apolipoprotéines sont diminuées, alors que la quantité de triglycérides ne varie pas. Donc, les phospholipides et les apolipoprotéines sont des constituants limites des VLDL. La raison invoquée est une faible quantité de réticulum endoplasmique dans les hépatocytes de foies stéatosés, ce qui entraînerait une chute de la synthèse protéique. L'apolipoprotéine qui constitue les VLDL est nommée ApoB-100. Sa concentration est en baisse chez les vaches victimes de cétose, de stéatose, de fièvre de lait (KATOH, 2002).

La stéatose semble donc débiter par une accumulation rapide de triglycérides dans le foie, trop rapide pour être régulée par l'exportation de VLDL. Ensuite, la stéatose s'entretient à cause des répercussions de l'accumulation de triglycérides sur le fonctionnement hépatique.

2.2.2.3. Les conséquences de la stéatose hépatique

Les essais réalisés sur les vaches atteintes de stéatose hépatique montrent que la quantité de graisse présente dans le foie est très fortement corrélée à la gravité des symptômes présentés par la forme clinique de la maladie, ainsi qu'à la durée de la période d'anorexie ayant précédé l'apparition de cette stéatose (WEST, 1990).

➤ Evolution de la néoglucogénèse

La culture d'hépatocytes de vache en présence d'un acide gras appelé oléate, reconstituant les conditions d'une stéatose hépatique, montre une diminution nette de l'efficacité de la synthèse de glucose à partir de propionate (CADORNIGA-VALINO et al., 1997).

Une autre expérience visant à déclencher des cétozes par induction de stéatose hépatique et restriction alimentaire, a montré que la capacité de néoglucogénèse est déjà sérieusement diminuée lorsque l'animal exprime des signes cliniques (VEENHUIZEN et al., 1991).

Pourtant, il semble que la nature des acides gras mis en présence des hépatocytes ait une influence sur l'évolution de la néoglucogénèse car certains acides gras en particuliers les polyinsaturés semblent stimuler la néoglucogénèse (CADORNIGA-VALINO et al., 1997).

D'après cette étude réalisée par VEENHUIZEN, le doute persiste sur l'altération de la néoglucogénèse : est-ce la stéatose qui précipite le passage de la cétoze subclinique à la cétoze clinique par altération hépatique et diminution de la néoglucogénèse ? ou est-ce que la baisse de néoglucogénèse est une conséquence des conditions induites par la cétoze clinique ?

Lors d'une expérience illustrée par la figure 8, l'ajout de chlorure d'ammonium dans une culture d'hépatocytes de brebis compromet la synthèse de glucose à partir de propionate ou d'alanine (OVERTON et al., 1999).

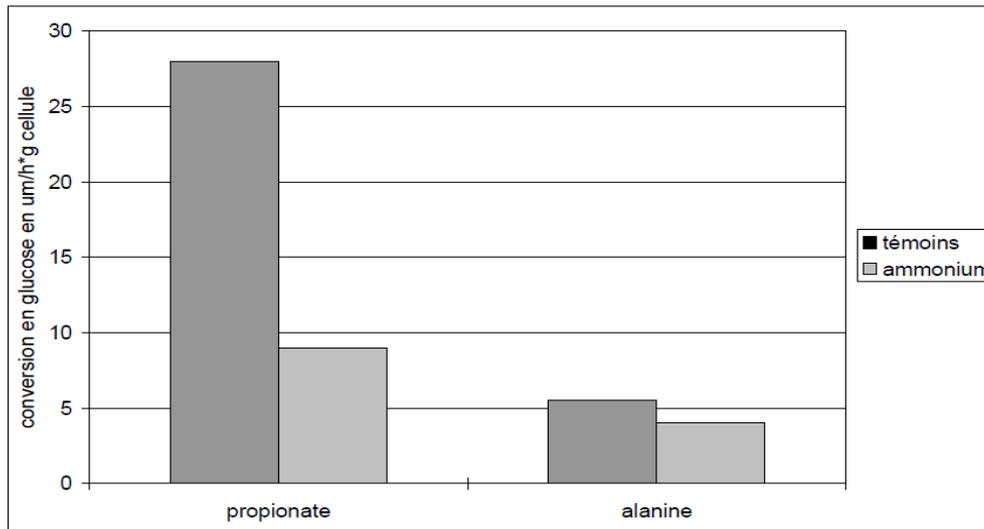


FIGURE 8 : EFFETS DE L'AMMONIUM SUR LA CONVERSION DE L'ALANINE ET DU PROPIONATE EN GLUCOSE, (D'APRES OVERTON ET AL, 1999).

Une diminution de la capacité de synthèse de l'urée et l'augmentation de la concentration sanguine d'ammonium sont constatées peu de temps après la mise bas. Cette variation pourrait être une des explications de la baisse de la néoglucogénèse parfois observée en cas de stéatose hépatique (WEST, 1995).

De même, une baisse de synthèse de l'urée a été mise en évidence (STRANG et al., 1998) lorsque les acides gras sont accumulés dans l'hépatocyte comme c'est le cas pour la stéatose.

En revanche, l'action des acides gras sur la néoglucogénèse n'est pas tant liée à leur forte accumulation dans les hépatocytes qu'à leur nature et leur simple présence dans le milieu de culture (STRANG et al., 1998).

➤ Altération des fonctions de conjugaison et excrétion

L'étude des fonctions de conjugaison, et d'excrétion est réalisée chez des brebis en fin de gestation dont certaines sont atteintes de toxémie de gestation. Chez toutes les brebis en fin de gestation, le prélèvement sanguin d'un composé témoin, le bromosulphaléine, et son excrétion sont diminués mais de manière réversible. Cette baisse est liée au degré d'infiltration graisseuse du foie. Quand l'infiltration devient excessive, les capacités du foie sont réellement diminuées et ce de manière irréversible, ce qui aggrave la toxémie de gestation (WEST, 1995).

➤ Diminution des fonctions de synthèse protéique

Lors de stéatose hépatique, une nette diminution de l'albuminémie est constatée chez la vache. La stéatose hépatique s'accompagne en effet d'une diminution de la synthèse d'albumine, d'urée et d'une augmentation des enzymes, démontrant ainsi une souffrance cellulaire (WEST, 1990).

2.2.2.4. Relation cétose, toxémie de gestation et stéatose

➤ Observations et résultats expérimentaux

Chez les vaches présentant une stéatose, l'incidence de la cétose est de 30 %, alors qu'elle n'est que de 10 % chez les vaches sans stéatose (VEENHUIZEN et al., 1991). De plus, la corrélation entre la composition hépatique en glycogène et en triglycérides d'une part, et la concentration sanguine en β -hydroxy-butyrates d'autre part permet d'envisager que la stéatose est un facteur prédisposant à la cétose (BERTICS et al., 1992). Enfin, les résultats d'autopsies de brebis mortes de toxémie de gestation évoquent un foie dégénéré par l'infiltration de graisse.

Dans un essai (VEENHUIZEN et al., 1991), des cétozes sont induites expérimentalement par injection de 1,3-butanediol ou par restriction alimentaire. Les animaux présentent alors une stéatose hépatique précédant la cétose.

Pour démontrer cela, 18 vaches ont été réparties en trois groupes : six d'entre elles sont dans le groupe témoin. Six autres vaches subissent une induction de cétose par ajout de 1,3-butanediol dans la ration dès le quatorzième jour post-partum et une restriction alimentaire de 20 % de leur ration, et les six dernières ont subi le même traitement mais ont reçu en plus du glucose grâce à un cathéter placé directement dans le duodénum dès l'apparition des premiers cas cliniques dans ce groupe.

Des biopsies hépatiques réalisées régulièrement ont donné les résultats illustrés par la figure 9 (VEENHUIZEN et al., 1991) :

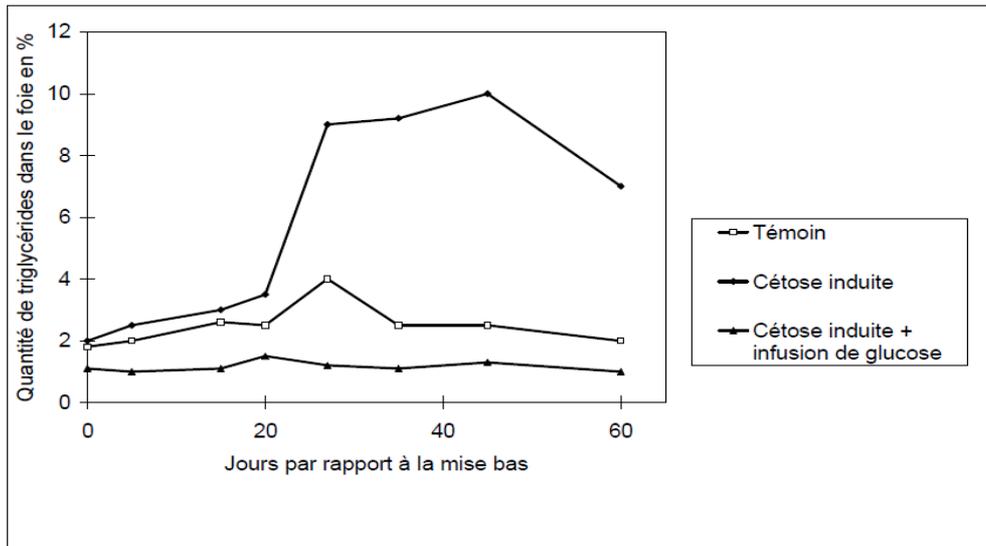


FIGURE 9 : EFFETS DE LA CÉTOSE SUR LA CONCENTRATION EN ACIDES GRAS DU FOIE (d'après VEENHUIZEN et al., 1991).

Cette expérience montre que l'induction d'une cétose chez des vaches en début de gestation provoque une stéatose. La quasi totalité des cas cliniques de cétose est associée à une stéatose (KATOH, 2002), de même en ce qui concerne la toxémie de gestation : la restriction alimentaire chez des brebis en fin de gestation est testée afin de découvrir son influence sur le fonctionnement hépatique (WEST, 1995). Celui-ci est évalué par des tests au bromosulphtaléine et à sa clairance. Cette molécule est un anion et est normalement prélevée par le foie, conjuguée et exportée.

Ce test assez sensible révèle des modifications physiologiques du fonctionnement hépatique à l'approche de la parturition. Des modifications réversibles apparaissent de manière plus importante chez des brebis ayant plusieurs fœtus (WEST, 1995).

➤ Hypothèses de liens entre ces maladies

On a établi auparavant que la cétose ou la toxémie de gestation guettait les animaux en stéatose hépatique.

Cause mécanique

Chez les chèvres et les brebis, la stéatose hépatique est souvent accompagnée d'une infiltration adipeuse du mésentère qui occupe, en plus de l'utérus, la place réservée au rumen. Il s'agit là d'un facteur mécanique qui pourrait accentuer la diminution de la capacité d'ingestion observée autour de la mise bas.

Diminution de la néoglucogénèse

Chez les vaches, si la stéatose est forte et prolongée, elle a pour conséquence une diminution de la néoglucogénèse (HERDT, 2000).

En outre, la diminution de la néoglucogénèse a pour conséquence directe une diminution de la glycémie, ainsi que de l'insulinémie, ce qui va stimuler la lipomobilisation et la libération d'acides gras dans le courant sanguin, et on entre dans un cercle vicieux. Selon REMESY (1984), les cellules hépatiques surchargées augmentent de taille et diverses autres lésions cellulaires apparaissent : l'espace occupé normalement par le glycogène est réduit (HOLTENIUS et HOLTENIUS, 1996) et le réticulum endoplasmique granulaire diminue d'importance, les mitochondries sont lésées et la surface de contact entre la paroi cellulaire et le cytoplasme diminue.

2.2.2.5. Relation avec l'infertilité, les infections intercurrentes

Les animaux qui présentent une stéatose hépatique sont plus sensibles aux risques sanitaires. Ils présentent fréquemment une baisse de leur production laitière et montrent aussi des troubles de la fertilité (HERDT et al., 1983).

Lors de stéatose hépatique, l'enzyme qui permet de créer des esters de cholestérol, la Lcholestéryl-acétyl-transférase, a une activité réduite, ce qui entraîne une baisse de la concentration des esters de cholestérol. Le mécanisme semble être dû à une diminution de la synthèse et de l'excrétion de l'enzyme lors de surcharge graisseuse, ce qui conduit à une diminution de sa concentration plasmatique.

Or, les esters de cholestérol interviennent dans la composition du corps jaune et dans la synthèse de prostaglandine.

Cette baisse d'activité de la L-cholestéryl-acétyl-transférase peut favoriser une rétention placentaire, si la stéatose est déjà installée au vêlage (KATOH, 2002).

Chez les vaches présentant une stéatose hépatique modérée, les concentrations plasmatiques en LH (Luteinizing hormone) et en progestérone après la première ovulation suivant la mise bas sont plus faibles que la moyenne (GERLOFF et al., 1986). De plus, les acides gras en circulation dans le sang peuvent pénétrer dans les ovaires et il a été démontré que l'acide linoléique à 50 $\mu\text{mol/l}$ inhibait la phase de reprise de la méiose (RUKKWAMSUK

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

et al., 2000). Or, des concentrations supérieures sont présentes chez des vaches atteintes de stéatose hépatique (RUKKWAMSUK et al., 2000).

Une baisse de l'immunité déjà évoquée peut aussi être à l'origine de l'apparition de mammites. Le syndrome de la vache couchée pourrait aussi être en partie lié à une stéatose hépatique. Plus de 70 % des animaux autopsiés présentent un foie infiltré de graisse. Une néoglucogénèse intense serait à l'origine d'une mobilisation rapide et trop forte d'acides aminés.

2.3. Etude comparée de la biochimie chez les ovins et les bovins

Les mécanismes biochimiques évoqués jusqu'à présent sont communs aux ruminants, et les différences métaboliques entre les bovins et les ovins, si elles existent, sont davantage liées aux enzymes, à leur concentration et à leurs affinités pour les différents substrats étudiés.

2.3.1. Des stades physiologiques différents

Outre leurs concentrations sanguines, les principales différences concernant l'utilisation de ces corps cétoniques résident dans le fait que dans le cas de la cétose, ils peuvent être utilisés dans la synthèse des acides gras du lait. Cela limite leur accumulation même si l'une des conséquences de la cétose est la diminution de la quantité de lait produite.

Lors de toxémie de gestation, les corps cétoniques ne sont pas ainsi utilisés et peuvent donc s'accumuler de manière plus importante et entraîner des dégâts plus considérables pour une lipomobilisation équivalente (REMESY et al, 1984). Les principaux dangers de cette accumulation sont liés à la variation du pH sanguin et à l'évacuation des produits de dégradation des corps cétoniques dont certains comme l'isopropyl sont neurotoxiques.

2.3.2. Un équipement enzymatique assez semblable

Un essai a été conduit pour comparer les caractéristiques du métabolisme des ovins et des bovins (SMITH et PRIOR, 1986). Il s'agit d'études *in vitro* portant sur des adipocytes d'animaux en bonne santé, auxquels on rajoute différents substrats.

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

Les principales différences concernent le volume moyen des adipocytes qui est supérieur de 25 % dans l'espèce bovine. Le tissu adipeux d'une brebis compte environ 40 % plus de cellules que celui de la vache.

Le glucose procure plus d'unités d'acétyl-coA que le lactate pour la lipogenèse chez la brebis, alors que c'est le lactate (produit de la digestion ruminale de l'amidon) qui en procure plus chez les bovins. On peut donc émettre l'hypothèse selon laquelle les brebis ont davantage que les vaches besoin d'un bilan énergétique positif afin de synthétiser des réserves lipidiques.

Enfin, chez la brebis, l'ajout d'acétate et de lactate provoque une augmentation de l'utilisation de glucose, contrairement à la vache où l'ajout de ces substrats ne modifie en rien le métabolisme du glucose.

La cétose et la toxémie de gestation empruntent les mêmes voies métaboliques, et la différence d'espèce ne conduit pas à des différences majeures dans la maladie.

2.4. Bilan de cette étude comparée de la pathogénie

Cétose et toxémie de gestation sont deux maladies du métabolisme liées à une défaillance, tant dans l'intensité de la mobilisation des acides gras du tissu adipeux, que dans le traitement des produits de dégradation des acides gras par le foie. Ces défaillances sont le résultat de plusieurs perturbations hormonales liées à la mise bas, ainsi que des perturbations alimentaires et environnementales liées au mode d'élevage.

Certaines zones d'ombre planent encore sur le mécanisme d'apparition de ces maladies et sur leur relation avec la stéatose hépatique qui les accompagne très souvent.

De plus, une sensibilité individuelle à ces deux maladies existe même si les circonstances qui aboutissent à la génération de ces maladies sont quant à elles connues et expliquées.

L'étude de la pathogénie de ces deux affections a permis d'affirmer que les dérèglements ont lieu aux mêmes niveaux et qu'ils aboutissent à l'accumulation des mêmes composés, même si l'étude clinique a montré que les lésions engendrées étaient plus importantes dans le cas de la toxémie de gestation.

Partie II. Etude comparée de la pathogénie

C'est précisément la raison pour laquelle l'approche comparée des traitements nécessite d'envisager d'une part le dérèglement commun et les différentes réponses que l'on peut y apporter, et d'autre part les spécificités cliniques de la toxémie de gestation.

La découverte de cas cliniques de cétose ou de toxémie de gestation révèle dans la majorité des cas un déséquilibre énergétique qui concerne une grande partie du troupeau.

Il est alors souvent trop tard pour mettre en place l'ensemble des mesures préventives détaillées par la suite, mais il faut toutefois tenir compte du groupe et ne pas se contenter de mettre en place des mesures curatives et individuelles.

1. TRAITEMENT CURATIF

1.1. Des résultats thérapeutiques différents d'une maladie à l'autre

Les vaches atteintes de cétose répondent toutes bien aux divers traitements. Environ la moitié des vaches guérissent en une semaine et la totalité sont guéries dans le mois qui suit (FOSTER, 1990). Cependant, la lactation est bien souvent compromise.

En revanche, la réussite du traitement de la toxémie de gestation est plus incertaine.

Plusieurs raisons expliquent ce résultat : le traitement de la toxémie de gestation est contraignant, puisqu'il demande l'isolement de la brebis ou de la chèvre du reste du troupeau.

Les soins à apporter sont au minimum quotidiens et la réussite du traitement dépend de l'assiduité de l'éleveur. L'apport par voie injectable est le moyen le plus efficace pour traiter cette maladie, mais cette méthode est peu réalisable en pratique. De plus, les lésions organiques engendrées par la maladie sont souvent définitives et les complications assez graves.

Néanmoins, dans la mesure où l'éleveur détecte rapidement une brebis en phase clinique, les chances de guérison ne sont pas négligeables.

1.2. Un objectif commun : rétablir un bilan énergétique correct

L'objectif commun au traitement de la toxémie de gestation et de la cétose est de rééquilibrer le bilan énergétique afin d'augmenter la glycémie et de diminuer la cétonémie. Ainsi, l'animal peut retrouver l'appétit.

1.2.1. Les apports d'énergie

1.2.1.1. Apport de glucose par voie intraveineuse

Les animaux atteints de toxémie de gestation ou de cétose sont en hypoglycémie. L'apport de glucose est donc réalisé afin de remonter la glycémie. Cet apport ne peut être

réalisé que par voie intraveineuse compte-tenu de la dégradation du glucose par la population microbienne du rumen. Chez les bovins, on pratique une perfusion de 500 ml de glucose à 50 % (RADOSTITIS et al., 1984) et chez les ovins, on injecte 100 ml de glucose à 40 % (HERDT et EMERY, 1992).

Le principal inconvénient de ce traitement est qu'une seule administration de glucose ne provoque qu'une hyperglycémie passagère. Ensuite, le glucose est éliminé rapidement par voie urinaire à 80 %.

De plus, en ce qui concerne la cétose, une administration de 500 ml de solution glucose à 50 % n'apporte que le dixième du glucose qui est utilisé par la mamelle et cela sans tenir compte de la fuite de glucose dans l'urine. Quelques temps après l'injection, survient une hypoglycémie semblable à celle présente deux heures avant l'infusion, par le biais d'une diminution de la néoglucogénèse (HERDT, 2000). Il y a 17 à 40 % de rechute après un traitement qui ne consiste qu'en une injection intraveineuse de glucose (HERDT et EMERY, 1992).

Un autre point négatif concernant l'administration de glucose est l'augmentation de la stéatose hépatique par orientation des acides gras vers la synthèse lipidique. Il convient donc d'accompagner le traitement par des injections d'insuline qui pourraient stimuler l'excrétion hépatique de lipoprotéines (HERDT et al., 1988).

Cependant, la production d'acéto-acétate et d'acides gras non estérifiés diminue elle aussi à la suite de la perfusion de glucose. Il semble par ailleurs que l'injection de glucose stimule la sécrétion d'insuline et donc réduise la lipolyse. L'injection de glucose réduit donc la synthèse des corps cétoniques et n'est pas réalisée dans le seul but de faire augmenter la glycémie. Il est en outre fortement recommandé d'ajouter des corticoïdes lors d'une perfusion de glucose, ou bien de refaire le traitement ou enfin de le compléter par l'administration de sucres par voie orale.

1.2.1.2. Précurseurs du glucose par voie orale

Le propylène glycol est un précurseur du glucose. Il est très couramment utilisé lors de cétose ou de toxémie de gestation afin de compléter la perfusion de glucose, par voie orale. Une partie du propylène glycol qui arrive dans le rumen est absorbée et dirigée vers le foie où elle est convertie en lactate puis en glucose. La partie qui reste dans le rumen est transformée en propionate (STUDER et al., 1993), qui est aussi un précurseur du glucose.

Partie III. Traitement

On l'administre à raison de 100 à 200 ml par jour en plusieurs fois chez les ovins (ROOK, 2000). En revanche, utilisé à des doses supérieures à 800 g par jour, le propylène glycol peut provoquer des diarrhées ainsi que des troubles nerveux (MARTENIUK et HERDT, 1988).

Chez les bovins, il est utilisé à raison de 250 g deux fois par jour pendant quatre jours (BAREILLE et BAREILLE, 1995).

Le propionate de sodium est un autre précurseur du glucose qui est autant utilisé lors de cétose que de toxémie de gestation, à raison de 125 à 250 g deux fois par jour pendant 4 à 6 jours chez la vache (BAREILLE et BAREILLE, 1995) et de 100 à 200 g chez la brebis. Le propionate franchit la paroi du rumen est donne de l'oxalo-acétate.

L'apport des précurseurs par voie orale n'est utile que si l'appétit de l'animal a complètement disparu. Sinon, une simple addition de concentrés à la ration suffit à obtenir les mêmes effets.

Dans la pratique, les précurseurs du glucose sont très souvent utilisés.

1.2.2. Apports de molécules modifiant le métabolisme glucidique

1.2.2.1. Les corticoïdes

Le but recherché est le même, que ce soit pour la cétose ou la toxémie de gestation. Les glucocorticoïdes induisent une hyperglycémie et provoquent une augmentation de l'appétit. Cette hyperglycémie est due à une augmentation de la néoglucogenèse et à un changement de la distribution du glucose dans l'organisme maternel.

Diminution de la production laitière chez la vache et la chèvre atteintes de cétose

Les corticoïdes vont diminuer la fuite de glucose vers les organes périphériques autrement dit vers la mamelle, ce qui va entraîner dans des conditions normales une diminution de la quantité de lait produit chez la vache et la chèvre. Cependant, quand les vaches sont atteintes de cétose, la production de lait est déjà réduite et le traitement aux glucocorticoïdes va relancer la lactation en stimulant l'appétit. Les glucocorticoïdes vont aussi stimuler l'utilisation d'autres métabolites comme les acides gras et les protéines.

Diminution du prélèvement de glucose fœtal par induction de la parturition lors de toxémie de gestation

Partie III. Traitement

Chez la brebis, les corticoïdes vont permettre de déclencher la mise bas et donc d'arrêter le flux continu de glucose vers l'utérus.

Il convient tout de même de procéder à l'induction de la mise-bas à proximité du terme pour l'assurer d'une survie des agneaux, c'est-à-dire dans les 10 derniers jours de la gestation.

Une première série d'essais (HUNT, 1976) met en évidence l'efficacité d'un traitement d'isonicotinate de dexaméthasone réalisé en injection de 10 mg par voie intramusculaire sur un groupe de 24 brebis en fin de gestation, présentant des signes de toxémie de gestation.

Un groupe témoin est constitué, avec 24 autres brebis de ce même troupeau dans le même état santé.

L'efficacité est visible tant sur la survie de la brebis que sur celle des agneaux même à plus long terme, comme nous l'indique la figure 10.

Il existe pourtant chez certains individus une réponse faible à l'induction de la mise-bas qui peut être due à un traitement trop tardif (HUNT, 1976).

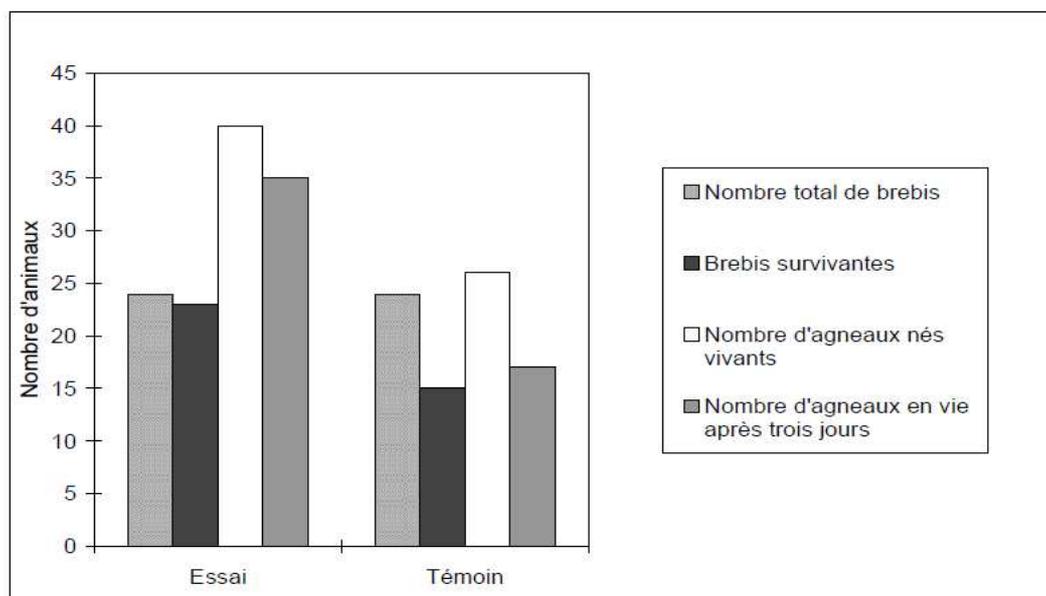


FIGURE 10 : EFFICACITE D'UN TRAITEMENT D'INDUCTION DE LA PARTURITION PAR LA DEXAMETHASONE (d'après Hunt, 1976).

Plusieurs essais réalisés en Australie sur des brebis en toxémie de gestation avérée ont permis d'étudier l'efficacité relative des différentes doses et de la forme pharmaceutique de la molécule utilisée (HUNT, 1976). Toutes les injections ont été pratiquées par voie intramusculaire.

Partie III. Traitement

Lors de l'expérience illustrée figure 11, toutes les brebis utilisées présentaient les signes cliniques d'une toxémie de gestation.

L'injection d'une dose de 10 mg apporte les meilleurs résultats concernant l'induction de la mise bas par rapport à des doses de 8 mg ou bien 5 mg. Lors de l'utilisation de la posologie 5 mg, six brebis ont été traitées et seules trois ont mis bas avec un certain retard par rapport à l'utilisation des autres posologies. Les trois brebis n'ayant pas mis bas sont donc mortes des complications de la maladie.

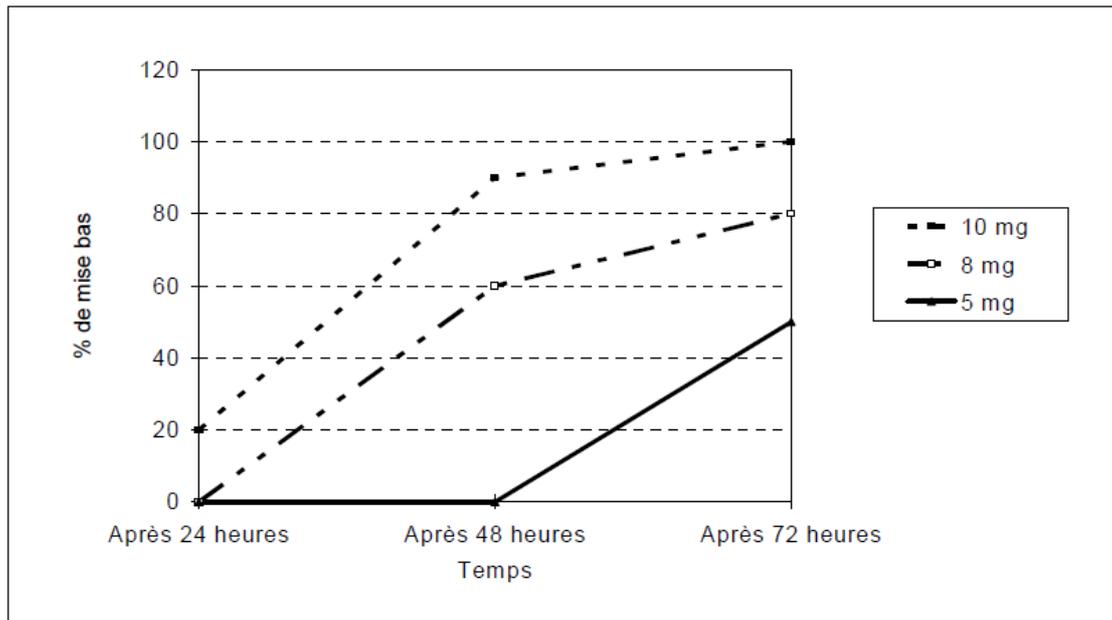


FIGURE 11 : EFFETS DE DIFFERENTES DOSES DE DEXAMETHASONE SUR L'INDUCTION DE LA PARTURITION (d'après HUNT, 1976).

La formule pharmaceutique employée module les effets : ainsi, l'isonicotinate et les solutions de phosphate et de sodium ont la même activité si elles sont employées à doses égales. Tel n'est pas le cas pour le triméthyl-acétate de Dexaméthasone qui a une moindre efficacité même à doses doubles. Il semble que cette formulation demande des administrations quotidiennes pendant plusieurs jours pour être efficace.

L'administration de corticoïdes présente cependant certains inconvénients qu'il faut bien garder à l'esprit. Souvent, une neutropénie accompagne le développement de la stéatose et l'utilisation des corticoïdes accroît cette neutropénie (FRANKLIN et al., 1991). Quand on les utilise, il convient donc de préférer une injection seulement à plusieurs injections de doses inférieures (FOSTER, 1990).

Partie III. Traitement

Enfin, l'administration de Dexaméthasone à 25 mg peut être bénéfique car elle réduirait les effets de l'acidose et lutterait contre l'hypovolémie (MARTENIUK et HERDT, 1988) qui compliquent souvent la toxémie de gestation.

1.2.2.2. L'insuline

L'utilisation de l'insuline en cas de toxémie de gestation ne donne que peu de résultats. Son utilisation a donc été progressivement abandonnée (ROOK, 2000).

Recommandée dans le traitement de la cétose, l'utilisation de l'insuline n'est pourtant pas très répandue, peut-être à cause d'une aggravation possible de l'hypoglycémie.

Pourtant, l'insuline agit à quatre niveaux : elle limite la lipolyse, elle favorise l'utilisation des corps cétoniques par les tissus périphériques, elle inhibe la cétogenèse et bloque l'effet cétogène d'une concentration sanguine importante de glucagon. C'est dans cette optique qu'elle est utilisée lors de cétose.

Elle est utilisée avec du glucose ou des glucocorticoïdes pour limiter son effet hypoglycémiant. En effet, il n'existe pas de dose qui limite la lipogenèse et qui n'ait pas trop de retentissement sur la baisse de la glycémie (HAYIRLI et al., 2002).

Son utilisation associée à celle des glucocorticoïdes est même meilleure que l'utilisation de glucocorticoïdes seuls (HERDT et EMERY, 1992). On l'utilise en injection sous cutanée sous forme d'insuline-protamine zinc à 200 UI (BAREILLE et BAREILLE, 1995) lors de cétose.

Lors de toxémie de gestation, les doses proposées sont de 20 à 40 UI en sous cutanée ou intramusculaire tous les jours pendant trois jours (MARTENIUK et HERDT, 1988).

Cette différence de réponse à l'insuline entre les animaux atteints de cétose ou de toxémie de gestation ne permet pas de conclure à une différence significative entre ces deux maladies car la toxémie de gestation est d'une gravité beaucoup plus avancée que la cétose au moment où les signes cliniques sont perçus.

1.2.2.3. Utilisation de l'hormone de croissance

Son utilisation reste encore controversée et est pour l'instant interdite en France. Pourtant, des injections d'hormone de croissance accompagnées d'un traitement à base d'électrolytes par voie orale ainsi que de glucose sont plus efficaces qu'un traitement à base d'électrolytes et de glucose dans le cadre du traitement de la toxémie de gestation (ROOK, 2000).

Partie III. Traitement

Des essais effectués chez la vache montrent une chute de la glycémie dans la semaine précédant la mise bas. Une supplémentation en somatotropine permet d'éviter cette baisse, et l'augmentation des concentrations sanguines en acides gras non estérifiés et β -hydroxybutyrate (PUTNAM et al., 1999).

On pense que la somatotropine potentialise les effets de l'administration de glucose et l'utilisation des corps cétoniques (ANDREWS, 1997).

1.2.2.4. Utilisation de la vitamine B12 et du cobalt

Ils sont couramment utilisés dans le traitement de la cétose et de la toxémie de gestation car ils permettent une meilleure utilisation du propionate dans le mécanisme de la néoglucogénèse (BAREILLE et BAREILLE, 1995 ; BEZILLE, 1995).

1.2.2.5. Utilisation de la L-carnitine

Son utilisation est assez répandue sur le terrain, pour stimuler l'appétit de vaches atteintes de cétose ou de stéatose.

Une seule présentation a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour cet usage. Son utilisation est la suivante : 30 ml par voie intraveineuse le premier jour, suivie de 30 ml par voie intramusculaire pendant trois jours.

1.2.3. Utilisation des protecteurs hépatiques

Ils sont aussi appelés facteurs lipotropes et sont souvent employés pour éviter la stéatose hépatique mais n'ont pas d'effet direct sur la cétose ou la toxémie de gestation. Cependant, la stéatose hépatique diminue l'intensité de la néoglucogénèse et peut être un facteur aggravant lors de cétose ou de toxémie de gestation.

La méthionine et la choline sont ainsi utilisées en prévention des surcharges hépatiques. Ce sont des molécules donneuses de groupement méthyl pour la formation des phospholipides (GRUMMER, 1993).

Leur absorption orale les entraîne dans le rumen où ces composés vont être en grande partie dégradés par la flore. Ils doivent donc être enveloppés d'une substance non dégradable afin d'être protégés. Leur efficacité a été peu étudiée dans le domaine de la prévention, bien qu'ils aient bonne presse chez les éleveurs.

1.2.4. Utilisation controversée de la niacine

La niacine est une molécule qui a la propriété d'inhiber la lipolyse. On l'appelle aussi acide nicotinique. Elle agit en bloquant l'action de l'adénylate cyclase et stoppe ainsi la synthèse d'AMPc dans le tissu adipeux, ce qui limite sa mobilisation. De plus, elle permettrait ainsi de diminuer la concentration plasmatique d'acides gras non estérifiés. En outre, la niacine permet une augmentation de l'ingestion et de la synthèse bactérienne (BAREILLE et BAREILLE, 1995).

Son efficacité est controversée par l'effet rebond qui suit l'augmentation de la glycémie et la diminution de la cétonémie, à dose thérapeutiques de 40 à 50 g deux fois par jour. L'utilisation d'une dose de 12 g empêche l'apparition de ces effets rebonds (BAREILLE et BAREILLE, 1995). On l'utilise donc avec des glucocorticoïdes, par exemple.

Toutefois, la niacine semble plus efficace lorsqu'elle est employée dans un but prophylactique et non thérapeutique (HERDT et al., 1988).

D'autres essais réalisés par SKAAR, en 1989, ont étudié les effets d'une supplémentation en niacine et/ou en matières grasses de la ration de vaches laitières avant et après vêlage, durant deux périodes différentes de l'année : l'été et l'hiver. La quantité ajoutée est de 12 g de niacine par jour. Ces effets ont été successivement observés sur la capacité d'ingestion, la production laitière, les concentrations plasmatiques de glucose, d'acides gras non estérifiés, de β -hydroxy-butyrate.

La variation de matière sèche ingérée semble plus due à un effet saison, bien que la niacine ait plus tendance à réduire l'ingestion de matière sèche en saison chaude qu'en saison froide.

La production laitière est la même avec ou sans niacine, même si le pic de lactation lors du traitement avec niacine est moins élevé.

La concentration plasmatique de glucose varie surtout avec un effet saison, alors que la concentration d'acides gras non estérifiés tend plutôt à augmenter, contrairement à toute attente, dans la première et la deuxième semaine après le vêlage. Cette augmentation résulte en fait d'une interaction entre l'effet niacine et le temps (SKAAR et al., 1989).

La niacine semble n'avoir que peu d'effet sur la concentration plasmatique de β -hydroxybutyrate.

En conclusion à cette étude, l'ajout de lipides ou de niacine à la ration a tendance à augmenter la teneur hépatique en lipides de manière générale au vêlage et jusqu'à cinq semaines après.

1.3. Des objectifs propres au traitement de la toxémie de gestation

1.3.1. Rétablir la volémie et l'équilibre acido-basique

Les brebis ou les chèvres atteintes de toxémie de gestation sont souvent en insuffisance rénale et en état d'acidose métabolique (KATZ et BERGMAN, 1966). De plus, elles sont très souvent déshydratées.

Or, il est impossible pour des raisons économiques d'établir un bilan acido-basique afin de corriger précisément les déséquilibres. Le traitement couramment utilisé est la perfusion de lactate de Ringer ou bien de solutés du commerce utilisés dans la réhydratation des veaux à diarrhées (ROOK, 2000). Certains proposent aussi la perfusion de bicarbonates afin de lutter plus fortement contre l'acidose.

1.3.2. Lutter contre l'hypocalcémie

Les similitudes des symptômes présentés par des animaux atteints de toxémie de gestation ou d'hypocalcémie rendent courante l'administration de calcium en traitement de routine.

Cependant, environ le cinquième des animaux atteints de toxémie de gestation présentent des déficits en calcium.

L'administration de calcium se fait aussi par voie sous-cutanée ou bien intraveineuse. Le produit souvent utilisé est le borogluconate de calcium à 20 % à raison de 60 ml. Cet apport stimule l'appétit et augmente la motricité ruminale (ROOK, 2000).

2. TRAITEMENT PREVENTIF

Les facteurs favorisant l'apparition de la cétose ou de la toxémie de gestation ont déjà été énoncés. Une bonne prévention consiste donc à prendre ces facteurs en compte et à les éliminer.

Les recommandations sont établies en fonction des techniques d'élevage et seront donc différentes d'une espèce à l'autre.

Lorsque quelques cas de cétose et de toxémie de gestation ont surgi, il est trop tard pour reprendre toute la gestion alimentaire de l'élevage. Il faut alors tenter d'ajuster la ration le plus précocement possible.

2.1. Recommandations alimentaires

Dans la plupart des élevages bovins laitiers, la ration alimentaire est minutieusement établie par des professionnels en fonction du stock et du niveau de production voulu. Cela n'empêche pas les écarts réalisés par les éleveurs, et il faut rester vigilant.

L'élevage ovin et caprin laitier bénéficient d'un statut équivalent à celui des vaches laitières en ce qui concerne l'établissement de leur ration alimentaire. Mais les éleveurs ovins viande restent plus assujettis aux aléas des variations climatiques sur la rotation des prairies et ne peuvent pas toujours contrôler l'alimentation de leurs brebis de façon précise.

2.1.1. Un apport énergétique adapté pour éviter la toxémie de gestation

2.1.1.1. Eviter les excès en début de gestation

La suralimentation en période sèche a pour conséquence une surcharge hépatique en fin de gestation ainsi qu'une diminution de la capacité d'ingestion.

Chez la brebis (ROOK, 2000) une notation de l'état corporel fréquente durant la gestation est vivement recommandée, d'après un exemple de barème présenté en ANNEXE 1. Elle permet d'éviter un engraissement trop important du troupeau. De plus, cela permet de comparer l'état du troupeau avec les objectifs définis par le plan d'alimentation. Il est très recommandé de se fixer des objectifs d'état corporel en fonction des performances que l'on veut atteindre.

Les recommandations pour les brebis sont données dans le tableau 1.

Entretien	N. E. C.
Reproduction	2.0-2.5
Début de gestation (premier trimestre)	3.0
Milieu de gestation (second trimestre)	3.0
Fin de gestation (dernier trimestre)	2.5-3.0
Agnelage	3.0-3.5
Sevrage	3.5
Stade de reproduction	2.0-2.5

TABLEAU 1 : SUGGESTIONS DE NOTES D'ETAT CORPOREL POUR LES BREBIS (d'après ROOK, 2000).

2.1.1.2. Eviter une sous-alimentation avant la parturition

Cette éventualité ne concerne que les brebis, qui ne bénéficient pas d'un suivi alimentaire aussi précis que celui des vaches laitières.

Un défaut de quantité ou d'énergie de la ration peut être lié à un problème accidentel ou un choix raisonné.

Souvent, dans une volonté de diminuer les coûts liés à l'alimentation, les éleveurs font pâturer de vieilles cultures en automne.

Au fur et à mesure que l'hiver s'installe, la quantité et la qualité de l'herbe diminuent. Il faut alors compléter en concentrés et en foin de bonne qualité.

Pour les brebis, une distribution de quantité progressive de concentrés est conseillée : de 250g par jour à 750g à deux semaines de la parturition (ROOK, 2000).

Il convient aussi de ne pas oublier le traitement anti-parasitaire, la surveillance des pathologies intercurrentes et l'état des dents et des pieds. Des pathologies intercurrentes comme le piétin, peuvent en effet contribuer à une baisse d'ingestion et donc à l'accentuation du déficit énergétique.

Certains éleveurs effectuent des mises en lot de brebis suivant le nombre d'agneaux qu'elles portent. Cette pratique nécessite d'échographier toutes les brebis, mais elle permet de mieux gérer l'alimentation des animaux. Les risques de sous alimentation de fin de gestation sont limités et l'éleveur évite de suralimenter des brebis qui n'ont qu'un seul agneau.

2.1.2. Des transitions alimentaires progressives pour éviter la cétose

2.1.2.1. Eviter une suralimentation lors du tarissement

La période la plus importante pour la prévention de la cétose est le contrôle de l'état corporel pendant la période sèche afin d'éviter un engraissement trop important de la vache. Pour contrôler cet engraissement, il est très important de contrôler régulièrement l'état corporel des vaches afin d'adapter la ration le plus tôt possible (LEAN et al., 1992).

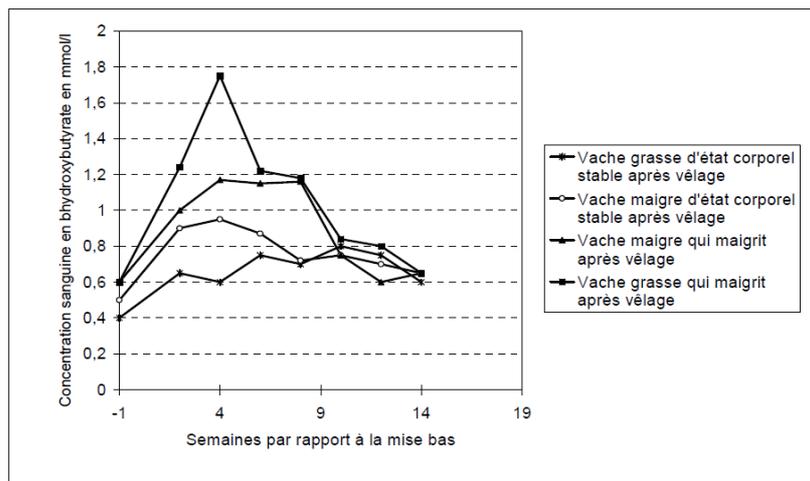


FIGURE 12 : EFFETS DE LA NOTE D'ÉTAT CORPOREL SUR LA CETOGENESE CHEZ LA VACHE (D'APRES BUSATO ET AL., 2002).

D'après les essais réalisés par BUSATO en 2002, les vaches dont la note d'état corporel au vêlage est supérieure à 3.25 et dont l'amaigrissement correspond à une perte d'état corporel supérieure à 0.75 sont en cétose subcliniques dans le premier mois de lactation. Elles ont donc plus de risques de développer une cétose clinique.

L'objectif défini est donc d'avoir une vache au vêlage dont la note d'état corporel est proche et inférieure à 3.25 mais qui ne perd pas plus de 0.75 pendant les deux premiers mois de lactation.

Un barème de notation de l'état corporel des vaches est proposé en ANNEXE 2.

2.1.2.2. Une transition alimentaire au vêlage très progressive

Durant la période sèche, chez les vaches en particulier, la surface d'absorption du rumen diminue de moitié en sept semaines (GOFF et HORST, 1997). Une ration peu énergétique en est la cause essentielle. De plus, la population bactérienne du rumen évolue et la population de bactéries productrices de lactate diminue.

Le risque principal d'une mauvaise transition alimentaire est l'apparition d'une acidose qui peut prédisposer la vache à la cétose, par une diminution de l'ingestion. L'acidose est causée par une augmentation trop rapide de la quantité de concentrés dans la ration. Une telle ration entraîne la croissance de bactéries qui produisent du lactate, responsable de l'abaissement du pH ruminal.

Il est donc d'usage de commencer la transition vers trois semaines avant la mise bas chez la vache, en distribuant moins de 3 kg de concentrés par jour.

La diminution de la capacité d'ingestion implique aussi un effort de qualité sur le fourrage distribué aux animaux.

2.1.3. Des supplémentations alimentaires éventuelles

2.1.3.1. Apports de matières grasses

L'idée de l'ajout de matières grasses à la ration distribuées en fin de gestation chez la brebis ou en début de lactation chez la vache est d'augmenter la densité énergétique de la ration afin que, même si la capacité d'ingestion diminue, les animaux reçoivent une ration riche en énergie pour compenser le déficit provoqué par la croissance importante du ou des fœtus. Les matières grasses absorbées sont transportées sous forme de VLDL et de chylomicrons et distribuées au reste de l'organisme, en amenant de l'énergie aux tissus sans passer par le foie (GERLOFF, 2000). De plus, cet apport de matières grasses devrait réduire la mobilisation des réserves adipeuses de l'animal et limiterait l'augmentation de la concentration plasmatique d'acides gras non estérifiés.

Certains essais contradictoires ont été réalisés afin d'étudier une éventuelle efficacité de ce nouveau régime. In vitro, la supplémentation en matières grasses permet de réduire l'oxydation du glucose par le tissu mammaire et adipeux et permet d'augmenter l'incorporation du glucose dans le tissu adipeux sous forme de glycérol (SKAAR et al., 1989). Cependant, dans un essai où la ration des vaches est enrichie en matières grasses 17 jours avant le vêlage et quinze jours après, la glycémie n'est pas modifiée, de même que la concentration de β -hydroxy-butyrates (SKAAR et al., 1989).

2.1.3.2. Supplémentation en protéines

Une supplémentation de la ration en protéines (16 % de protéines brutes) et en énergie (1.6 Mcal d'énergie nette par kg de matière sèche) dès 28 jours avant la mise bas chez la vache permet de réduire la concentration d'acides gras circulants et d'augmenter la quantité de matière sèche ingérée (VANDEHAAR et al., 1999).

Cette supplémentation en protéines et en énergie semble permettre aussi une diminution de l'incidence des cétooses après vêlage (CURTIS et al., 1985).

Dans cette expérience, les recommandations de référence sont celles du National Research

Council. La ration des animaux est classée en trois catégories ou terciles : la catégorie 1 est inférieure aux recommandations, la catégorie 2 correspond aux recommandations et la catégorie 3 est supérieure aux recommandations. Les résultats sont illustrés par la figure 13.

Les termes de cétooses primaires et secondaires font référence respectivement à une cétoose seule, et une cétoose accompagnée d'une autre maladie, simultanément ou antérieurement, du type métrite, rétention placentaire, déplacement de la caillette à gauche, parésie postpartum, mammite (CURTIS et al, 1985).

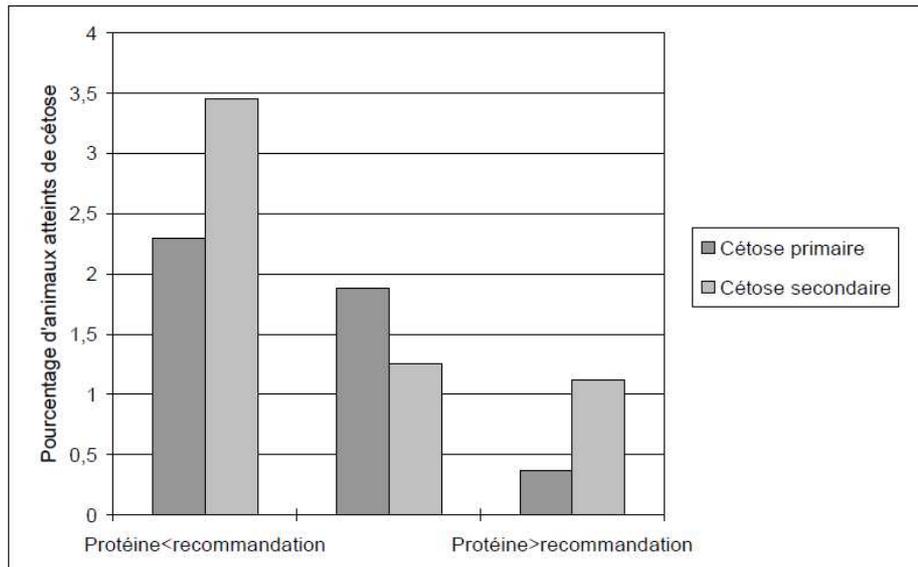


FIGURE 13 : EFFETS D'UNE SUPPLEMENTATION DE LA RATION DES VACHES EN PROTEINES SUR L'INCIDENCE DES CETOSES PRIMAIRES ET SECONDAIRES (D'APRES CURTIS ET AL., 1985).

Dans un essai illustré par la figure 14, on constate qu'une supplémentation de la ration en protéines non dégradables (farines de sang) avant la mise bas permet de mieux maintenir l'état corporel des vaches au vêlage et en début de lactation (VAN SAUN et al, 1993). Des expériences réalisées chez les brebis ont donné les mêmes résultats.

Notons toutefois l'interdiction de l'utilisation des farines de sang dans l'alimentation des ruminants. D'autres sources de protéines non dégradables existent et leur utilisation est légale : ce sont les tourteaux tannés.

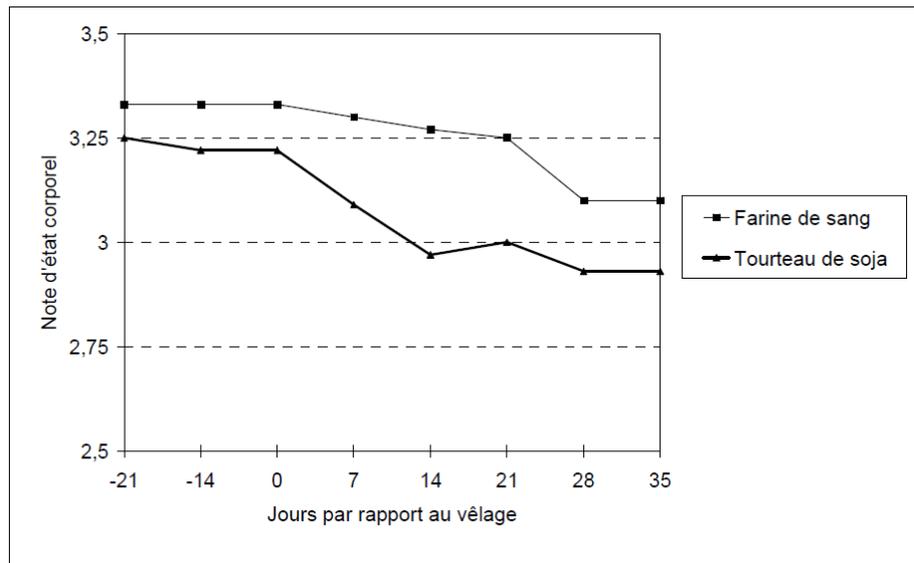


FIGURE 14 : EFFETS D'UNE SUPPLEMENTATION DE LA RATION EN PROTEINES SUR LA NOTE D'ETAT CORPOREL (d'après VAN SAUN et al, 1993).

2.2. Utilisation d'adjuvants en prévention de la cétose

2.2.1. Utilisation du propylène glycol

Le propylène glycol est un précurseur du glucose utilisé lors des traitements de cétose clinique ou de toxémie de gestation. D'après certaines observations, la glycémie des vaches avant le vêlage est liée au développement d'une stéatose hépatique. L'utilisation de propylène glycol est donc envisagée afin de réduire l'importance de la lipomobilisation et de la stéatose, en tant que traitement préventif.

L'efficacité du propylène glycol est testée dans l'expérience suivante : on administre quotidiennement 1 litre de propylène glycol à compter de 10 jours avant la date supposée de la mise-bas par voie orale. Un autre groupe de vaches ou groupe témoin reçoit 1 litre d'eau dans les mêmes conditions d'administration.

Les résultats montrent une augmentation de la glycémie pour le groupe traité pendant la seule durée du traitement. Malgré une augmentation le jour de la parturition, la concentration sanguine en acides gras non estérifiés n'augmente pas dans le groupe traité au propylène glycol dans la semaine qui précède la mise bas, comme nous l'indique la figure 15 (STUDER et al, 1993).

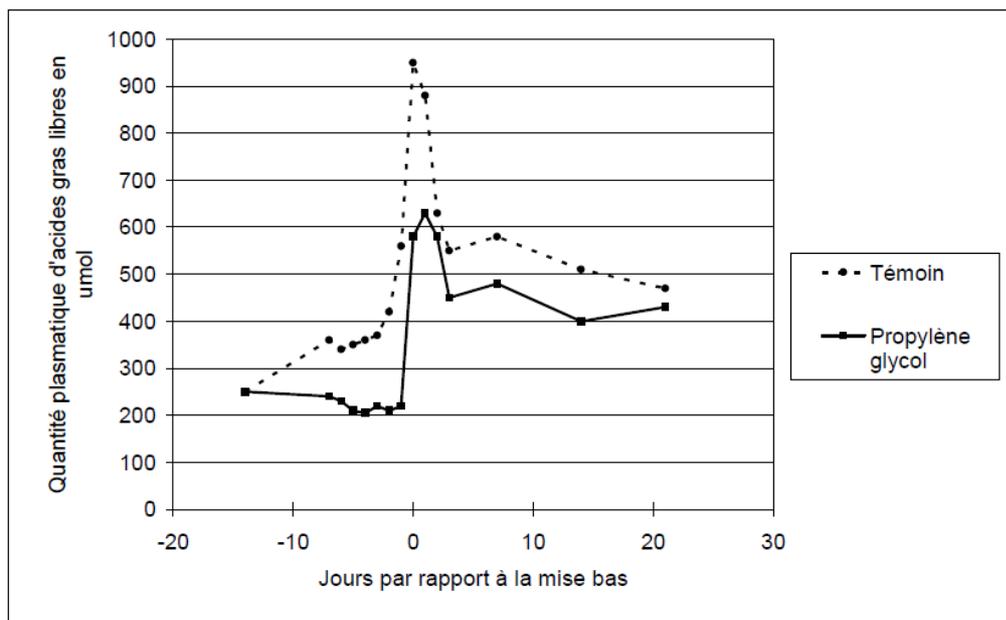


FIGURE 15 : EFFETS D'UNE SUPPLEMENTATION EN PROPYLENE GLYCOL SUR LA LIPOLYSE (D'APRES STUDER ET AL., 1993)

En revanche, la concentration plasmatique en β -hydroxy-butyrate diminue pendant le traitement alors qu'après la parturition, il n'y a plus de différence entre le groupe témoin et le groupe traité au propylène glycol.

Une dose quotidienne de 296 ml de propylène glycol réduit efficacement la mobilisation de lipides chez la vache durant les périodes de sous-alimentation ou de stress (GRUMMER et al., 1994).

2.2.2. Utilisation du monensin en prévention de la cétose

Le monensin est un antibiotique ionophore qui a la propriété d'altérer les produits de la fermentation microbienne du rumen, en augmentant la proportion de propionate (THONY et al., 1981), ce qui augmente la néoglucogénèse dans le foie. Son utilisation est plus facile que celle du propylène glycol et moins coûteuse.

Une administration quotidienne de 300 à 450 mg de monensin pendant les 2 à 4 dernières semaines de gestation permet de réduire les concentrations plasmatiques des corps cétoniques et des acides gras non estérifiés pendant le mois qui suit la mise bas (DUFFIELD, 2000).

La supplémentation en monensin entraîne une augmentation de la glycémie après le vêlage mais pas avant. Il semble que cette situation soit le fait d'un détournement du glucose produit vers la mamelle et l'utérus avant le vêlage (ARIELLI et al., 2001).

Cependant, dans l'étude menée par ARIELLI, les effets du monensin sont faibles et il semble qu'une supplémentation conjointe de somatotropine avant vêlage soit bénéfique. Le monensin est d'ailleurs interdit en France.

2.3. Recommandations pour la gestion du troupeau

2.3.1. Limiter le stress

D'après un essai réalisé par GERLOFF, en 1986, les vaches qui ont vêlé hors d'un box spécialement destiné à cet effet, possèdent une concentration hépatique en lipides ainsi qu'une concentration en acide gras non estérifiés plus élevées que la moyenne.

Sous le terme stress, on désigne ici le manque de confort d'un environnement hostile, une température ambiante trop élevée, ou trop basse.

Une réintégration trop rapide dans le troupeau après le vêlage est un facteur de stress supplémentaire (GERLOFF et al., 1986).

Le fait de laisser le veau avec sa mère pendant trois jours après le vêlage permet de diminuer les effets du stress lié à la séparation et les répercussions sur la consommation de nourriture sont alors moindres (GRANT et ALBRIGHT, 1995).

Chez la brebis, le stress peut être lié aux conditions climatiques, à des regroupements de troupeaux et à des pathologies intercurrentes. Il convient donc de rentrer les brebis en bergerie deux semaines au moins avant la mise bas (ROOK, 2000). Ainsi, la surveillance est plus facile et les facteurs climatiques sont maîtrisés.

2.3.2. Fixer des objectifs de production

L'établissement d'une ration qui tienne compte des performances souhaitées est primordiale. L'état corporel des animaux après le sevrage des agneaux ou des chevreaux, ou en fin de campagne laitière est lui aussi un objectif. L'atteinte de ces objectifs est déterminante pour l'avenir des animaux.

3. CONCLUSION A L'ETUDE COMPAREE DES TRAITEMENTS

Les animaux atteints de toxémie de gestation répondent moins bien aux traitements, et demandent donc une stratégie de lutte davantage basée sur la prévention. Le traitement curatif des cétozes est efficace mais ne limite pas entièrement la chute de la production laitière.

Partie III. Traitement

Cependant, le traitement préventif de la cétose est déjà inclus dans la mise en place des rations chez la vache laitière et n'empêche pas le développement de maladie. La toxémie de gestation est peut être une affection liée à une mauvaise surveillance du troupeau. La cétose est la maladie des élevages plutôt intensifs dans lesquels tous les facteurs sont mis au profit de la production, parfois avec des risques.

CONCLUSION

En dépit de leurs manifestations cliniques assez peu semblables, la cétose et la toxémie de gestation apparaissent dans les mêmes conditions de déséquilibre énergétique chez les ruminants autour de la mise bas.

Chez l'une comme chez l'autre de ces maladies, des désordres métaboliques sont un terrain indispensable au développement et à l'aggravation de ce déficit énergétique. De nombreuses expériences ont mis en lumière les différences entre les cas cliniques réels et les cas provoqués par un simple jeûne.

La toxémie de gestation reste une maladie liée à l'élevage ovin extensif, dont l'alimentation est moins maîtrisée que dans l'élevage laitier. Sa résolution est surtout liée à des problèmes économiques ou bien pratiques.

L'élevage intensif des vaches laitières, quant à lui, s'appuie sur la capacité d'homéorhèse des ruminants pour augmenter la production laitière, de sorte que, au moindre souffle, le château de cartes s'écroule, et la campagne laitière, les résultats de reproduction et surtout la santé de l'animal sont en baisse réelle.

Tous les mécanismes de régulation de la céto-genèse et de la stéatose sont loin d'être entièrement élucidés. C'est pourquoi, si la politique de la productivité à outrance continue de ce pas, la médecine vétérinaire des vaches laitières en début de lactation a encore de beaux jours devant elle...

BIBLIOGRAPHIE

ANDREWS, A.

Pregnancy toxæmia in the ewe.

In Practice, 1997, 19, 306-312.

ARIELI, A., VALLIMONT, J.E., AHARONI, Y, *et al.*

Monensin and growth hormone effects on glucose metabolism in the prepartum cow.

Journal of Dairy Science, 2001, 84, 2770-2776.

ARMENTANO, L.E., GRUMMER, R.R., BERTICS, S.J. *et al.*

Effects of energy balance on hepatic capacity for oleate and propionate metabolism and triglyceride secretion.

Journal of Dairy Science, 1991, 74, 132-139.

BAREILLE, S., BAREILLE, N.

La cétose des ruminants.

Le Point Vétérinaire, 1995, 27, 47-58.

BAUMAN, D.E., CURRIE, W.B.

Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation : a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis.

Journal of Dairy Science, 1980, 63, 1514-1529.

BELL, A.W.

Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation.

Journal of Animal Science, 1995, 73, 2804-2819.

BERTICS, S.J., GRUMMER, R.R., CADORNIGA-VALINO, C., *et al.*

Effect of prepartum dry matter intake on liver triglyceride concentration and early lactation.

Journal of Dairy Science, 1992, 75, 1914-1922.

BROCKMAN, R.P., LAARVELD, B.

Hormonal regulation of metabolism in ruminants : a review.

Livestock Production Science, 1986, 14, 313-334.

BUSATO, A., FAISSLER, D., KUPFER, U., *et al*

Body condition scores in dairy cows : associations with metabolic and endocrine changes in healthy dairy cows.

Journal of Veterinary Medicine, 2002, 49, 455-460.

CADORNIGA-VALINO, C., GRUMMER, R.R., ARMENTANO, L.E., *et al.*

Effects of fatty acids and hormones on fatty metabolism and gluconeogenesis in bovine hepatocytes.

Journal of Dairy Science, 1997, 80, 646-656.

CLARKSON, M.J.

In : MARTIN, W.B., AITKEN, I.D..

Diseases of sheep. 3^{ème} édition, Edinburg : Blackwell Science, 2000. 315-317.

CURTIS, C.R., ERB, H.N., SNIFFEN, C.J. *et al.*

Path analysis of dry period nutrition, postpartum metabolic and reproductive disorders, and mastitis in holstein cows.

Journal of Dairy Science, 1985, 68, 2347-2360.

DRACKLEY, J.K.

Biology of dairy cows during the transition period : the final frontier ?

Journal of Dairy Science, 1999, 82, 2259-2273.

DRACKLEY, J.K., BEITZ, D.C., YOUNG, J.W.

Regulation of in vitro palmitate oxydation in liver from dairy cows during early lactation.

Journal of Dairy Science, 1991, 74, 1884-1892.

DUFFIELD, T.

Subclinical ketosis in lactating dairy cattle.

Veterinary clinics of North America : Food Animal Practice, 2000, 16, 231-253.

FLEISCHER, P., METZNER, M., BEYERBACH, M., *et al.*

The relationship between milk yield and the incidence of some diseases in dairy cow.

Journal of Dairy Science, 2001, 84, 2025-2035.

FORD, E.J.H., EVANS, J., ROBINSON, I.

Cortisol in pregnancy toxemia of sheep.

British Veterinary Journal, 1990, 146, 539-542.

FOSTER, L.A.

Clinical ketosis.

Veterinary Clinics of North America : Food Animal Practice, 1988, 4, 253-267.

FRANKLIN, S.T., YOUNG, J.W., NONEECKE, B.J.

Effects of ketones, acetate, butyrate, and glucose on bovine lymphocyte proliferation.

Journal of Dairy Science, 1991, 74, 2507-2514.

GADOUD, R., JOSEPH, M.M., JUSSIAU, R. *et al.*

Nutrition et alimentation des animaux d'élevage. Tome II.

PARIS, 1992.

GARNSWORTHY, P.C., TOPPS, J.H.

The effect of body condition of dairy cows at calving on their food intake and performance when given complete diets.

Animal Production, 1982, 35, 113-119.

GERLOFF, B.J.

Dry cow management for the prevention of ketosis and fatty liver in dairy cows.

Veterinary Clinics of North America : food animal practice, 2000, 16, 283-293.

GERLOFF, B.J., HERDT, T.H., EMERY, R.S.

Relationship of hepatic lipidosis to health and performance in dairy cattle.

Journal of American Veterinary Medical Association, 1986, 188, 845-849.

GOFF, P., HORST, R.L.

Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders.

Journal of Dairy Science, 1997, 80, 1260-1268.

GRANT, R.J., ALBRIGHT, J.L.

Feeding behaviour and management factors during the transition period in dairy cattle.

Journal of Animal Science, 1995, 73, 2791-2803.

GRUMMER, R.R., BERTICS, S.J., LACOUNT, D.W. *et al.*

Estrogen induction of fatty liver in dairy cattle.

Journal of Dairy Science, 1989, 73, 1537-1543.

GRUMMER, R.R.

Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows.

Journal of Dairy Science, 1993, 76, 3882-3896.

GRUMMER, R.R., WINKLER, J.C., BERTICS, S.J. *et al.*

Effect of propylene glycol dosage during feed restriction on metabolites in blood of prepartum Holstein heifers.

Journal of Dairy Science, 1994, 77, 3618-3623.

GUESNET, P. M., MASSOUD, M.J., DEMARNE, Y.

Regulation of adipose tissue metabolism during pregnancy and lactation in the ewe : the role of insulin.

Journal of Animal Science, 1991, 69, 2057-2065.

HAYIRLI, A., BERTICS, S.J., GRUMMER, R.R.

Effects of slow-release insulin on production, liver triglyceride, and metabolic profiles of holsteins in early lactation.

Journal of Dairy Science, 2002, 85, 2180-2191.

HEITMANN, R.N., DAWES, D.J., SENSENING, S.C.

Hepatic ketogenesis and peripheral ketone body utilization in the ruminant .

Journal of Nutrition 1987, 117, 1174-1180.

HERDT, T.H., LIESMAN, J.S., GERLOFF, B.J., EMERY, R.S.

Reduction of serum triacylglycerol-rich lipoprotein concentration in cows with hepatic lipidosis.

American Journal of Veterinary Research, 1983, 44, 293-296.

HERDT, T.H.

Ruminant adaptation to negative energy balance.

Veterinary Clinics of North America : Food Animal Practice, 2000, 16, 215-230.

HERDT, T.H., EMERY, R.S.

Therapy of diseases of ruminant intermediary metabolism.

Veterinary Clinics of North America : Food Animal Practice, 1992, 8, 91-104.

HERDT, T.H. WENSING, T., HAAGSMAN, H.P., et al.

Hepatic triacylglycerol synthesis during a period of fatty liver development in sheep.

Journal of Animal Science, 1988, 66, 1997-2003.

HOLOCOMB, C.S., VAN HORN, H.H., HEAD, H.H., et al.

Effects of prepartum dry matter intake and forage percentage on postpartum performance of lactating dairy cows.

Journal of Dairy Science, 2001, 84, 2051-2058.

HOLTENIUS, P., HOLTENIUS, K.

New aspects of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows : a review.

Journal of Veterinary Medicine, 1996, 43, 579-587.

HUNT, E.R.

Treatment of pregnancy toxemia in ewes by induction of parturition.

Australian Veterinary Journal, 1976, 52, 338-339.

JEAN-BLAIN, C.

Adaptation ou défaillance hépatique au cours du cycle de reproduction chez les ruminants.

Le Point Vétérinaire, 1995, 27, 689-695.

JEFFREY, M., HIGGINS, R.J.

Brain lesions of naturally occurring pregnancy toxemia of sheep.

Veterinary Pathology, 1992, 29, 301-307.

JESSE, B.W., EMERY, R.S., THOMAS, J.W.

Aspects of the regulation of long-chain fatty acid oxydation in bovine liver.
Journal of Dairy Science, 1986, 69, 2298-2303.

KATOH, N.

Relevance of apolipoproteins in the development of fatty liver and fatty liver-related peripartum diseases in dairy cows.
Journal of Veterinary Medical Science, 2002, 64(4), 293-307.

KATZ, M.L., BERGMAN, E.N.

Acid-base and electrolyte equilibrium in ovine pregnancy ketosis.
American Journal of Veterinary Rsearch, 1966, 27, 1285-1292.

LACETERA, N., BERNABUCCI, U., RONCHI, B., *et al.*

Effects of subclinical pregnancy toxæmia on immune responses in sheep.
American Journal of Veterinary Research, 2001, 62, 1020-1024.

LEAN, I.J., BRUSS, M.L., BALDWIN, R.L. *et al.*

Bovine Ketosis : A review. I. Epidemiology and Pathogenesis.
CAB international, 1991, 61, 6-12.

LEAN, I.J., BRUSS, M.L., BALDWIN, R.L.

Bovine Ketosis : A review. II. Biochemistry and Prevention.
CAB international, 1992, 62, 1-11.

MAILLET, M.

Biologie cellulaire. 6^{ème} édition. Paris : Masson, 1996, 239-248.

MARKUSFELD, O.

Relationship between overfeeding, metritis and ketosis in high yielding dairy cows.
Veterinary Record, 1985, 116, 489-491.

MARTENIUK, J.V., HERDT, T.H.

Pregnancy toxæmia and ketosis of ewes and does.
Veterinary Clinics of North America : Food Animal Practice, 1988, 4, 307-315.

McCAUSLAND, I.P., O'HARA, P.J.

Spontaneous toxæmia of pregnancy in sheep. A study of renal fonction and glomerular fine structure.
Journal Of Comparative Pathology, 1974, 84, 375-380.

McCRABB, G.J., EGAN, A.R., HOSKING, B.J.

Maternal undernutrition during mid-pregnancy in sheep. Placental size and its relationship to calcium transfer during late pregnancy.

British Journal of Nutrition, 1991, 65, 157-168.

McGARRY, J.D., FOSTER, D.W.

Regulation of hepatic fatty acid oxydation and ketone body production.

Annual Revue of Biochemistry, 1980, 49, 395-420.

McNAMARA, J.P., HILLERS, J.K.

Regulation of bovine adipose tissue metabolism during lactation. 2. Lipolyse response to milk production and energy intake.

Journal of Dairy Science, 1986, 69, 3042-3050.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION DU CANADA

Page consultée le 28 avril 2003, Evaluation de l'état de chair des bovins laitiers. Adresse

URL : <http://www.gov.on.ca/mbs/french/index.html>.

OVERTON, T.R., DRACKLEY, J.K., OTTEMANN-ABBAMONTE, C.J. *et al.*

Metabolic adaptation to experimentally increased glucose demand in ruminants.

Journal of Animal Science, 1998, 76, 2938-2946

OVERTON, T.R., DRACKLEY, J.K., OTTEMANN-ABBAMONTE, C.J. *et al.*

Substrate utilization for hepatic gluconeogenesis is altered by increased glucose demand in ruminants.

Journal of Animal Science, 1999, 77, 1940-1951.

PATTERSON, D.S.P., CUNNINGHAM, N.F.

Nutritional disorders of ruminants.

Proceedings of The Nutrition Society, 1969, 28, 171-177.

PETHICK, D.W., LINDSAY, D.B.

Metabolism of ketone bodies in pregnant sheep.

British Journal of Nutrition, 1982, 48, 549-563.

PULLEN, D.L., LIESMAN, J.S., EMERY, R.S.

A species comparison of liver slice synthesis and secretion of triacylglycerol from nonesterified fatty acids in media.

Journal of Animal Science, 1990, 68, 1395-1399.

PUTNAM, D.E., VARGA, G.A., GREEN, M.H.

Glucose kinetic responses to protein supplementation and exogenous somatotropin in late gestation dairy cows.

Journal of Dairy Science, 1999, 82, 1274-1281.

RADOSTITIS, O.M., BLOOD, D.C., GAY, C.C.

Veterinary Medicine. 8^{ème} édition. London : Baillière Tindall, 1994, 1343-1354.

RAJALA-SCHULTZ, P.J., GROHN, Y.T., McCULLOCH, C.E.

Effects of milk fever, ketosis, and lameness on milk yield in dairy cows.

Journal of Dairy Science, 1999, 82, 288-294.

RAYSSIGUIER, Y., MAZUR, A., GUEUX, E. , *et al.*

Plasma lipoproteins and fatty liver in dairy cows.

Research in Veterinary Science, 1988, 45, 389-393.

REID, R.L.

Toxaemia in undernourished pregnant sheep.

Advances In Veterinary Science and Comparative Medicine, 1968, 12, 164-210.

REMESY, C., CHILLIARD, D., AROEIRA, A. *et al.*

Le métabolisme des lipides et ses déviations chez le ruminant durant la gestation et la lactation.

Bulletin Technique C.R.Z.N.Theix, I.N.R.A., 1984, 55, 53-71.

ROOK, J.S.

Pregnancy toxaemia of ewes, does and beef cows.

Veterinary Clinics Of North America : Food Animal Practice, 1990, 16, 293-317.

RUKKWAMSUK, T., WENSING, T., GEELEN, M.J.

Effect of overfeeding during the dry period on the rate of esterification in adipose tissue of dairy cows during the periparturient period.

Journal of Dairy Science, 1999, 82, 1164-1169.

RUKKWAMSUK, T., WENSING, T., GEELEN, M.J.

Effect of overfeeding during the dry period on regulation of adipose tissue metabolism in dairy cows during the periparturient period.

Journal of Dairy Science, 1998, 81, 2904-2911.

RUKKWAMSUK, T., GELEEN, M.J., KRUIP, T.A.M.

Interrelation of fatty acid composition in adipose tissue, serum, and liver of dairy cows during the development of fatty liver postpartum.

Journal of Dairy Science, 2002, 83, 52-59.

SCOTT, P.

Differential diagnosis of common metabolic disorders of sheep.

In Practice, 1995, 266-269.

SCOTT, P.R., SARGISSON, N.D., PENNY, C.D. *et al.*

Cerebrospinal fluid and plasma glucose concentrations of ovine pregnancy toxemia cases, inappetent ewes and normal ewes during late gestation.

British Veterinary Journal, 1995, 151, 39-44.

SCOTT, P.R., WOODMAN, M.P.

An outbreak of pregnancy toxemia in a flock of Scottish blackface sheep.

Veterinary Record, 1993, 133, 597-598.

SIGURDSSON, H.

Susceptibility to pregnancy disease in ewes and its relation to gestational diabetes.

Acta Vet Scand, 1988, 29, 404-414.

SKAAR, T.C., GRUMMER, R.R., DENTINE, M.R. *et al.*

Seasonal effects of prepartum and postpartum fat and niacine feeding on lactation performance and lipid metabolism.

Journal of Dairy Science, 1989, 72, 2028-2038.

SMITH, S.B., PRIOR, R.L.

Comparisons of lipogenesis and glucose metabolism between ovine and bovine adipose tissues.

Journal of Nutrition, 1986, 116, 1279-1286.

STRANG, B.D., BERTICS, S.J., GRUMMER, R.R., ARMENTANO, L.E.

Effect of long chain fatty acid on triglyceride accumulation, gluconeogenesis, and ureagenesis in bovine hepatocytes.

Journal of Dairy Science, 1998, 81, 728-739.

STUDER, V.A., GRUMMER, R.R., BERTICS, S.J.

Effect of prepartum propylene glycol administration on periparturient fatty liver in dairy cow.

Journal of Dairy Science, 1993, 76, 2931-2939.

THONNEY, M.L., HEIDE, E.K., DUHAIME, D.J., *et al.*

Growth, feed efficiency and metabolite concentrations of cattle fed high forage diets with lasalocid or monensin supplements.

Journal of Animal Science, 1981, 52, 427-433.

VANDEHAAR, M.J., YOUSIF, G., SHARMA, B.K., *et al.*

Effect of energy and protein density of prepartum diets on fat and protein metabolism of dairy cattle in the periparturient period.

Journal of Dairy Science, 1999, 82, 1282-1290.

VAN SAUN, R.J., IDLEMAN, S.C., SNIFFEN, C.J., *et al.*

Effect of undegradable protein amount feed prepartum on postpartum production in first lactation Holstein cows.

Journal of Dairy Science, 1993, 76, 236-244.

VEENHUIZEN, J.J., DRACKLEY, J.K., RICHARD, M.J., *et al.*

Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows.

Journal of Dairy Science, 1991, 74, 4238-4253.

WEST, H.J.

Effect on liver function of acetonemia and the fat cow syndrome in cattle.

Research in Veterinary Science, 1990, 48, 221-227.

WEST, H.J.

Maternal undernutrition during late pregnancy in sheep. Its relationship to maternal condition, gestation length, hepatic physiology and glucose metabolism.

British Journal of Nutrition, 1996, 75, 593-605.

ZAMMIT, V.A.

Regulation of fatty acid oxidation and ketogenesis.

Proceedings of the Nutritional Society, 1983, 42, 289-302.

ANNEXES

Annexe 1 : Barème d'évaluation de l'état corporel des brebis (GADOUD et al. 1992).

Note 0 – Extrêmement émacié, sur le point de mourir : impossibilité de détecter des tissus musculaires ou adipeux entre la peau et l'os.

Note 1- Les apophyses épineuses sont saillantes et pointues. Les apophyses transverses sont également pointues, les doigts passent facilement sous leurs extrémités et il est possible de les engager entre elles. La noix du muscle est peu épaisse et on ne détecte pas de gras de couverture.

Note 2- Les apophyses sont encore proéminentes mais « sans rugosités ». Chaque apophyse est sentie au toucher simplement comme une ondulation. Les apophyses transverses sont également arrondies et sans rugosités et il est possible, en exerçant une légère pression, d'engager les doigts sous leurs extrémités. La noix du muscle est «pleine» et sa couverture adipeuse est moyenne.

Note 3- Les apophyses épineuses forment seulement de très légères ondulations souples : chacun des os ne peut être individualisé que sous l'effet d'une pression des doigts. Les apophyses transverses sont très bien couvertes et seule une très forte pression permet d'en sentir les extrémités. La noix du muscle est «pleine» et sa couverture adipeuse est moyenne.

Note 4- Seule la pression permet de détecter les apophyses épineuses sous la forme d'une ligne dure entre les deux muscles (recouverts de gras) qui forment une surface continue. On ne peut pas sentir les extrémités des apophyses transverses. La noix du muscle est «pleine » avec une épaisse couverture adipeuse.

Note 5- Les apophyses ne peuvent être détectées, même avec une pression ferme. Les deux muscles recouverts de graisse sont proéminents, et on observe une dépression le long de la ligne médiane du dos. Les apophyses transverses ne peuvent être détectées. La noix des muscles est très «pleine» avec une très épaisse couverture adipeuse. D'importantes masses de graisse se sont déposées sur la croupe et la queue.

Annexe 2 : Barème d'évaluation de l'état corporel de la vache (Ministère de l'agriculture et de l'alimentation du Canada).

o **Indice 1** : Cette vache est émaciée. Les extrémités des vertèbres lombaires sont pointues au toucher et elles donnent à la longe l'aspect d'une planche à laver. Les vertèbres individuelles sont proéminentes. Les os de la hanche et les ischions sont également saillants. Les régions des trochanters et des cuisses sont creuses et incurvées vers l'intérieur. La région anale est reculée et pousse la vulve en saillie.

o **Indice 2** : Cette vache est maigre. On peut sentir les extrémités des vertèbres lombaires au toucher mais, tout comme l'épine dorsale, elles sont nettement moins proéminentes. L'aspect en surplomb ou effet de planche à laver commence à s'effacer. Les os de la hanche et les ischions sont saillants, mais entre eux la dépression de la région des trochanters est moins prononcée. La région entourant l'anus est moins enfoncée, et la vulve moins saillante.

o **Indice 3** : La vache est en bon état de chair. On peut sentir l'extrémité des vertèbres lombaires en appliquant une légère pression. L'aspect en surplomb de ces os a disparu. L'épine dorsale prend la forme d'une crête arrondie. Les hanches et les ischions sont arrondis, sans aspérités. La région anale est remplie mais ne montre aucun indice de dépôts adipeux.

o **Indice 4** : La vache est en état de chair «lourd». On ne peut sentir les extrémités des vertèbres lombaires que par une pression très ferme. L'ensemble est arrondi et l'aspect en surplomb n'existe plus. L'échine, arrondie, s'aplatit dans les régions de la longe et de la croupe. Les os de la hanche ne présentent aucune aspérité et l'espace entre ces os et l'épine dorsale est plate. La région entourant les ischions commence à montrer des dépôts de gras localisés.

o **Indice 5** : La vache est grasse. L'épine dorsale, les os des ischions et des hanches, ainsi que les vertèbres lombaires ne sont plus apparentes. Les dépôts adipeux sont évidents autour de l'attache de la queue et sur les côtes. Les cuisses vont en s'évasant, la poitrine et les flancs sont alourdis et l'échine est très arrondie.