



OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 25389

**To cite this version:**

Bouyssie, Pierre . *Détection de la cétose subclinique en élevage bovin laitier : synthèse bibliographique et étude d'un cas pratique*. Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2018, 104 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: [tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr](mailto:tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr)

# DETECTION DE LA CETOSE SUBCLINIQUE EN ELEVAGE BOVIN LAITIER : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ET ETUDE D'UN CAS PRATIQUE

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**BOUYSSIE, PIERRE**  
Né, le 27 juillet 1993 à Rodez (12)

---

**Directeur de thèse : M. Laurent-Xavier NOUVEL**

---

## JURY

PRESIDENT :

**M. Laurent MOLINIER**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

**M. Laurent-Xavier NOUVEL**

**M. Renaud MAILLARD**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



## REPARTITION DES ENSEIGNANTS PAR GRADE

(Mise à jour : 07/09/2018)

DIRECTRICE : ISABELLE CHMITELIN

### PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE (6)

Mme	CLAUW Martine	SECTION C.N.E.C.A. N° 8	
M.	CONCORDET Didier		3
M.	DELVERDIER Maxence		7
M.	ENJALBERT Francis		6
M.	PETIT Claude		1
M.	SCHELCHER François		8

### PROFESSEURS 1<sup>re</sup> CLASSE (17)

M	BAILLY Jean-Denis		4
M.	BERTAGNOLI Stéphane		1
M.	BERTHELOT Xavier		6
M.	BOUSQUET-MELOU Alain		7
M.	BRUGERE Hubert		10
Mme	CADIERGUES Marie-Christine		8
Mme	CHASTANT-MAILLARD Sylvie		6
M.	DUCOS Alain		6
M.	FOUCRAS Gilles		8
Mme	GAYRARD-TROY Véronique		7
M	GUERIN Jean-Luc		6
Mme	HAGEN-PICARD Nicole		6
M.	JACQUIET Philippe		8
M.	LEFEBVRE Hervé		7
M.	MEYER Gilles		8
M.	SANS Pierre		6
Mme	TRUMEL Catherine		7

### PROFESSEURS 2<sup>e</sup> CLASSE (7)

Mme	BOULLIER Séverine		1
Mme	BOURGES-ABELLA Nathalie		7
M.	GUERRE Philippe		7
Mme	LACROUX Caroline		7
M.	MAILLARD Renaud		8
M	MOGICATO Giovanni		7
Mme	LETRON-RAYMOND Isabelle		7

### PROFESSEUR CERTIFIÉ (P.C.E.A.)

Mme	MICHAUD Françoise, Professeur d'Anglais
M.	SEVERAC Benoît, Professeur d'Anglais

### MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE (11)

M.	BERGONIER Dominique		6
Mme	DIQUELOU Armelle		8
M.	JAEG Jean-Philippe		7
M.	JOUGLAR Jean-Yves		8
M.	LYAZRHI Faouzi		3
M.	MATHON Didier		8
Mme	MEYNADIER Annabelle		6
Mme	PRIYMENKO Nathalie		6
M.	RABOISSON Didier		6
M	VERWAERDE Patrick		8
M.	VOLMER Romain		1

### MAITRES DE CONFERENCES classe normale (24)

M.	ASIMUS Erik		8
Mme	BENNIS-BRET Lydie		7
Mme	BIBBAL Delphine		4
Mme	BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle		1
Mme	BOUHSIRA Emilie		8
M	CONCHOU Fabrice		8
M	CORBIERE Fabien		8
M.	CUEVAS RAMOS Gabriel		8
Mme	DANIELS Hélène		1
Mme	DAVID Laure		4
Mlle	DEVIERS Alexandra		7
M.	DOUET Jean-Yves		8
Mme	FERRAN Aude		7
Mme	LALLEMAND Elodie		8
Mme	LAVOUE Rachel		8
M.	LE LOCH Guillaume		8
M	LIENARD Emmanuel		8
Mme	MILA Hanna		6
Mme	MEYNAUD-COLLARD Patricia		8
M.	NOUVEL Laurent		6
Mme	PALIERNE Sophie		8
Mme	PAUL Mathilde		6
M.	VERGNE Timothée		7
Mme	WASET-SZKUTA Agnès		6

### A.E.R.C. (6)

Mme	BLONDEL Margaux		8
M.	CARTIAUX Benjamin		7
M.	COMBARROS-GARCIA Daniel		8
Mme	COSTES Laura		4
M.	GAIDE Nicolas		7
M.	JOUSSERAND Nicolas		8

### MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUEL (2)

Mme	DORE-BORDE Laura		8
M.	LEYNAUD Vincent		8



# **REMERCIEMENTS**

## **À Monsieur le Professeur Laurent MOLINIER**

*Professeur à l'Université Toulouse III - Paul Sabatier*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse, Hommages respectueux.

## **À Monsieur le Docteur Laurent-Xavier NOUVEL**

*Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Pathologie de la reproduction*

Pour avoir accepté de m'encadrer et me guider tout au long de ce projet, Mes sincères remerciements et ma plus profonde gratitude.

## **À Monsieur le Professeur Renaud MAILLARD**

*Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse Pathologie des  
Ruminants*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail, Mes sincères remerciements.

# DETECTION DE LA CETOSE SUBLCLINIQUE EN ELEVAGE BOVIN LAITIER : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ET ETUDE D'UN CAS PRATIQUE

## Table des matières

<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
<b>Partie 1 : LA CÉTOSE SUBLCLINIQUE EN ÉLEVAGE BOVIN LAITIER : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>9</b>
<b>A- IMPORTANCE ECONOMIQUE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Prévalences .....</b>	<b>9</b>
1.1 Les cétooses cliniques :.....	9
1.2 Les cétooses subcliniques : .....	9
<b>2. Evaluation des pertes et du coût .....</b>	<b>11</b>
<b>B- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CETOSE.....</b>	<b>14</b>
<b>1. Le déficit énergétique post-partum.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Définition de la cétoose subclinique.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Mécanismes biochimiques .....</b>	<b>15</b>
3.1 La cétoose de type I : .....	17
3.2 La cétoose de type II : .....	17
<b>C- EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>21</b>
<b>1. Epidémiologie descriptive et analytique.....</b>	<b>21</b>
1.1 Période d'occurrence : .....	21
1.2 Influence de la parité : .....	22
1.3 Importance des Notes d'état corporel (NEC) au tarissement : .....	22
1.4 Conduite et alimentation des vaches tarées : .....	23
1.5 Longueurs de la lactation précédente et de la période sèche : .....	24
1.6 Niveau de production laitière : .....	24
1.7 Conditions de vêlage et sexe du veau.....	24
1.8 Effet de la race : .....	25
1.9 Héritabilité : .....	25
1.10 Variations selon la région et la saison : .....	25
<b>2. Effets cliniques et zootechniques .....</b>	<b>26</b>
2.1 Impacts sur les incidences des maladies du post-partum :.....	26
2.1.1 Augmentation du risque de cétoose clinique :.....	26
2.2.2 Augmentation du risque de déplacements de caillettes : .....	27

2.2.3 Augmentation du risque métrites :	28
2.2.6 Lien avec les fièvres de lait :	29
2.2.7 Impact sur les mammites :	29
2.5 Tableau récapitulatif :	36
<b>D- PREVENTION ET TRAITEMENTS</b>	<b>38</b>
<b>1. Mesures préventives de gestion de l'alimentation en pré-partum</b>	<b>38</b>
1.1 Les apports énergétiques :	38
1.2 Les apports protéiques :	39
1.3 En pratique :	39
<b>2. Traitements préventifs</b>	<b>40</b>
2.1 L'apport de propylène glycol par voie orale	40
2.1.1 Métabolisme, résolution de la cétose et toxicité	40
(d'après Nielsen et Ingvarsten, 2004)	40
2.2.2 Intérêts économiques (McArt et al., 2014)	42
2.2 L'administration d'un bolus de Monensin en pré-partum	42
<b>3. Traitements curatifs</b>	<b>44</b>
3.1 Traitements couramment pratiqués :	44
3.1.1 Résolution du déficit énergétique	44
3.1.2 Protection contre la stéatose hépatique	44
3.2 Efficacités de ces traitements :	45
3.2.1- La perfusion de dextrose	45
3.2.2 La cure de propylène glycol : études de terrain récentes	45
3.2.3- Les autres traitements ajoutés à une cure de propylène glycol :	46
a. Injection de cyanocobalamine et de butaphosphan au vêlage	46
b. Injection d'insuline	47
c. Injection de glucocorticoïdes	47
d. Injection d'acides aminés (carnitine et méthionine)	48
e. Injection de niacine	48
f. Les combinaisons de traitements	49
<b>E- LES MOYENS DE DETECTION DE LA CETOSE SUBCLINIQUE</b>	<b>50</b>
<b>1. Dosages des corps cétoniques</b>	<b>50</b>
1.1 Les méthodes de référence	50
1.2 Les dosages sanguins de BHB :	51
1.3 La Détection des corps cétoniques sur les urines :	53
1.4 La détection des corps cétoniques dans le lait :	54
1.4.1 Les bandelettes réactives et les poudres de nitroprusside	55

1.4.2 Utilisation de l'appareil Precision Xtra® sur le lait .....	56
1.4.3 Les techniques de spectrophotométrie infrarouge et par analyse d'injection de flux.....	57
<b>2. Utilisation des taux utiles du lait.....</b>	<b>60</b>
<b>3. Combinaison des taux utiles et de dosages sur le lait : Cétodetect® et Cétomir® .....</b>	<b>63</b>
<b>4. Utilisation de la glycémie.....</b>	<b>64</b>
<b>5. Dosages des acides gras non estérifiés (AGNE) .....</b>	<b>65</b>
<b>6. Autres marqueurs de déséquilibre énergétique .....</b>	<b>66</b>
6.1 Mesure du citrate dans le lait .....	66
6.2 Rôle du FGF-21.....	66
6.3 Diminution de la rumination.....	67
6.4 Temps passé debout.....	67
<b>Partie 2 : ÉTUDE D'UN CAS PRATIQUE D'UN ÉLEVAGE SUIVI PAR LE SERVICE DE PATHOLOGIES DE LA REPRODUCTION DE L'ENVT SUR LA PERIODE DU 01/01/2016 AU 31/12/2016 .....</b>	<b>68</b>
A. PRESENTATION DE L'ELEVAGE ET DU SUIVI.....	68
1. Description de l'élevage.....	68
2. Le suivi réalisé par l'école vétérinaire de Toulouse .....	69
<b>B. LES INDICATEURS DE CETOSE ET LEURS PERTINENCES .....</b>	<b>70</b>
1. Les indicateurs à notre disposition, leurs seuils et leurs concordances.....	70
2. Prévalences à différents stades de lactation pour les différents indicateurs .....	73
3. Variations au cours de l'année.....	74
C. REPERCUSSIONS DE LA CETOSE SUBCLINIQUE DANS CET ELEVAGE .....	76
1. Influence sur la production laitière .....	76
2. Impacts sur l'incidence des maladies du post-partum.....	76
3. Incidences sur la reproduction .....	77
D. FACTEURS DE RISQUES DANS L'ELEVAGE.....	79
1. Le bâtiment .....	79
2. L'alimentation .....	79
3. NEC des vaches tarées et proportions de primipares .....	80
E- BILAN DIAGNOSTIQUE.....	81
1. Améliorations possibles dans cet élevage .....	81
2. Application du protocole de suivi dans d'autres élevages.....	82
3. Limites de ce suivi .....	82
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>84</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>87</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

<b>Figure 1:</b> Importances relatives des conséquences de la cétose subclinique sur son coût (Raboisson et al, 2015).....	12
<b>Figure 2:</b> Production, capacité d'ingestion et besoins énergétiques (Enjalbert ENVT 2017b	14
<b>Figure 3:</b> Aspects biochimiques du complexe cétose-stéatose (Enjalbert, 2017b).....	16
<b>Figure 4:</b> Mécanismes biochimiques de la cétose de type I (Enjalbert, 2017b).....	17
<b>Figure 5:</b> Mécanismes biochimiques de la cétose de type II (Enjalbert, 2017b).....	18
<b>Figure 6:</b> Prévalence de la cétose subclinique dans les 16 premiers jours de lactation ; d'après Mcart et al., 2012b.....	21
<b>Figure 7:</b> Prévalence de la cétose subclinique à différents stades de lactation ; d'après Duffield et al., 1997 .....	22
<b>Figure 8:</b> Mécanismes de variation des taux utiles du lait à la suite d'un déficit énergétique (d'après Aubadie-Ladrix, 2011) .....	32
<b>Figure 9:</b> Métabolisme du propylène glycol d'après Nielsen et Ingvarsten (2004).....	41
<b>Figure 10:</b> Coût total de la cétose subclinique pour 100 vaches en fonction de la probabilité d'avoir un animal à risque (r) et du ciblage des animaux traités (Barbier, 2015) .....	43
<b>Figure 11:</b> Mécanisme d'action des bandelettes Abbott® (2006) .....	51
<b>Figure 12:</b> Pourcentages de cétose subclinique sur les vaches à moins de 50 jours post-partum pour chaque mois avec différents indicateurs .....	75
<b>Tableau 1:</b> Résultats non exhaustifs de prévalence de cétose subclinique obtenus dans plusieurs études à travers le monde.....	10
<b>Tableau 2:</b> Tableau comparatif des paramètres épidémiocliniques des deux types de cétose (Meurant, 2004).....	19
<b>Tableau 3:</b> Tableau récapitulatifs non exhaustifs des études évaluant les conséquences cliniques et zootechniques de la cétose subclinique .....	36
<b>Tableau 4:</b> Sensibilités et spécificités des lecteurs portatifs de corps cétoniques dans la détection de la cétose subclinique par rapport à une méthode de spectrophotométrie en laboratoire de référence.....	52
<b>Tableau 5:</b> Sensibilités et spécificités des tests de détection de la cétose subclinique sur les urines par rapport à une méthode de référence .....	54

<b>Tableau 6:</b> Sensibilités et spécificités des tests de détection de la cétose subclinique sur le lait par rapport à une méthode de référence .....	56
<b>Tableau 7:</b> Sensibilités et spécificités du lecteur portatif Precision Xtra® utilisé sur le lait dans la détection de la cétose subclinique par rapport à une méthode de spectrophotométrie en laboratoire de référence.....	57
<b>Tableau 8:</b> Tableau récapitulatif des études ayant déterminé des seuils de concentration en acétone et en BHB dans le lait pour la détection de la cétose subclinique .....	58
<b>Tableau 9:</b> Sensibilités et spécificités des techniques de spectrophotométrie utilisées sur le lait dans la détection de la cétose subclinique par rapport à une méthode de spectrophotométrie en laboratoire de référence.....	60
<b>Tableau 10:</b> Sensibilités et spécificités des seuils utilisant les taux utiles du lait pour prédire la cétose subclinique ou un déficit énergétique .....	61
<b>Tableau 11:</b> Principaux indicateurs de production sur l'année 2016 de cet atelier comparés aux moyennes nationale et régionale (Source : contrôle laitier 2016) .....	68
<b>Tableau 12:</b> Concordance des différents critères de cétose subclinique sur les 50 premiers jours de lactation et entre le premier et le deuxième contrôle laitier pour la chute de lait. ....	71
<b>Tableau 13:</b> Concordance des différents indicateurs par rapport à un dosage de BHB $\geq$ 1.2 mmol/L.....	73
<b>Tableau 14:</b> Prévalence de vaches au-dessus des différents seuils à différents stades de lactation.....	74
<b>Tableau 15:</b> Prévalences et impacts sur les maladies du post-partum d'un épisode de cétose subclinique dans les 50 jpp .....	77
<b>Tableau 16:</b> Performances de reproduction des vaches ayant vécu ou non un épisode de cétose subclinique .....	78
<b>Tableau 17:</b> Proportions de primipares et de vaches avec une NEC trop élevée ou trop basse pendant la période de tarissement dans les groupes développant ou non une cétose subclinique.....	79
<b>Tableau 18:</b> Odds ratio de développer une cétose subclinique selon les critères BHB $\geq$ 1.2mmol/L et BHB $\geq$ 1.2mmol/L ou TB/TP $\geq$ 1.5 en fonction de la NEC au tarissement et de la parité .....	80

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AcCoA** : acétylcoenzyme A

**AGNE** : Acide gras non estérifié

**BHB** : Béta-hydroxybutyrate

**CCS** : comptage des cellules somatiques du lait

**FTIR** : Transformation de Fourier de spectre infrarouge

**IA** : Insémination artificielle

**IVIA 1** : Intervalle entre le vêlage et la première insémination artificielle

**IVIAf** : Intervalle entre le vêlage et l'insémination artificielle fécondante

**%IA 1** : pourcentage de réussite à la première insémination artificielle

**jpp** : jours post-partum

**NEC** : Note d'état corporel

**PDIN** : ensemble des protéines digestibles dans l'intestin, qu'elles soient d'origine alimentaire ou microbienne lorsque la ration est déficitaire en azote dégradable

**TB** : Taux butyreux du lait, c'est-à-dire le taux de matière grasse

**TB/TP** : Rapport entre le taux butyreux et le taux protéique

**TP** : Taux protéique du lait

**UFL** : Unité Fourragère Lait. C'est l'énergie apportée par 1kg d'orge à un bovin en croissance modérée, à l'entretien ou en lactation

# INTRODUCTION

L'élevage bovin laitier a vu le niveau de production par vache grandement augmenter au cours des dernières décennies. Passant de 6509kg de lait/vache/lactation en 1993 à 8520kg en 2016. Cela est d'autant plus vrai chez la race prim'holstein (qui représente les 2/3 des vaches laitières en France) qui produit aujourd'hui 9336 kg de lait par lactation en moyenne (Institut de l'élevage, 2016). Pour exprimer son fort potentiel génétique, la vache laitière sollicite son métabolisme énergétique au maximum pour valoriser une ration très riche. Les troubles de ce métabolisme énergétique sont fréquents en élevage laitier, notamment ceux liés au déficit énergétique du début de lactation où coïncident faiblesse de la capacité d'ingestion et le pic de lactation (Enjalbert, 2017b). Pour combler ce déficit, l'animal mobilise ses réserves graisseuses, ce qui entraîne une accumulation de corps cétoniques (produit de dégradation des triglycérides) sanguins. Cette accumulation peut engendrer des troubles cliniques (abattement, anorexie, voir signes neurologiques : léchage compulsif, salivation...) lorsqu'elle est excessive (Aubadie-Ladrix, 2011). Toutefois, le plus souvent, elle ne provoque aucun signe clinique alors qu'elle est à l'origine de répercussions négatives majeurs sur la production et l'état de santé de l'animal (chute de production laitière, dégradation des taux de qualité du lait, retard et moindre réussite à la mise à la reproduction, prévalence augmentée de certaines pathologies : métrites, déplacements de caillette...) (Tableau 3). La gestion de cette cétose subclinique est un enjeu majeur en élevage laitier. Les pertes économiques sont estimées à 257 euros par vache atteinte (Raboisson et al. 2015) et sa prévalence est estimée en France à 24.6% (Philippe et Raboisson 2012) avec des variations importantes en fonction des élevages. La détection de ces cétooses subcliniques est un point clef pour la mise en œuvre des mesures correctives essentielles à la bonne santé économique de l'élevage. Plusieurs moyens de détection sont proposés dans la littérature : la mesure directe des corps cétoniques dans le sang (gold standard), des mesures dans les urines ou le lait, ou encore une évaluation par l'analyse des taux utiles du lait. Ces méthodes de détection sont plus ou moins sensibles et spécifiques et plus ou moins accessibles selon les élevages.

L'objectif de notre travail de thèse est d'observer comment les données issues de la littérature scientifique s'appliquent dans le cas pratique d'un élevage donné. L'élevage choisi fait l'objet d'un suivi de reproduction par l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, il est ainsi intéressant de voir comment un suivi de reproduction peut permettre la détection des cétooses subcliniques en élevage. Cette étude donne les éléments pour qu'un vétérinaire proposant une offre de suivi de reproduction puisse aussi offrir un suivi pertinent des cétooses subcliniques

Cette pathologie atteint presque exclusivement l'élevage laitier avec une forte production, ce mémoire se concentrera ainsi sur l'étude de ce trouble chez la vache laitière et plus particulièrement chez la race prim holstein, race laitière la plus représentée en France et dans le monde.

# Partie 1 : LA CÉTOSE SUBLCLINIQUE EN ÉLEVAGE BOVIN LAITIER : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

## A- IMPORTANCE ECONOMIQUE

### 1. Prévalences

#### 1.1 Les cétooses cliniques :

Les études qui renseignent sur la prévalence moyenne entre troupeaux de la cétoose clinique s'accordent sur le fait que celle-ci est faible : 11,6% (Vanholder et al., 2015) ; 8,1% (Itle et al., 2015) ; 5% (Saillard et Quemere, 2013) ; 1,5% (Berge et Vertenten, 2014) ; 3,7% (Suthar et al., 2013) ; 3,6% (Seifi et al., 2011) ; 2,1% (Fourichon et al., 2000) ; 5% (Kelton et al. 1998). Les 3 premières études citées considèrent un dosage des béta-hydroxybutyrates (BHB) sanguin supérieur à 2,9mmol/L comme critère de cétoose clinique et rapportent des prévalences plus élevées que les autres qui utilisent des critères cliniques rapportés. En effet, même si ce seuil de 2,9mmol/L est souvent rapporté dans la littérature pour définir la forme clinique, des signes cliniques observables sont rarement présents à ce stade (Berge et Vertenten, 2014).

#### 1.2 Les cétooses subcliniques :

De nombreux travaux traitent de la cétoose subclinique et indiquent une prévalence dans l'échantillon étudié. Certaines études ont pour objectif l'étude de la prévalence de la cétoose alors que d'autres se penchent plutôt sur les effets de la cétoose, la fiabilité d'outils de détection ou l'efficacité de traitements. Ces différences d'objectifs sont associées à des différences d'échantillonnage et les populations étudiées ne sont pas forcément le reflet de la réalité. Par exemple une étude sur l'efficacité d'une mesure de prévention visera à comparer deux groupes de même taille constitués soit de cétosiques soit d'indemnes et portera en général sur un plus faible nombre d'animaux qu'une étude à grande échelle spécialement conçue pour évaluer la prévalence.

D'autres paramètres épidémiologiques peuvent influencer sur la prévalence de la cétoose subclinique. Ainsi, selon les régions géographiques et les types de production, différentes variations peuvent être observées au niveau des races, de l'intensivité, du type d'alimentation, du pourcentage de primipares. D'autre part, la conception de l'étude joue un rôle important et notamment le nombre et la période de prélèvements.

De plus, l'étude d'une pathologie qui par définition n'entraîne pas de signe clinique, est associée à une possible variation des critères utilisés comme l'utilisation seuils discriminant différents. Il existe différentes techniques de détection, plus ou moins sensibles et spécifiques, plus ou moins onéreuses, plus ou moins réalisables à grande échelle. La pertinence de ces seuils et les différentes techniques de détection seront abordées ultérieurement; la technique de référence (*gold standard*)

est le dosage de BHB sur sérum et le seuil le plus couramment employé est de 1,2mmol/L.

Le tableau 1 regroupe les résultats de prévalence de plusieurs études en fonction de la région étudiée. Cette dernière détermine grandement des différences de niveaux d'intensivité et de technicité des élevages. L'annexe 1, donne quelques éléments clés pour évaluer la pertinence de la valeur de prévalence obtenue lors de chaque étude sachant que beaucoup d'entre elles n'ont pas pour objectif premier de déterminer une prévalence de la cétose subclinique.

**Tableau 1:** Résultats non exhaustifs de prévalence de cétose subclinique obtenus dans plusieurs études à travers le monde

Région	Nombre d'études	Prévalence <sup>1</sup>	Références
<b>France</b>	7	<b>27,6%</b> (19,2%-53%)	Alves de Oliveira et al., 2014 Saillard et Quemere, 2013 Philippe et Raboisson, 2012 Berge et Vertenten, 2014 Commun et al., 2014 Enjalbert et al., 2001 Grelet et al., 2016
<b>Pays-Bas et Allemagne</b>	7	<b>12%</b> (7,1%-47,2%)	Vanholder et al., 2015 Jorritsma et al., 1998 Iwersen et al., 2013 Van der Drift et al., 2012 Van Knesgel et al., 2010 Iwersen et al., 2009 Nielsen et al., 1994
<b>Reste de l'Europe</b>	5	<b>21,8%</b> (10,4%- 39%)	fBerge et Vertenten, 2014 Suthar et al., 2013 Gantner et al., 2016 Rutherford et al., 2016 Süss et al., 2016
<b>USA et Canada</b>	21	<b>19,7%</b> (7,6%- 45,7%)	Dohoo et Martin, 1984 Rathbun et al., 2017 Mcart et al., 2013b Mcart et al., 2012b Chapinal et al., 2012a Selfi et al., 2011 Ospina et al., 2010 Duffield et al., 2009 Leblanc et al., 2005 Macmillan et al., 2017 Denis-robichaud et al, 2014 Wilson et Goodell, 2013 Denis-robichaud et al, 2011 Carrier et al., 2004 Geishauser et al., 2000 Oetzel, 2010 Geishauser et al., 1998 Duffield et al., 1997 Mccart et al., 2011 Rollin et al., 2010 Duffield et al., 1998
<b>Turquie et Iran</b>	4	<b>25,8%</b> (14,4%- 68%)	Tehrani-Sharif et al., 2012 Asl et al., 2011 Voyvoda et Erdogan, 2010 Sakha et al., 2007

<sup>1</sup> : la valeur en gras est la médiane des prévalences de l'ensemble des études de chaque région et entre parenthèse sont notées les valeurs minimales et maximales

Ainsi, contrairement à la cétose clinique dont la prévalence est unanimement faible (1.5-5%), la prévalence de la cétose subclinique (7,1-68%) est plus variable et

difficile à évaluer. Elle affecte à la louche un quart des vaches mais ce chiffre varie non seulement en fonction de la population étudiée et du protocole de détection, mais aussi d'un élevage à l'autre avec des variations très importantes selon le degré de maîtrise de la pathologie et des facteurs de risque. Mcart et al. (2013b) obtiennent la prévalence la plus forte parmi les études nord américaines en effectuant 6 prélèvements entre 3 et 16 jours post-partum alors que la plupart des autres études se contentent d'une à deux mesures sur cette période. Ils observent aussi que le facteur élevage est étroitement lié à la prévalence relevée ( $p < 0.001$ ). Cette moyenne d'une vache sur quatre ne représente pas un chiffre médian au niveau des élevages car la plupart sont au-dessus de 25% de prévalence (85% selon Berge et Vertenten (2014), 53% selon Saillard et Quemere (2013)). Le tableau 1 montre qu'il existe de faibles disparités entre régions mais les valeurs minimales et maximales sont toujours très éloignées. Le vétérinaire peut ainsi être confronté à des situations très variées au sein d'une même clientèle. Il est important qu'il connaisse l'épidémiologie de cette pathologie pour suspecter ou non une situation très dégradée : soit savoir si l'élevage dans lequel il intervient se trouve plutôt dans une situation de 10% de prévalence ou de 50%. La mise en place d'un programme de détection permet ensuite d'objectiver la situation et de prendre des mesures correctives.

## **2. Evaluation des pertes et du coût**

Deux publications récentes se sont intéressées à l'importance économique de la cétose subclinique en essayant de quantifier son coût. Elles s'accordent sur le fait que la plus grande partie de ce coût n'est pas due aux effets directs de la cétose sur l'animal mais plutôt à l'augmentation de l'incidence des pathologies du post-partum et aux effets sur la reproduction.

McArt et al. (2015) proposent un modèle économique à partir des données épidémiologiques de la littérature pour estimer le coût total d'un épisode d'hypercétonémie sur un animal. En considérant un seuil de 1,2mmol/L, ils aboutissent à un coût direct de 118€ (134\$) pour une primipare et 98€ (111\$) pour une multipare (117\$ en moyenne). Ils décomposent celui-ci de la façon suivante :

- Coût des réformes précoces et des morts (34%)
- Coût de l'incidence sur la reproduction (33%)
- Coût indirect de la future perte de production laitière (26%)
- Coût du traitement des animaux en cétose clinique (3%)
- Coût du travail thérapeutique (2%)
- Coût du diagnostique (1%)
- Coût du lait écarté pendant le temps d'attente

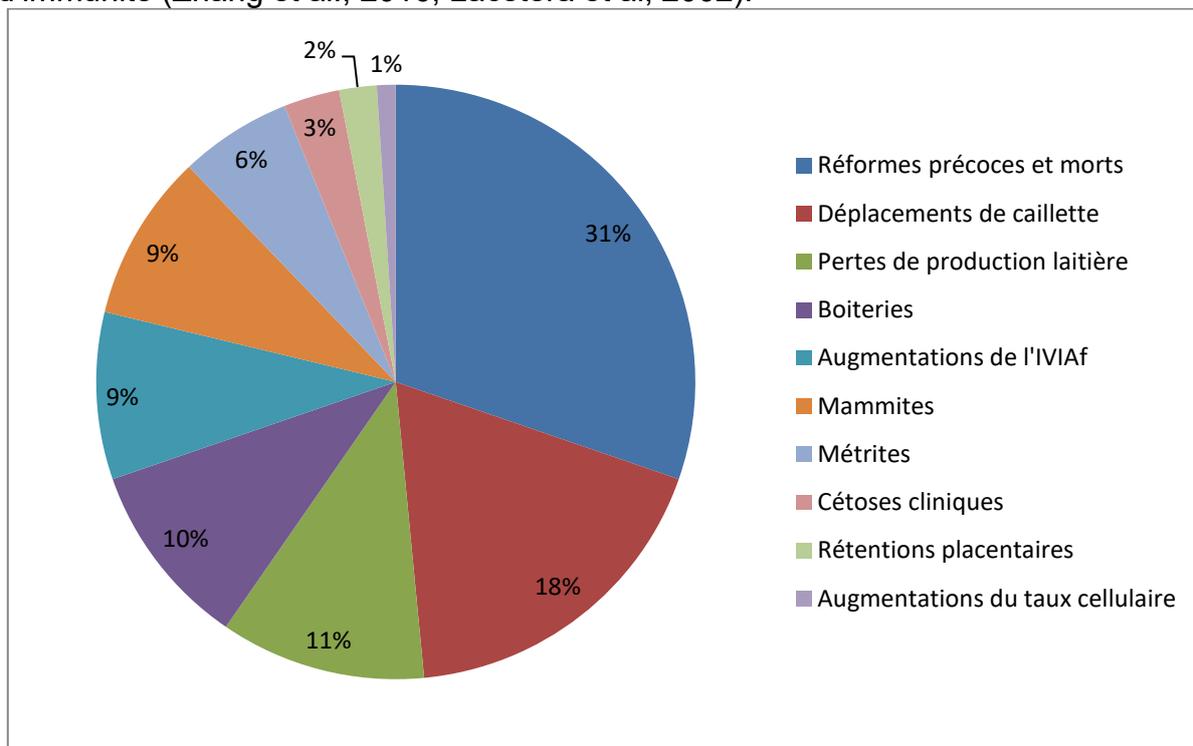
Cependant, ce coût direct de l'hypercétonémie ne représente que 41% du coût total. En effet, l'augmentation de l'incidence des métrites et des déplacements de caillette sont responsables respectivement 33% et 26% du coût total. Il s'élève alors à 330€ (375\$) pour une primipare et 314€ (256\$) pour une multipare.

Raboisson et al (2015) aidés du travail de simulation informatique de la thèse de Khennifar (2014), proposent une estimation du coût de la cétose en utilisant le calcul stochastique qui permet la prise en compte des risques relatifs et de la

variabilité biologique au-delà des données brutes. Ils aboutissent à une valeur moyenne de 257€ mais surtout à un intervalle de confiance à 95% de (72€-442€). Ces variations sont principalement dues aux risques relatifs pour les pathologies favorisées par la cétose (déplacement de caillette, métrite...) choisis dans les différents scénarios. Il est intéressant de noter que la marge sur l'aliment ou la production laitière n'ont qu'une influence légère (2-4% du coût total).

Bien qu'important, cet intervalle permet de faire des estimations économiques basse, moyenne et haute afin d'orienter les décisions. Notons que ce coût total ne correspond pas au coût évitable pour l'éleveur du fait de la constante persistance d'une prévalence de cétose non évitable. En situation réelle ; il convient d'évaluer la prévalence actuelle observée et d'estimer la prévalence envisageable suite à la mise en place de mesures correctives pour calculer le coût évitable. Une prévalence de référence de 10% a été proposée par (Oetzel, 2004) (avis d'expert) ou 15% (Ospina et al, 2010a) (étude épidémiologique). Mais aucune prévalence économiquement optimale n'a été calculée.

L'étude de Raboisson et al. (2015) a aussi pour objectif de ne pas sous-estimer ou surestimer le coût. Selon ces auteurs, la non prise en compte des affections (déplacement de caillette, métrite...) présentes dans la population de vaches sans cétose aboutirait à une surestimation de 68%. De même, la non prise en compte du coût du travail entraînerait une sous-estimation du coût total de 12%. Si les pathologies pour lesquelles les données ne sont pas tranchées (boiterie, santé de la mamelle) sont exclues du scénario, le coût est réduit de 20%. Cependant, un lien entre ces maladies et la cétose a été établi dans une étude récente (Berge et Vertenten, 2014) et concorde avec le lien connu entre l'hypercétonémie et la baisse d'immunité (Zhang et al., 2016, Lacetera et al, 2002).



**Figure 1:** Importances relatives des conséquences de la cétose subclinique sur son coût (Raboisson et al, 2015)

Les conséquences de la cétose subclinique sont multiples (Figure 1). Nombre d'entre elles ont des origines multifactorielles (mammites, boiteries, reproduction...) ce qui complique l'estimation du coût par vache et explique la grande variation du coût estimé de 72€-442€. De plus, cet intervalle de confiance reste stable jusqu'à une prévalence de 40%) mais augmente grandement au-delà : 645€ (363€-928€).

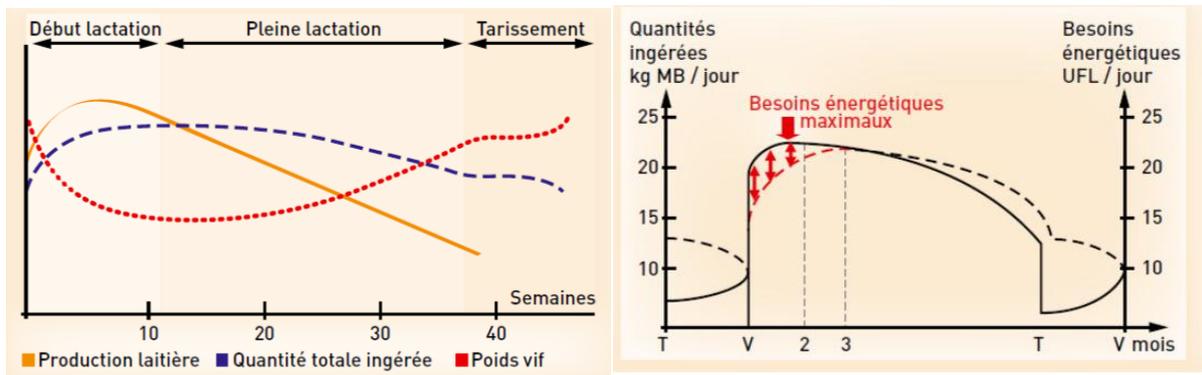
Par exemple, l'impact sur la reproduction augmente du fait de la perte des effets positifs du « groupe sexuellement actif » sur la manifestation et la détection des chaleurs (Sveberg et al., 2013).

Même si elles ne sont construites de la même façon. Ces deux études aboutissent à un coût de la cétose subclinique similaire (257€/vache). Elles s'accordent sur le fait que ce coût se décompose en de nombreux facteurs (Figure 1) et que les effets directs de la cétose subclinique (perte de production laitière) ne sont pas les plus importants. Le coût par animal élevé associé à des prévalences parfois très importantes (Tableau 1) fait de la gestion de la cétose subclinique un enjeu majeur en élevage laitier.

## B- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CETOSE

### 1. Le déficit énergétique post-partum

En début de lactation, la vache laitière est soumise à une balance énergétique négative. Ce déficit énergétique est inévitable compte tenu de la coïncidence du pic de production laitière avec la valeur minimale de la capacité d'ingestion (Figure 2) et l'utilisation des réserves corporelles notamment graisseuses est incontournable. Celle-ci peut engendrer une accumulation de corps cétoniques dans le sang à l'origine de la cétose. Cette pathologie métabolique peut entraîner des signes cliniques mais elle reste le plus souvent subclinique tout en entraînant des répercussions zootechniques importantes.



**Figure 2:** Production, capacité d'ingestion et besoins énergétiques (Enjalbert ENVT 2017b)

*A gauche :* Variations de la production laitière, de la quantité de ration ingérée et du poids vif au cours de la lactation

*A droite :* Variations des besoins et des apports énergétiques au cours des stades physiologiques

Alors que le déficit énergétique est inévitable, c'est une dysfonction du système d'adaptation qui est à l'origine de la cétose (Herdt, 2000). Le déficit énergétique et l'hypercétonémie (augmentation des concentrations sanguines de corps cétoniques) ne doivent pas être confondus. De plus il faut distinguer la cétose primaire (la plus courante) qui apparaît lorsque les capacités métaboliques de l'animal sont dépassées ; de la cétose secondaire à une pathologie ou à tout autre événement diminuant la quantité d'énergie ingérée (problème de quantité, de qualité ou d'accessibilité à la ration, baisse d'appétit suivant une pathologie du post-partum...). Dans le cas d'une cétose secondaire à une pathologie entraînant une baisse de l'appétit (acidose ruminale, métrite, dystocie, déplacement de caillette...) c'est la cause primaire qu'il convient tout d'abord de traiter. Certaines affections comme le déplacement de caillette peuvent être favorisées par une cétose, il est ainsi parfois difficile de distinguer qu'elle est la cause primaire ou secondaire. (Aubadie-Ladrix, 2011).

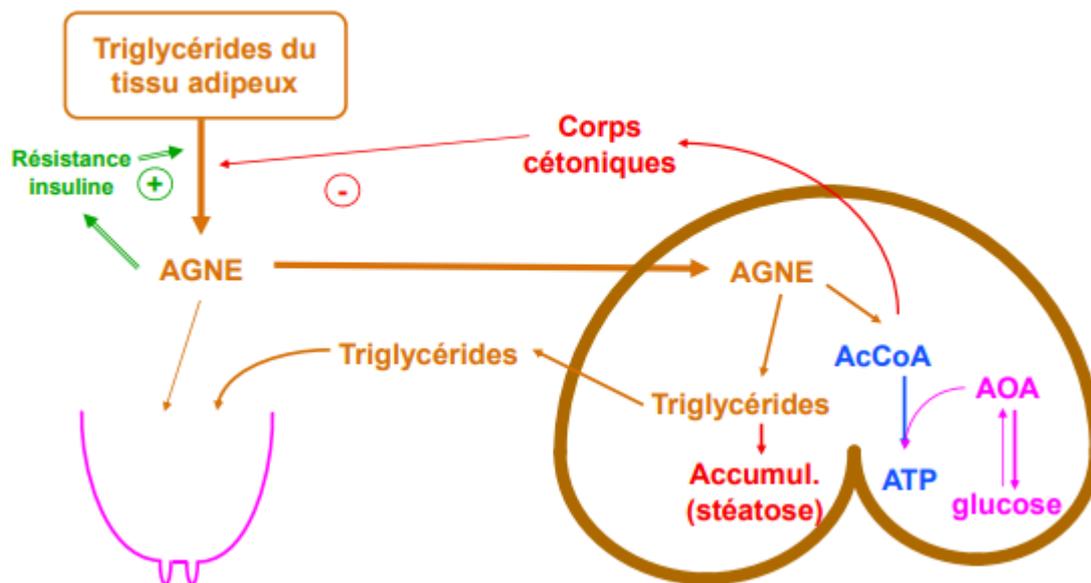
## **2. Définition de la cétose subclinique**

La cétose subclinique est une maladie métabolique qui se traduit par une augmentation des corps cétoniques dans le sang (acétone, acéto-acétate et  $\beta$ -hydroxybutyrate) sans signe clinique associé (Andersson, 1988). Les seuils d'hypercétonémie les plus souvent utilisés pour définir la cétose subclinique sont 1,2 ou 1,4mmol/L de BHB dans le sang. La plupart des études discriminent les animaux cétosiques des animaux à l'aide de ces seuils. Certaines études utilisent les variations de cétonémie de chaque animal et non un seuil considérant qu'une augmentation de la cétonémie est souvent corrélée avec la gravité de la maladie et des répercussions zootechniques (Suthar et al., 2013 ; Saillard et Quemere, 2013 ; McArt et al., 2012b ; Duffield et al., 2009). L'utilisation de modèles continus de suivi de la cétonémie serait ainsi plus pertinente, toutefois l'utilisation de seuils est plus simple à mettre en place en pratique. L'apparition de nouveaux moyens de détection n'utilisant pas forcément le dosage de BHB sanguin pourrait ouvrir la voie à de nouveaux moyens pour qualifier l'état cétosique d'un animal.

La cétose clinique est par définition une augmentation des corps cétoniques sanguins associée à des signes cliniques. Un seuil de 2,9mmol/L de BHB dans le sang est parfois utilisé pour définir la cétose clinique mais il est surtout utilisé pour des études épidémiologiques qui n'ont pas accès aux états cliniques des animaux et est donc peu pertinent. En effet, même si la survenue de signes cliniques n'est quasiment jamais observée en deçà de ce seuil, de nombreuses vaches sans signe clinique visible présentent des concentrations sanguines en BHB supérieures.

## **3. Mécanismes biochimiques**

La production de lait nécessite de grandes quantités de glucose (entre 1.5 et 2,5 kg par jour). Or, les réserves corporelles constituées du glycogène hépatique et musculaire et du glucose sanguin ne représente qu'environ 160g. Chez les ruminants, la source principale de glucose provient de la néoglucogénèse hépatique à partir du propionate (65%), qui résulte de la digestion ruminale des concentrés énergétiques, de certains acides aminés glucoformateurs (25%), du lactate et du glycérol (10%). Or le pic de production laitière étant décalé de la reprise d'appétit, aucune ration n'arrive à combler totalement ce déficit. La vache subit donc un déficit en glucose qui va stimuler la mobilisation de ses réserves énergétiques. Cependant ce déficit n'entraîne pas forcément d'hypoglycémie car les mécanismes d'homéostasie du glucose permettent souvent le maintien d'une glycémie normale.

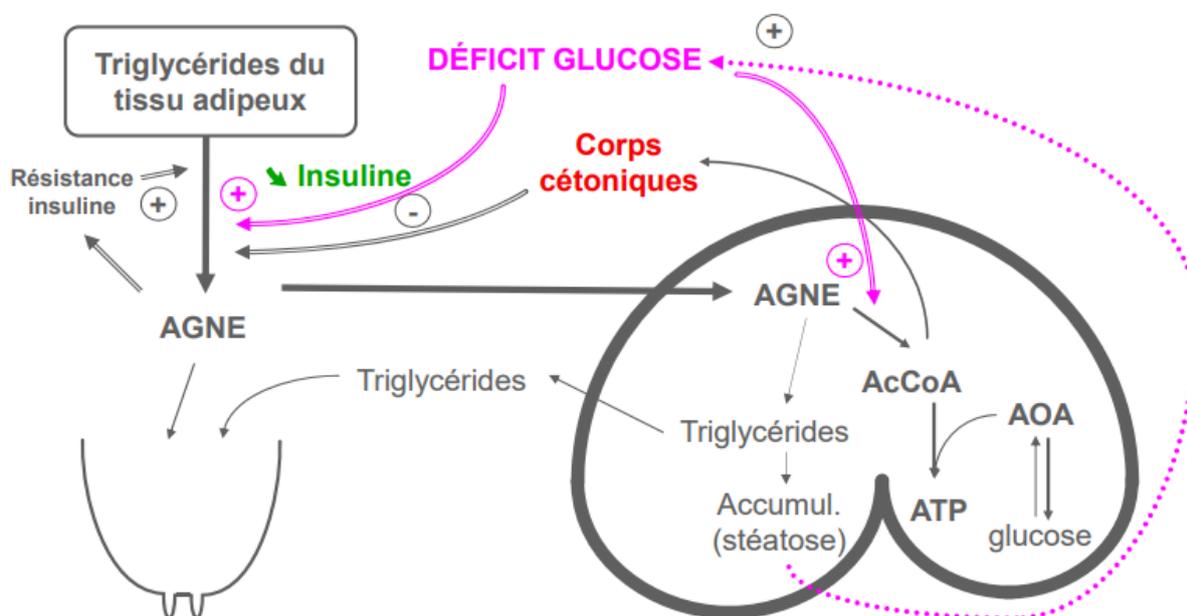


**Figure 3:** Aspects biochimiques du complexe cétose-stéatose (Enjalbert, 2017b)

Ce déficit en glucose entraîne une mobilisation des réserves graisseuses. Les triglycérides du tissu adipeux sont hydrolysés en glycérol (qui pourra participer à la néoglucogénèse) et en acides gras non estérifiés (AGNE) qui passent dans la circulation sanguine. Ils sont pour partie captés par la mamelle pour entrer dans la composition des acides gras du lait. L'autre partie arrive au foie où ils sont soit oxydés en acétylcoenzyme A (AcCoA) soit utilisés pour produire de l'énergie. Si les capacités d'utilisation des AGNE sont dépassées, ils sont alors stockés sous forme de triglycérides et leur accumulation peut entraîner une stéatose hépatique voire rénale dans les cas sévères. En situation normale, l'AcCoA est utilisé dans le cycle de Krebs pour produire de l'énergie sous forme d'adénosine tri-phosphate (ATP). Mais ce cycle de réactions chimiques nécessite de l'oxaloacétate pour fonctionner. Or celui-ci est produit à partir du propionate qui est le principal précurseur du glucose. En situation de déficit glucosé, la priorité est donnée à la néoglucogénèse. Ainsi l'AcCoA ne pouvant être utilisé par la mitochondrie hépatique, il est transformé en corps cétoniques (acétone, acétoacétate et  $\beta$  hydroxy-butyrates majoritairement) qui passent dans la circulation sanguine. Ces corps cétoniques peuvent être utilisés comme source d'énergie ou excrétés dans le lait, les urines ou dans les poumons. Leur accumulation provoque la cétose subclinique ou clinique si elle est trop importante (Aubadie-Ladrix, 2011). Ce mécanisme peut être entretenu lorsque les AGNE circulants induisent une résistance à l'insuline et ainsi un maintien de la lipomobilisation.

### 3.1 La cétose de type I :

Elle est liée principalement à un déficit en précurseurs du glucose (en particulier en propionate provenant de la digestion ruminale). Les capacités de néoglucogénèse du foie sont dépassées à cause de cette pénurie alors que la demande en glucose est très forte. La mobilisation des graisses est alors très importante et la majorité des AGNE sont utilisés pour former de l'AcCoA ensuite transformé en corps cétoniques. Dans ce type de cétose, les concentrations en glucose et en insuline sont en général basses et peu d'AGNE sont stockés dans le foie sous forme de triglycérides. L'hypercétonémie est majeure et la stéatose est légère. Cette cétose apparaît plutôt vers 3 à 6 semaines de lactation au moment du pic et concerne plutôt des vaches en bon état voire maigres. Ce terme de type I fait référence au diabète de type I insulino-dépendant observé chez l'Homme où de fortes concentrations en corps cétoniques et une faible quantité d'insuline dans le sang sont observées (Herdt, 2000).

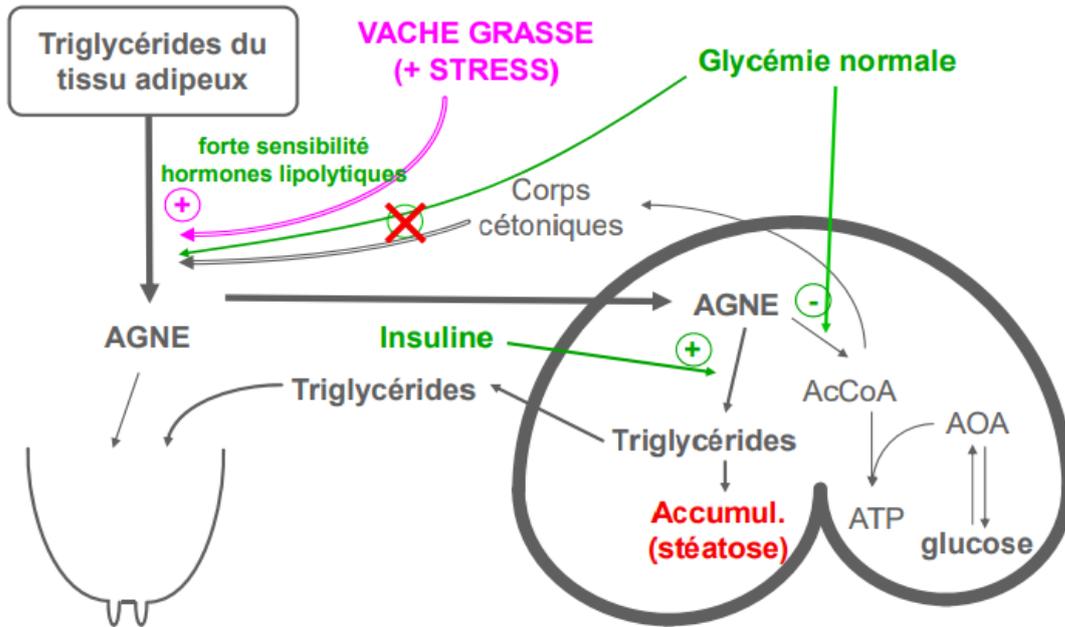


**Figure 4:** Mécanismes biochimiques de la cétose de type I (Enjalbert, 2017b)

### 3.2 La cétose de type II :

Elle apparaît lorsque de grandes quantités d'AGNE arrivent au foie et que la néoglucogénèse n'est pas dépassée. Les AGNE sont peu transformés en AcCoA (une hypercétonémie plus modérée que dans le type I est tout de même présente) et une grande partie des AGNE sont estérifiés dans le cytosol des cellules hépatiques en triglycérides. La capacité d'exportation de ces triglycérides est faible chez les ruminants en particulier en début de lactation, ils s'accumulent alors dans le parenchyme hépatique et créent une stéatose (Herdt, 2000). Ce type de cétose appelé aussi « syndrome de la vache grasse » concerne des animaux gras au vêlage qui à la faveur d'un stress et du déficit énergétique du début de lactation, développent une hypersensibilité du tissu adipeux aux hormones lipotrolytiques et une résistance à l'insuline. Cette pathologie apparaît plus rapidement après le vêlage

(dans les 15 premiers jours) que la cétose de type I et est en général plus grave et difficile à soigner. Le terme de type II fait référence au diabète de type II insulino-résistant observé chez l'Homme même si celui-ci est associé à une hyperglycémie et une hypersulinémie chez l'Homme alors que l'insulinémie et la glycémie sont en général normales chez le bovin. Cependant une période d'hyperinsulinémie et d'hyperglycémie précèdent l'apparition de la maladie pourrait avoir lieu (Herdt, 2000).



**Figure 5:** Mécanismes biochimiques de la cétose de type II (Enjalbert, 2017b)

**Tableau 2:** Tableau comparatif des paramètres épidémiocliniques des deux types de cétose (Meurant, 2004)

		<b>Cétose de type I</b>	<b>Cétose de type II</b>
<b>Critères épidémiologiques</b>	<i>Période de survenue</i>	Pic de lactation (3-4 semaines post-partum)	0-15 jours post-partum
	<i>Mode de survenue des signes cliniques</i>	Progressif	Aigu
	<i>Etat corporel au vêlage</i>	Bon état ou vache maigre	Obésité
	<i>Tarissement</i>	Normal voire écourté	Allongé
<b>Critères cliniques</b>	<i>Chute de production</i>	Importante	Importante
	<i>Baisse d'appétit</i>	Importante	Importante
	<i>Température corporelle</i>	Normale	Augmentée au début puis normale
	<i>Pica</i>	Fréquent	Rare
	<i>Stase digestive</i>	Présente	Présente
	<i>Complications (métaboliques ou infectieuses)</i>	Possibles	Plus nombreuses et plus graves
	<i>Gravité</i>	+ à ++	++++
	<i>Evolution spontanée</i>	Souvent favorable en 10-30 jours	Souvent défavorable (mortalité / réforme précoce) ou convalescence longue
	<i>Lésions</i>	Stéatose hépatique faible à modérée	Stéatose hépatique importante
<i>Marqueurs métaboliques</i>	BHB augmentés AGNE normaux ou augmentés Glycémie normale voire hypoglycémie	BHB normaux ou augmentés AGNE augmentés Glycémie normale voire hyperglycémie	

Le tableau 2 résume les différences observables entre les deux types de cétozes. Ces deux entités sont surtout différenciables par leurs circonstances d'apparition et le type d'animaux touchés. Elles provoquent à peu près les mêmes signes et les mêmes complications. Toutefois ils sont plus graves et plus fréquents lors de cétose de type II. Les traitements à mettre en place sont différents : Il faudra en priorité rétablir l'apport en glucose et en précurseurs dans le type I alors que

favoriser l'exportation des triglycérides hépatiques et à limiter la lipolyse sera une priorité dans le type II. En pratique, ces deux entités coexistent avec certes des dominances (type I ou II) mais très rarement une exclusivité de type de cétose.

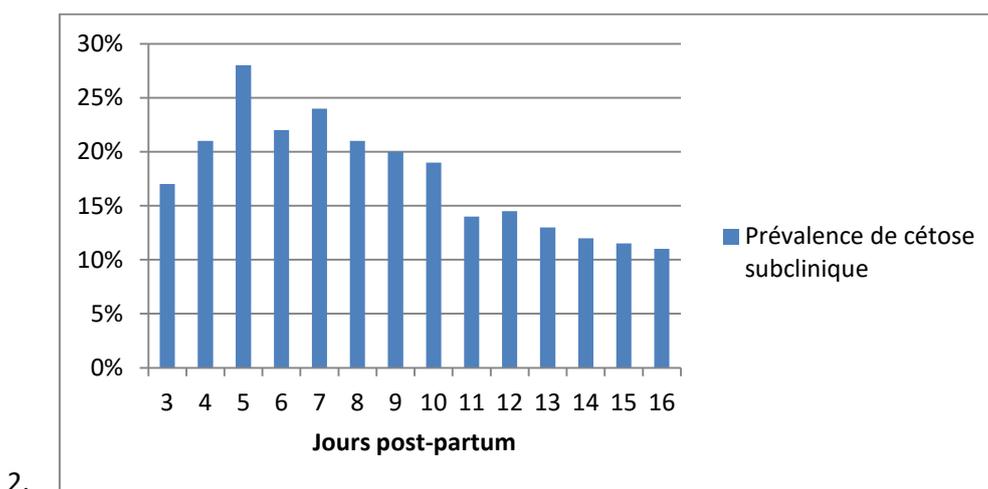
## C- EPIDEMIOLOGIE

### 1. Epidémiologie descriptive et analytique

La cétose subclinique est une pathologie quasi spécifique de la vache laitière haute productrice et dont l'occurrence est restreinte à la période du post-partum. Ce paragraphe a pour objectif de donner les éléments épidémiologiques permettant de décrire les caractéristiques des animaux les plus atteints.

#### 1.1. Période d'occurrence :

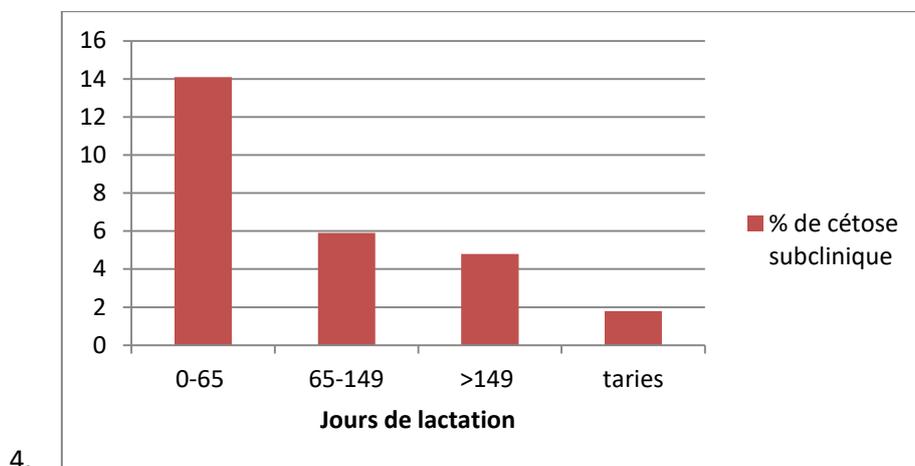
La vache laitière connaît une période de déficit énergétique important dans les jours qui suivent le vêlage. En effet, alors que son ingestion diminue d'environ 32% (Hayirli et al., 2002), sa production laitière est quasiment à son plus haut niveau et en phase ascendante : elle croît puis décroît autour d'un pic entre 3 et 6 semaines de lactation (Coulon et Péronchon, 2011). De nombreuses études retrouvent un pic d'incidence de la cétose subclinique dans les premières semaines post-partum. Ce maximum apparaît vers 10 jours post-partum (Saillard et Quemere, 2013) ou 15 jours (Philippe et Raboisson, 2012 ; Geishauser et al., 1998) voire très rapidement (5 jours post-partum) selon McCart (et al., 2012b). Dans une étude récente, deux pics sont proposés en distinguant les primipares (pic à 15 jours) et les multipares (pic à 25 jours) (Gantner et al., 2016). Dans une revue bibliographique, Duffield (2004) conclut que le pic de cétose apparaît dans les 2 semaines suivant le part avec une médiane à 11 jpp et qu'il faut donc rechercher les cétoses subcliniques dans les 2 à 3 semaines après le vêlage pour mettre en place des mesures de prévention pour éviter des pathologies cliniques plus tard (cétose clinique, déplacement de caillette à gauche).



3. **Figure 6:**Prévalence de la cétose subclinique dans les 16 premiers jours de lactation ; d'après McCart et al., 2012b

Autour de ces 15 jours post-partum, la majorité des cas de cétoses subcliniques se répartissent sur les 2 mois qui suivent le vêlage. Selon Philippe et

Raboisson (2012), 80% des cas apparaissent dans les 6 semaines post-partum et selon Dohoo et Martin (1984), 92% des réactions positives le sont dans les 65 premiers jours de lactation. Cependant des cas à des stades plus avancés de lactation et même des vaches tarées sont possibles comme le montre la Figure 7 ci-dessous.



5. **Figure 7:**Prévalence de la cétose subclinique à différents stades de lactation ; d'après Duffield et al., 1997

### 5.1. Influence de la parité :

L'ensemble des études qui s'accordent sur le fait que le risque de cétose subclinique augmente avec la parité. Le risque maximum est en général relevé au troisième rang de lactation (Gantner et al., 2016, Vanholder et al., 2015, Berge et Vertenten, 2014), même si Philippe et Raboisson (2012) trouvent un Odds ratio supérieur pour le quatrième rang de lactation (2.7 contre 2.1 pour les rangs 3).

Cette influence de la parité est encore plus visible chez les primipares qui ont 60% moins de chance de développer une cétose subclinique que les vaches de parité 4 ou plus (Duffield et al., 1997). Saillard et Quemere (2013) observent une différence importante de prévalence entre les primipares (20% de prévalence) et les multipares toutes parités confondues (27%). Cette différence peut s'expliquer par le fait que les primipares ont un rendement laitier plus faible et par le fait que les multipares n'ont pas forcément eu l'occasion de refaire leurs réserves entre deux lactations.

Une forte interaction est notée entre l'effet de la parité et le facteur élevage (Mcart et al., 2013b). Le risque accru des multipares semble s'atténuer lorsque la prévalence dans l'élevage est faible, c'est-à-dire lorsqu'il existe une gestion efficace de la cétose.

### 5.2. Importance des Notes d'état corporel (NEC) au tarissement :

La note d'état corporel (NEC) est un score donnant une idée de l'état d'engraissement d'un animal. Elle s'étend de 0 pour un animal très maigre à 5 pour un animal très gras. Edmanuelson et al., l'ont développé en 1989 pour la notation

des vaches laitières. Le but des grilles de notation est de donner des critères objectifs de notation afin de minimiser la subjectivité liée à l'évaluateur. Des logiciels d'évaluation de la NEC à l'aide de caméras 3D sont également commercialisés. L'annexe 2, présente les méthodes de notation selon la grille définie par l'institut de l'élevage.

Un état d'engraissement trop important pendant la période de tarissement est un bon indicateur du risque de cétose en début de lactation (Rathbun et al., 2017). En effet, ces vaches développent souvent une lipidose hépatique altérant les fonctions du foie en début de lactation, ce phénomène est appelé « syndrome de la vache grasse » (Herdt, 2000). Les animaux ayant une NEC  $\geq 3.75$  au début du tarissement ont un risque de cétose subclinique 2.3 à 5.2 fois plus élevé (Bewley and Schutz, 2008 ; Garro et al., 2014 ; Gillund et al., 2001 ; Rollin et al., 2010). Cependant, ce phénomène ne semble concerner que les multipares. Mcart et al. (2013b) observent que la NEC dans la semaine qui précède le vêlage n'a pas d'influence sur le risque de cétose des primipares.

De même, les vaches trop maigres au vêlage n'ont pas assez de réserves énergétiques pour couvrir les besoins d'une lactation et ont un risque accru de cétose subclinique voire clinique (Vanholder et al., 2015).

Ingvarsten (2006), relève qu'en pratique il y a peu de différence entre les NEC en début ou en fin de période sèche. L'évaluation de la NEC pour identifier les vaches à risques peut donc s'effectuer à tout moment au cours de la période sèche.

### 5.3. Conduite et alimentation des vaches tarées :

La gestion de la période de tarissement est un point central pour une réussite de la transition vers la période de production. La période de transition s'étend de la troisième semaine pré-partum à la troisième semaine post-partum et la majorité des pathologies de la vache laitière (troubles métaboliques, digestifs, mammites, boiteries) apparaissent en début de lactation (Ingvarsten et al., 2003). La période de tarissement dure en général 2 mois ou plus, faire deux groupes de vaches tarées pour différencier les besoins spécifiques des vaches en période de transition des autres est primordial. Stengårde et al. (2012) observent que la gestion des vaches tarées en un seul groupe associé à l'absence de nettoyage quotidien de sol de l'enclos des tarées et des génisses en fin de gestation augmente le risque de cétose subclinique. Il est donc important d'accorder une attention particulière aux animaux en préparation au vêlage. La gestion de l'alimentation et de l'engraissement de ces vaches constitue un point clés de maîtrise de la période de transition.

Le type de ration pendant la période de tarissement peut aussi être un indicateur prédictif de cétose subclinique. Les vaches nourries avec des rations à énergie contrôlée pendant le tarissement ont un risque moindre de cétose par rapport à celles ayant reçu des rations riches en énergie. L'apport de fibres est aussi important et contribue à l'observation de dosages de BHB et d'AGNE plus faible en début de lactation (Mann et al., 2015 ; Selim et al., 2015). La distribution d'une alimentation à volonté constitue aussi un facteur de risque. Selim et al. (2015) observent une diminution de la sensibilité à l'insuline qui pourrait expliquer cette augmentation du risque de cétose lors d'alimentation à volonté.

D'autre part, une quantité de matière sèche ingérée inférieure à 12kg par vache et par jour multiplie par 5,7 le risque de cétose en début de lactation (Osborne 2003). Le niveau d'ingestion est donc aussi un facteur important qui justifie de prêter attention au logement et à la bonne santé des vaches tarées.

#### 5.4. Longueurs de la lactation précédente et de la période sèche :

Un allongement de la durée de la lactation précédente ou de la période de tarissement augmente le risque de dosage élevé de BHB en début de lactation (Viña et al., 2017 ; Vanholder et al., 2015). En effet, lorsque la durée de la lactation ou celle du tarissement augmentent, les vaches restent plus longtemps dans une situation de bilan énergétique positif. Rollin et al. (2010) ont observé qu'une période sèche supérieure à 70 jours multiplie par 2 le risque de cétose subclinique. Cependant, ces allongements de la période de lactation ou de tarissement dépendent de l'intervalle entre le vêlage et l'insémination fécondante et la cétose subclinique a des effets délétères sur la reproduction. Il est donc difficile de savoir si c'est un contexte de cétozes subcliniques qui entraîne un allongement de ces périodes par un retard de mise à la reproduction et de l'infécondité ou si à l'inverse c'est un allongement volontaire de ces périodes peut être à l'origine d'un risque accru de cétose.

#### 5.5. Niveau de production laitière :

Une augmentation du risque de cétose avec l'élévation du niveau de production laitière est observée pour la race prim holstein (Vanholder et al., 2015; Stengårde et al., 2012). Une vache prim holstein ayant une production moyenne de 35kg de lait par jour a 30% plus de chance de présenter une hypercétonémie qu'une vache produisant 25kg (Saillard et Quemere, 2013). Ce rendement laitier initial est un bon indicateur du comportement de l'animal en situation de déficit énergétique car il est associé avec l'augmentation des BHB et des AGNE sanguins et la diminution de production laitière (Bjerre-Harpøth et al., 2012).

De même, Koeck et al. (2014), montrent qu'un fort potentiel génétique de production laitière (sans prendre en compte la production réelle) est associé avec de fortes concentrations sériques de BHB en début de lactation.

#### 5.6. Conditions de vêlage et sexe du veau

Les vaches ayant vécu une césarienne ou un vêlage dystocique ont 2.5 fois plus de chance d'être en état de cétose subclinique entre 3 et 5 jours de lactation mais aucune différence significative n'a été observé pour les cétozes entre 5 et 16 jpp (Mcart et al., 2013b). Tout se passe comme si la baisse d'appétit suivant un vêlage difficile entraînait un accroissement passager du déficit énergétique dont la vache se remet assez rapidement. Dans cette même étude, la naissance d'un veau mâle augmente significativement le risque de cétose dans les 16 premiers jours de lactation. Ces résultats pourraient s'expliquer par une demande énergétique supérieure en fin de gestation du fait du poids supérieur des veaux mâles à la

naissance. Cependant Berge et Vertenten (2014) n'observent pas d'influence des gestations gémellaires sur le risque de cétose alors qu'elles demandent plus d'énergie en fin de gestation et présentent un risque dystocique aggravé. S'il n'existe pas assez d'études sur le sujet pour trancher clairement, un effet délétère des dystocies et des portées lourdes reste envisageable.

#### 5.7. Effet de la race :

La race prim holstein est plus sujette à l'hypercétonémie que la montbéliarde elle-même présentant plus de cas que la race normande. Pour les races tarentaise et abondance, la prévalence de la cétose est deux fois moins élevées que pour les races précédentes : autour de 10% contre plus de 20% (Alves de Oliveira et al., 2014 ; Saillard et Quemere 2013). Il n'est pas étonnant de voir que cette hiérarchie correspond à celle du rendement laitier. En effet une production laitière plus importante prédispose à un risque de déficit énergétique plus important si la ration et/ou l'ingestion ne sont pas au niveau.

#### 5.8. Héritabilité :

Génétiquement, la cétose est plus ou moins corrélée à d'autres troubles de la santé : fortement avec les déplacements de caillette (0,45) et les kystes ovariens (0,42) ; modérément avec les boiteries (0,19) et les métrites (0,17) (Zwald et al., 2004). Koeck et al.(2014) ont estimé l'héritabilité du caractère « dosage de BHB sérique en début de lactation » à 0,14-0,29 et observent une relation positive avec le TB, le TP et le rendement laitier. Ainsi, même si cette faible héritabilité est suffisamment élevée selon eux pour envisager une sélection génétique, une sélection sur le critère « faible dosage de BHB » aurait un effet délétère sur les performances. Cependant, la revue bibliographique d'Ingvarsen et al. (2003) indique que la relation génétique entre production laitière et cétose est inconstante selon les études.

La sensibilité à la cétose ne semble donc un caractère isolé génétiquement et une sélection globale sur la santé des animaux semble possible même si un impact sur les paramètres zootechniques peut être attendu.

#### 5.9. Variations selon la région et la saison :

Les conditions d'élevages (alimentation, bâtiment, climat, type de production...) sont des éléments importants pour la physiologie de la vache laitière. En général adaptées à leur territoire, elles varient donc en fonction des régions. Berge et Vertenten (2014) observent ainsi que le risque de cétose subclinique est plus bas en Italie et au Royaume-Uni qu'en France, en Allemagne et aux Pays-Bas. Suthar et al (2013) trouvent au contraire une prévalence plus forte en Italie par rapport à 10 autres pays européen. Le Tableau 1 illustre ces contradictions en indiquant des prévalences qui semblent varier de manière peu cohérente en fonction des régions étudiées, Ainsi la région d'élevage en elle-même ne semble pas être un paramètre pertinent du risque de cétose : il convient de s'attacher aux caractéristiques précises des élevages une à une.

La cétose est associée à des troupeaux de grande taille (Berge et Vertenten, 2014 ; Stengärde et al., 2012). Aucun lien entre taille du troupeau et rendement laitier n'a été montré dans ces études, mais une association entre une densité importante d'animaux et un risque accru de cétose a été observé dans une étude de Kaufman et al. (2016).

L'alimentation est souvent en lien avec la saisonnalité. La prévalence de la cétose est plus faible d'octobre à décembre (Vanholder et al., 2015) et plus élevée d'avril à juin (Berge et Vertenten, 2014 ; Saillard et Quemere, 2013, Suthar et al., 2013). Les explications possibles proposées par les auteurs sont une potentielle sécheresse des fourrages en été, une diminution de l'appétit due à la chaleur et une éventuelle volonté des éleveurs d'économiser les concentrés à la belle saison lorsque les vaches sont dehors. Ces résultats divergent par rapport à d'autres études plus anciennes qui avaient relevé la période hivernale en bâtiment comme période aux plus forts niveaux de cétose (Andersson et Emanuelson, 1985 ; Gröhn et al., 1989). La ration des animaux était sans doute de meilleure qualité à la pâture au printemps comparée à celle de l'hiver à cette époque.

L'effet de la saison est aussi probablement dépendant de facteurs géographiques comme la température, la qualité des fourrages ou l'accès à la pâture (Duffield, 2000).

## **2. Effets cliniques et zootechniques**

Les cétozes de type I ou II peuvent ne provoquer aucun signe clinique mais elles ont dans tous les cas des répercussions zootechniques importantes : une chute de production laitière, difficultés de mise à la reproduction et augmentation (parfois grandement) du risque de développer des troubles du post-partum. Les formes subcliniques sont bien plus fréquentes que les formes cliniques de cétose mais ne sont souvent pas prises en charges du fait de l'absence de signes visibles. Leurs répercussions économiques n'en sont que plus importantes (Geishauser et al., 2001). Cette partie expose les pathologies favorisées par la cétose et le tableau 3 résume les différents Odds ratio induits par la cétose subclinique. C'est-à-dire les risques relatifs de développer une maladie après avoir subi une cétose subclinique par rapport au risque de la développer sans avoir subi un épisode de cétose subclinique.

### **2.1 Impacts sur les incidences des maladies du post-partum :**

#### ***2.1.1 Augmentation du risque de cétose clinique :***

Les animaux qui débutent leur lactation avec une cétose subclinique ont 4,5 à 1477 fois plus de chance de développer une forme clinique par la suite (Berge et Vertenten 2014 ; Suthar et al., 2013 ; Seifi et al., 2011 ; Duffield et al., 2009). Ces Odds ratio sont très élevés car l'évolution de l'hypercétonémie est la plupart du temps progressive et la forme clinique n'est que la suite logique d'une cétose subclinique non prise en charge qui dépasse les capacités de la vache. La limite entre cétose subclinique sévère et véritable forme clinique n'est pas toujours facile à

évaluer. Lors de cétose clinique, les signes d'appel sont généralement : une baisse de l'appétit, une chute de production laitière et un amaigrissement (qui peut parfois être rapide). A l'examen clinique, les fréquences cardiaque et respiratoire sont en général normales, tout comme la température rectale. Une diminution de la motricité du réticulo-rumen qui conduit à une légère stase digestive donnant alors des bouses dures, foncées et recouvertes de mucus peut parfois être observée. Une odeur de « pomme verte » liée à l'acétone libérée par les poumons peut parfois être détectée dans l'haleine de l'animal. Dans de rares cas (environ 10% des cétozes cliniques), des signes nerveux, inconstants et épisodiques, peuvent apparaître. Ils vont du simple pica à l'état comateux et peuvent être en « hyper » (hypermétrie, ataxie, agressivité, convulsions...) ou en « hypo » (abattement voire état comateux). L'hypocalcémie, l'hypomagnésémie et la listériose peuvent être intégrées au diagnostic différentiel mais les circonstances d'apparition orientent généralement fortement le diagnostic. Il est essentiel de déterminer si la cétose est primaire ou secondaire à une autre pathologie du péri-partum qui le cas échéant devra être traitée.

Lors de cétose subclinique, la diminution de l'appétit et l'amaigrissement sont très difficiles à observer. Le signe d'appel est en général une chute de production laitière et une modification des taux utiles du lait (augmentation du TB). Ces modifications doivent être des indices qui amènent à évaluer le niveau de cétose subclinique dans un élevage par des tests biochimiques (Aubadie-Ladrix, 2011 ; Meurant, 2004).

### *2.2.2 Augmentation du risque de déplacements de caillettes :*

La cétose induit une chute de l'appétit et entraîne ainsi un amoindrissement du volume ruminal susceptible de favoriser les déplacements de caillette. De même, un déplacement de l'abomasum peut entraîner une baisse d'appétit qui induira une cétose. Déterminer si l'hypercétonémie est secondaire ou primaire est donc difficile. En tout cas, ces deux pathologies sont fortement associées avec un Odds ratio médian de 6 malgré de fortes variabilités selon les études (Tableau 3). Les déplacements de caillettes sont peu fréquents (2-4%) mais ont un coût élevé (235-295€) ; ainsi il est difficile d'évaluer l'impact économique de la cétose subclinique par rapport à son impact sur cette pathologie (Raboisson et al., 2015). Ces déplacements de caillettes sont une des composantes les plus importantes (et des plus variables) du coût total de la cétose subclinique, ils représenteraient 20% à 25% de celui-ci (Raboisson et al., 2015 ; McArt et al., 2015).

Le risque de déplacement de caillette augmente d'autant plus que la valeur des BHB augmente (Geishauser et al., 1997). Certains auteurs proposent un seuil pour anticiper cette pathologie : Suthar et al. (2013) et Duffield et al. (2009) fixent ce seuil à 1,7mmol/L ou 1,8mmol/L. Seifi et al.(2014) estiment qu'un seuil 1,0mmol/L dans la première semaine suivant le part possède une sensibilité et une spécificité optimales (91% et 71%, respectivement).

### *2.2.3 Augmentation du risque métrites :*

L'augmentation du risque de métrites à la suite d'une cétose subclinique est relatée dans de nombreuses études. Contrairement à d'autres maladies du post-partum, les Odds ratio et risques relatifs sont plutôt concordants avec une légère variation de 1,5 à 3,3 (Tableau 3) et les résultats de la méta-analyse de Raboisson et al. (2014) sont très homogènes. Le lien entre cétose subclinique et métrite est donc assez clair. Comme précédemment, il est difficile de déterminer la cause primaire et de trancher entre métrite secondaire à une cétose ou cétose secondaire à une métrite. La prévalence des métrites paraît faible (4,8% selon Berge et Vertenten, 2014 et 8% dans le modèle de Raboisson et al., 2015) mais ses impacts sur la santé de la vache et sur la reproduction entraînent un coût assez élevé (105€/animal), cette maladie représente ainsi 6% du coût total de la cétose subclinique (Raboisson et al., 2015).

### *2.2.4 Augmentation du risque de rétention placentaire :*

Comme dans le cas des métrites, l'association entre hypercétonémie et rétention placentaire est décrite par toutes les études avec des Odds ratio variant de 1,5 à 4,2 (Tableau 3) et les résultats de la méta-analyse de Raboisson et al. (2014) sont très homogènes. Cette association n'est donc pas l'objet de controverse. Cependant, la rétention placentaire apparaît très tôt après le vêlage et il est probable que la cétose observée soit secondaire à la baisse d'ingestion induite. En étudiant le risque de développer une hypercétonémie sachant que l'animal a rétrospectivement subi une rétention placentaire, Berge et Vertenten (2014) calculent un Odds ratio de 1,6.

### *2.2.5 Augmentation du risque de réforme/mort précoce :*

La cétose subclinique est un facteur de risque important pour de nombreuses maladies du peri-partum et pour la dégradation de paramètres zootechniques. Il est ainsi logique d'observer une augmentation du risque global de réforme/mortalité même s'il est difficile de déterminer vraiment quelles en sont les causes (Viña et al., 2017). Les Odds ratio varient de 1,8 à 6,3 (Tableau 3). Le Hazard Ratio de l'étude de Viña et al. (2017) représente la diminution de l'intervalle vêlage-réforme en prenant en compte toute la lactation alors que les autres études considèrent comme réforme précoce les retraits du troupeau dans les 30 ou 60 jours après vêlage. Ces ratios varient en fonction de la méthode de détection, du seuil discriminant et de la période de test. Roberts et al. (2012) obtiennent des seuils optimaux de sensibilité et spécificité pour prédire une réforme précoce différents dans la semaine précédent le part, celle le suivant ou la deuxième post-partum (Tableau 3). De plus, ils obtiennent des résultats significatifs sur le risque de réforme en testant avant le vêlage ce qui est intéressant pour essayer de prévenir l'hypercétonémie ou ses complications. Il semblerait que l'augmentation du risque augmente linéairement avec les dosages de BHB. McArt et al. (2013a) observe que ce risque est multiplié par 1,4 pour chaque 0,1mmol/L de BHB au premier test positif post-partum. Finalement malgré l'hétérogénéité des résultats, l'hypercétonémie est un facteur de risque significatif sur les réformes précoces (Raboisson et al., 2014).

### *2.2.6 Lien avec les fièvres de lait :*

Tout comme la cétose, les fièvres de lait augmentent le risque de réforme et certains auteurs supposent ainsi qu'elles ont sans doute un impact sur d'autres maladies du péri-partum (Seifi et al., 2011). Un épisode d'hypocalcémie peut augmenter le risque de cétose subclinique selon l'étude de Berge et Vertenten (2014), et inversement, un déficit énergétique révélé par un fort dosage d'AGNE au vêlage semble favoriser les fièvres vitulaires selon Melendez et al. (2009). Toutefois, la plupart des études ne retrouvent pas de corrélation entre cétose subclinique et fièvre de lait.

### *2.2.7 Impact sur les mammites :*

L'augmentation du risque de mammites est rapportée dans plusieurs études avec des Odds ratios allant de 1,6 à 2,2 (Tableau 3). Cette association n'est pourtant pas statistiquement significative dans plusieurs études. Un doublement des comptages cellulaires du lait est rapporté avec un Odds ratio de 1,4. Ces valeurs relèvent sur un faible nombre d'études avec des définitions variables des mammites (critères cliniques ou comptages cellulaires). S'il est fort probable qu'une corrélation existe, entre autre du fait de la baisse d'immunité entraînée au niveau de la mamelle (Suriyasathaporn et al., 2000). elle est difficile à mettre en évidence face aux nombreux autres facteurs de risque des mammites. Parmi ces autres facteurs, les facteurs environnementaux et l'hygiène de traite ont sans doute actuellement plus de poids que la cétose subclinique.

### *2.2.8 Augmentation du risque de boiteries :*

L'augmentation du risque de boiteries est rapportée avec des Odds ratio allant de 1,7 à 2 (Tableau 3) et qui sont plus élevés lorsque les valeurs de BHB sanguins en début de lactation sont plus fortes. Cependant ces résultats manquent de précision du fait du faible nombre d'études (Raboisson et al., 2014). De plus, les boiteries sont associées de manière complexes à plusieurs autres facteurs. Un seuil de détection à 1.1mmol/L de BHB sanguin dans les 15 jours post-partum apparaît comme le seuil optimal avec une sensibilité de 39.1% et une spécificité de 75.4%. Le dosage des BHB n'est donc pas un indicateur très performant pour la prédiction des boiteries mais reste intéressant dans le contexte multifactoriel de cette pathologie. Réciproquement, la survenue d'une boiterie durant la période de transition altère le temps et la qualité du repos des vaches, diminue le temps passé à l'auge et favorise les cétoses subcliniques secondaires (Berge et Vertenten, 2014).

## 2.2 Effets sur la production laitière

### *2.2.1 Chute de production :*

La quantité de lait produite dépend de la quantité de lactose excrété par la mamelle. Il est donc logique qu'en cas de déficit en glucose (précurseur nécessaire du lactose) une chute de production laitière soit observée. De même, lors d'une cétose de type II, la stéatose diminue la capacité hépatique de néoglucogénèse, principale voie de synthèse du glucose chez les ruminants qui absorbent très peu de glucose alimentaire. Cette diminution de la production laitière est en général le premier (voire le seul) signe d'appel. Elle varie selon les études et les seuils d'hypercétonémie utilisés de 1,7kg à 3,7kg de lait par jour (Tableau 3) pendant les trente à soixante jours qui suivent l'épisode d'hypercétonémie. Cette chute serait encore plus importante chez les primipares (4,2kg de lait/jour) (Gantner et al., 2016). Ramenée à une lactation standard de 305j, les pertes vont de 89 à 112kg de lait. La prise en compte des pertes de production induites par les autres maladies du péripartum favorisées par la cétose permet d'évaluer globalement la perte engendrée à 251kg (Raboisson et al., 2014). Plus les concentrations en BHB sont élevées et plus ces pertes laitières sont importantes : l'utilisation d'un seuil de 1,4 mmol/L à la place de 1,2 mmol/L conduit à des pertes de 157kg contre 126,5kg par lactation standard (Duffield et al., 2009). Cette chute est une des conséquences les plus importantes de la cétose subclinique puisqu'elle représente environ 11% du coût total (Raboisson et al., 2015 ; McArt et al., 2015).

Ces pertes doivent être calculées à partir du potentiel laitier de l'animal. En effet, une étude de Dettleux et al.(1994) a observé que des vaches cétosiques produisaient 141kg de plus que des vaches saines sur lactation standard malgré une dépression de leur courbe de lactation au moment du pic. De même, McArt et al. (2013a) remarquent que malgré une perte laitière au premier contrôle laitier, les animaux ayant subi un épisode de cétose subclinique durant les deux premières semaines de lactation ont un rendement laitier équivalent voire supérieur sur l'ensemble des quatre premiers contrôles laitiers. Ainsi l'effet délétère sur la production laitière d'une cétose en tout début de lactation s'estomperait au fil de la lactation et cet effet serait encore plus marqué chez les primipares (Chapinal et al., 2012a). Ces observations surprenantes s'expliquent par la plus grande susceptibilité des vaches à haut potentiel laitier de développer une cétose subclinique. Les animaux en cétose subclinique ne sont donc pas à chercher parmi ceux qui produisent peu mais parmi ceux qui n'expriment pas leur potentiel laitier.

### *2.2.2 Effets sur les comptages cellulaires du lait :*

Lors d'un déficit énergétique, une diminution de l'immunité serait observée accompagnée d'un état inflammatoire de la mamelle avec une augmentation des comptages de cellules somatiques du lait (CCS). Cependant peu d'études ont étudié ce phénomène. Van Starten et al. (2009) observent une incidence significative d'une cétose subclinique ou d'une perte de poids d'environ 15% en début de lactation sur les CCS mais avec des différences importantes de CCS entre animaux de parités

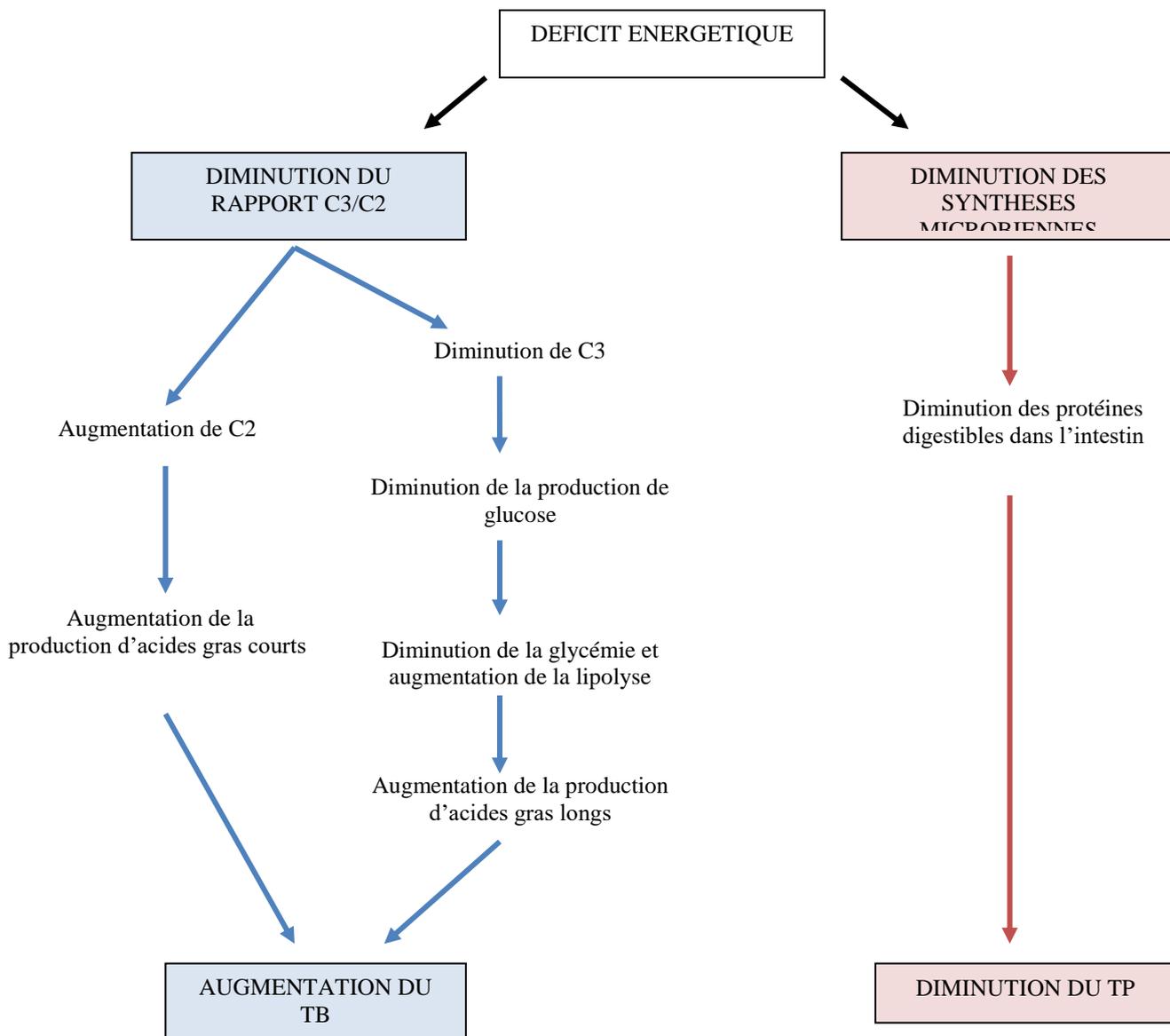
différentes (notamment avec les primipares) et deux seuils de CCS  $\geq 250\ 000$  cellules/mL et  $\geq 400\ 000$  cellules/mL. Saillard et Quemere (2013) observent que le pourcentage de vaches  $\geq 300\ 000$  cellules/mL augmente significativement et graduellement selon les notes de leur indicateur Cétodéfect© (qui prend en compte des dosages de corps cétoniques dans le lait et des données zootechniques). Ils ne trouvent pas de modèle explicatif satisfaisant, d'autant plus que les élevages ayant un % plus élevé de vaches  $\geq 300\ 000$  cellules ne sont pas les mêmes que ceux ayant un % important de vaches positives à Cétodéfect©. Il semblerait donc que les effets de la conduite de troupeau et les conditions d'élevages n'influent pas simultanément sur le risque de cétose et les CCS. La méta-analyse de Raboisson et al (2014) donne un Odds ratio de 1,4 pour un doublement du comptage cellulaire mais avec un faible degré de précision dû au manque de données, à l'utilisation de différents seuils de CCS et l'utilisation de différents moyens de détection de la cétose dans les études. Globalement, les études sont en faveur d'un effet de la cétose subclinique sur une élévation des CCS mais cet effet est difficilement quantifiable et les données trop peu nombreuses pour être précis sur le sujet.

### *2.2.3 Effets sur les taux utiles du lait :*

La cétose subclinique et plus généralement le déficit énergétique provoque une diminution du taux protéique (TP) et une augmentation du taux butyreux (TB) représentant la matière grasse du lait. Ces mécanismes sont résumés dans la figure 8 et expliqués ci-dessous.

Une ration déficitaire en énergie diminue les synthèses microbiennes du rumen qui sont une des sources principales de protéines pour les ruminants et le déficit en glucose augmente l'utilisation d'acides aminés glucoformateurs pour la néoglucogénèse. Ainsi, la disponibilité protéique pour les synthèses dans la mamelle diminue, ce qui entraîne une baisse du TP.

Dans le rumen, le déficit énergétique diminue la proportion d'acide propionique (C3) produit par rapport à l'acide acétique (C2). Le C2 est utilisé pour la synthèse d'acides gras courts qui pourront être utilisés par la mamelle. Le C3 est le principal précurseur du glucose chez les ruminants, le déficit en C3 entraîne une mobilisation des réserves lipidiques pour la synthèse de glucose. Avec l'augmentation de la lipolyse, le taux d'AGNE circulants augmente. Ces AGNE peuvent être estérifiés en triglycérides (TG) et exportés sous forme de Very Low Density Lipoprotein (VLDL) par le foie (Figure 3). La mamelle capte ces acides gras pour les utiliser dans la synthèse d'acides gras du lait, ce qui entraîne une augmentation du TB.



**Figure 8:** Mécanismes de variation des taux utiles du lait à la suite d'un déficit énergétique (d'après Aubadie-Ladrix, 2011)

Les études sur le sujet n'utilisent pas les dosages de BHB pour quantifier l'effet sur les taux du lait et ne considèrent pas les possibles conséquences sur la qualité et le prix du lait payé à l'éleveur. Elles utilisent ces variations de taux comme simples outils de détection de la cétose subclinique. Les sensibilités et spécificités de ces indicateurs ne permettent pas un diagnostic à l'échelle individuelle. Une analyse par semaine sur un troupeau de 160 vaches (et plusieurs pour des effectifs plus faibles) seraient nécessaires pour avoir assez de précision pour détecter des situations de déficit énergétique (Heuer et al., 2000). Les seuils les plus couramment utilisés sont :  $TP \leq 28$  g/L ;  $TB \leq 41$  ou  $42$  ou  $45$  g/L ;  $TB/TP \leq 1,5$  ou  $1,4$  ou  $1,33$  ;  $TB-TP \geq 10$  g/L. Ces seuils ont été définis pour les vaches Prim Holstein mais peuvent aussi être utilisés chez la Montbéliarde avec un adaptation à  $\leq 29$  g/L pour le TP (Alves de Oliveira et al., 2014). Leur utilisation pour d'autres races est envisageable en utilisant une règle de 3 pour corriger les variations de taux entre races (cf. annexe 2) car la dispersion des données semble équivalente d'après la thèse de Herman

(2012). Ces taux sont donc des indicateurs de situation à risque qui peuvent justifier l'utilisation de méthodes plus précises pour investiguer la cétose subclinique.

### 2.3 Impacts sur l'immunité :

La cétose subclinique a un impact sur les défenses immunitaires. Les corps cétoniques en eux-mêmes diminuent l'activité bactéricide et affectent les membranes des leucocytes réduisant leurs capacités de phagocytose et de chimiotactisme (Cerone et al., 2007 ; Suriyasathaporn et al., 2000). Les AGNE provoquent aussi une diminution de la synthèse d'immunoglobulines M et de l'activité mitotique des monocytes (Lacetera et al., 2002). Cette diminution de l'immunité est en lien direct avec une plus grande prévalence des maladies du post-partum (Suthar et al., 2013) telles que les métrites, les rétentions placentaires voire peut être les mammites.

Plus récemment, il a été montré que les concentrations sanguines de protéines de la phase inflammatoire aigue comme le sérum amyloïde A (SAA) ou l'haptoglobine augmentent chez les vaches en cétose (Abuajamieh et al., 2016). Cette étude compare des vaches sans autres maladies apparentes (métrite, mammite...) sur la base du dosage de BHB en début de lactation afin d'exclure une inflammation liée à d'autres causes. Il apparait alors que l'hypercétonémie et un état inflammatoire aigu sont liés même si l'origine de cette inflammation n'est pas clairement établie. Abuajamieh et al. (2016) ont aussi observé une augmentation des lipopolysaccharides (LPS) sanguins dans la semaine précédant le part et une augmentation des lipopolysaccharide Binding Protein (LBP) uniquement chez ces vaches céto-siques. Les LPS sont des composants de la paroi des bactéries à Gram négatif et induisent une réponse immunitaire lorsqu'ils passent l'épithélium (cf annexe 4). Selon ces auteurs, un « syndrome de l'intestin perméable » pourrait être à l'origine d'un état inflammatoire favorisant l'apparition d'une cétose en début de lactation. Cette hypothèse est étayée par l'accumulation de graisses dans le foie et le phénomène inflammatoire provoqués par les translocations bactériennes (Ilan, 2012). L'augmentation des LBP et la diminution des profondeurs des villosités intestinales démontrées lors de restriction alimentaire (Stoakes et al., 2015) constituent également des arguments en faveur de cette hypothèse en supposant que les effets de la diminution de l'ingestion avant le vêlage soient ceux d'une restriction. Cette hypothèse de « syndrome de l'intestin perméable » comme origine possible de la cétose en début de lactation nécessite toutefois plus d'études pour être confirmée.

### 2.4 Dégradation de la reproduction :

Outre les effets sur les métrites et les rétentions placentaires qui affectent la reproduction, plusieurs études ont étudié les effets directs de la cétose subclinique sur les paramètres de reproduction tels que la reprise de la cyclicité, les intervalles entre le vêlage et la première insémination (IVIA 1), le vêlage et la fécondation (IVIAf) ou le pourcentage de réussite à la première insémination (%IA1). Les conclusions sur les liens entre cétose subclinique et reproduction sont difficiles à mettre en évidence du fait du faible nombre d'études épidémiologiques et de leur

hétérogénéité (Abdelli et al., 2017 ; Raboisson et al., 2014). En effet, les relations avec la reproduction sont complexes et peuvent dépendre de nombreux facteurs comme notamment la conduite d'élevage. La mise à la reproduction est un reflet de la reprise de la cyclicité des vaches mais aussi de la période d'attente volontaire de l'éleveur et de sa capacité à détecter les chaleurs. Malgré tout, un allongement de l'IVIA1 de 8 à 10 jours est rapporté en cas de cétose subclinique (Tableau 3). Une diminution de 20% à 35% du taux de réussite à la première insémination est observée à la suite d'une hypercétonémie. Cette diminution peut aller jusqu'à 50% si la vache présente des dosages élevés de BHB durant la première et la deuxième semaine post-partum (Walsh et al., 2007) et les animaux n'ayant pas subi de cétose ont 4,3 fois plus de chance de réussite selon Rutherford et al. (2016). La détérioration des deux paramètres précédents (IVIA1 et %RIA1) s'accompagne inévitablement d'un allongement de l'IVIAf d'environ 15 jours (Tableau 3). Le nombre d'inséminations nécessaires augmente aussi pour les cétosiques passant de 2 à 2,8 en moyenne (Rutherford et al., 2016). La détection des chaleurs peut aussi être rendue plus difficile par la cétose subclinique qui peut diminuer l'activité mesurée avec un collier podomètre lors du premier œstrus (Rutherford et al., 2016).

Les effets de la cétose sur la reproduction sont différés dans le temps. Walsh et al. (2007) observent des effets sur les performances de reproduction si les épisodes d'hypercétonémie ont lieu dans les 2 semaines suivant le vêlage alors que des dosages élevés en BHB dans les 3 à 9 semaines post-partum n'entraînent pas de détérioration significative de la reproduction. Ils supposent que le déficit énergétique en début de lactation provoquerait une diminution de la fréquence de pulsation de GnRH ce qui retarderait la reprise de cyclicité. Dans leur méta-analyse, Abdelli et al. (2017) n'observent pas de différence significative dans le temps de reprise d'activité ovarienne mais supposent que le manque d'études empêche d'être significatif. Ces effets différés sur la reproduction s'atténuent avec l'avancée de la lactation et la probabilité d'être gravide est la même pour les animaux sains ou ayant subi une cétose à partir de 160 jours de lactation (Walsh et al., 2007).

La gravité des effets sur la reproduction évolue linéairement avec les valeurs de BHB sanguins avec une diminution de 3% de réussite à la première insémination tous les 0,1 mmol/L au cours des 2 semaines suivant le part (Walsh et al., 2007).

Ces impacts sur la reproduction peuvent être aggravés lorsque la prévalence de cétose subclinique est très élevée ( $\geq 40\%$ ) car la détérioration de la reprise de la reproduction peut diminuer la taille du groupe sexuellement actif et ainsi atténuer l'expression des chaleurs (Sveberg et al., 2013).

La complexité des liens entre reproduction et cétose subclinique est illustrée dans les études de Chapinal et al. (2012a et 2012b). Un dosage des AGNE interprété à l'aide d'un seuil individuel ne permet pas mettre en évidence une différence significative sur le %IA1 (Chapinal et al., 2012a) alors qu'un seuil défini au niveau du troupeau permet de faire apparaître des différences : Si plus de 30% des animaux ont un dosage d'AGNE  $\geq 1.0$  mEq/L durant la première semaine post-partum alors le %IA1 diminue avec un Odds ratio de 0,6. Ils obtiennent des résultats similaires en utilisant un seuil de 50% des animaux avec un dosage d'AGNE  $\geq 0.5$  mEq/L durant la semaine précédent le part en considérant uniquement les multipares (Chapinal et al., 2012a). Selon ces auteurs, les dosages d'AGNE sont

plus sensibles que ceux de BHB en ce qui concerne les répercussions sur la reproduction.

Paradoxalement, l'étude de Fourrichon et al. (2000) indique que la cétose clinique aurait moins de répercussion sur la reproduction que la cétose subclinique (+2,5 jours sur IVIA1, -3,8% sur TRIA1, +5,9 jours sur IVIAf). Selon ces auteurs, la forme clinique amènerait à la mise en place d'un traitement qui aiderait probablement à ne pas détériorer la reproduction alors que les formes subcliniques ne sont pas forcément traitées. Cependant, les impacts de la cétose clinique sur la reproduction sont très variables dans les études utilisées pour cette analyse.

## 2.5 Tableau récapitulatif :

**Tableau 3:** Tableau récapitulatifs non exhaustifs des études évaluant les conséquences cliniques et zootechniques de la cétose subclinique

	Odds ratio et risques relatifs d'études uniques : médiane (min-max)	Nombre d'études	Références	Méta-analyse de Raboisson et al. (2014)	Méta-analyse d'Abdeli et al. (2017)
<b>Cétoses cliniques</b>	<b>8,5</b> (1.6-14,7)	5	Berge et Vertenten, 2014 Suthar et al., 2013 Seifi et al., 2011 Ospina et al., 2010c Duffield et al., 2009	<b>5,4</b>	
<b>Déplacements de caillette</b>	<b>6</b> (2-9,5)	10	Berge et Vertenten, 2014 Suthar et al., 2013 McArt et al., 2012b Seifi et al., 2011 Chapinal et al., 2011 Ospina et al., 2010b et 2010c Duffield et al., 2009 Leblanc et al., 2005 Geishauser et al., 1997	<b>3,3</b>	
<b>Métrites</b>	<b>1,7</b> (1,5-3,3)	4	Berge et Vertenten, 2014 Suthar et al., 2013 Chapinal et al., 2011 Duffield et al., 2009	<b>1,7</b>	<b>1.9</b>
<b>Rétentions placentaire</b>	<b>3,2</b> (1,8-4,2)	2	Saillard et Quemere, 2016 Chapinal et al., 2011	<b>1,7</b>	<b>1.5</b>
<b>Réforme / mort précoce</b>	<b>3,6</b> (1.8-6.3)	5	Viña et al., 2017 Roberts et al., 2012 McArt et al., 2012b Seifi et al., 2011 Ospina et al., 2010b et 2010c	<b>1,9</b>	
<b>Fièvres de lait</b>	<b>3,1</b>	1	Melendez et al., 2009	<b>Pas significatif</b>	
<b>Mammites</b>	<b>Pas de corrélation</b> (Pas de corrélation -1,9)	3	Berge et Vertenten, 2014 Suthar et al., 2013 Duffield et al., 2009	<b>1,6</b>	
<b>Boiteries</b>	<b>1,75</b> (1.7-1,8)	2	Berge et Vertenten, 2014 Suthar et al., 2013	<b>2</b>	
<b>Pertes de production laitière</b>	<b>144 Kg</b> sur lactation 305 jours (44,3-393)	8	Viña et al., 2017 Saillard et Quemere, 2016 Gantner et al., 2016 McArt et al., 2012b Chapinal et al., 2011 Ospina et al., 2010b Duffield et al., 2009 Dettleux et al., 1994	<b>251 kg</b> sur lactation 305 jours	
<b>Augmentation de l'IVIA1</b>	<b>9 jours</b> (8-10)	3	Rutherford et al., 2016 Walsh et al., 2007 Fourrichon et al., 2000	<b>8 jours</b>	
<b>% de réussite en moins en IA1</b>	<b>23%</b> (20-35)	3	Rutherford et al., 2016 Walsh et al., 2007 Fourrichon et al., 2000		<b>38%</b>
<b>Augmentation de l'IVIAf</b>	<b>14 jours</b> (13-16)	3	Rutherford et al., 2016 Walsh et al., 2007 Fourrichon et al., 2000	<b>16 jours</b>	<b>23% plus long</b>

Lorsque plusieurs seuils de cétose étaient utilisés, les valeurs obtenues avec BHB≥1.2mmol/L étaient retenues

Les Odds ratio présentés dans ce tableau sont assujettis à une certaine valeur seuil discriminant un animal cétosique d'un sain. Ainsi la plupart des études utilisant plusieurs seuils voient les valeurs des risques et ratios augmenter avec la valeur du seuil (Suthar et al., 2013 ; Seifi et al., 2011 ; Duffield et al., 2009 ; Leblanc et al., 2005 ; Geishauser et al. 1997). De plus, ces relations entre cétose subclinique et risques de maladies sont plutôt linéaires que dépendantes d'un effet seuil (McArt et al., 2012b). Cette augmentation linéaire des Odds ratio en fonction de la valeur du dosage de BHB semble aussi vraie avec les dosages d'AGNE (Melendez et al., 2009). Les variations dans les valeurs du tableau 3 peuvent s'expliquer par les variations dans les seuils, les moyens et les protocoles de détection qui varient selon les études. Les ratios utilisés ne sont pas tous de même nature. Mais dans leur méta-analyse, Raboisson et al. (2014) trouvent que les différences entre Risques Relatifs et Odds Ratios sont finalement assez faibles, probablement car les prévalences de ces maladies sont faibles. Ce critère est vrai pour les déplacements de caillottes, les cétooses cliniques, les réformes précoces, les métrites et les rétentions placentaires.

Malgré tout, ces résultats sont assez significatifs pour les associations avec la cétose clinique, les déplacements de caillotte, les réformes précoces, les métrites et les rétentions placentaires. Il existe finalement peu d'études sur les associations avec les boiteries, les mammites et l'augmentation du taux cellulaire. Les résultats sont inconstants pour la reproduction et les pertes laitières qui nécessitent plus d'études (Raboisson et al., 2014).

## D- PREVENTION ET TRAITEMENTS

### 1. Mesures préventives de gestion de l'alimentation en pré-partum

La ration des dernières semaines précédant le vêlage influe grandement sur la transition entre le tarissement et le début de la lactation. L'enjeu de cette période pré-partum est de préparer le métabolisme de la vache laitière à un état de déficit énergétique.

#### 1.1 Les apports énergétiques :

L'évaluation des NEC en fin de lactation permet d'identifier les vaches à risque. C'est-à-dire celles qui sont trop grasses ( $NEC \geq 3,75$ ) ou trop maigres ( $NEC \leq 3$ ). L'objectif étant une NEC de 3,5 au début du tarissement et tout au long de celui-ci jusqu'au vêlage. L'évolution génétique des vaches conduit à descendre cet objectif à 3 (Enjalbert, 2017a).

La ration des vaches taries est souvent négligée pour des raisons d'organisation ou de manque de temps (Enjalbert 2017a) et l'utilisation de la ration pour les vaches en lactation amène à une suralimentation. Les excès ne seront pas ou peu observables par le suivi de l'évolution des NEC : à titre d'exemple, une ration couvrant 160% des besoins énergétiques donnée pendant 60 jours entraîne une augmentation de NEC de 0,2 point (Douglas et al., 2006). En effet, une suralimentation conduit avant tout à un dépôt de graisses viscérales non évalué par la NEC. La mobilisation de ces graisses viscérales libère des AGNE directement dans la veine porte et donc au foie contrairement aux autres tissus adipeux. Ces graisses viscérales sont aussi à l'origine d'une sécrétion importante de leptine qui pénalise l'ingestion et peut être cause de résistance à l'insuline. Les risques de stéatose et de cétose sont ainsi plus élevés (Ji et al., 2014). En pratique, les animaux suralimentés présentent une chute d'ingestion plus importante avant le vêlage, une reprise d'appétit plus lente et des marqueurs de déficit énergétique plus élevés en début de lactation. Ces effets néfastes d'une suralimentation sont valables pour un excès alimentaire sur une période sèche normale de 2 mois (Douglas et al., 2006) et même pour une durée de 5 semaines (Janovick et al., 2011).

Pour les vaches qui arrivent trop grasses au tarissement, il est tentant de les sous-alimenter. Cependant, les études épidémiologiques montrent que la NEC en début de tarissement est un facteur prédictif fort du « syndrome de la vache grasse » indépendamment de l'alimentation donnée durant la période sèche. De plus, Roche et al. (2017) ont observé une détérioration du bilan énergétique post-partum des vaches nourries avec une ration couvrant 65% des besoins énergétiques et Sheehy et al. (2017) ont observé la même chose sur des vaches ayant maigri avant le vêlage indépendamment de leur alimentation. L'amaigrissement a donc des effets délétères sur ces animaux même si la capacité d'ingestion en fin de gestation diminue d'autant plus que le score corporel soit élevé (Hayirli et al., 2002). Ainsi, il va falloir aussi faire attention à ce que l'ingestion de ces vaches trop grasses ne chute pas en fin de période sèche. Selon Robinson (1999), ces animaux devraient soit être réformés soit alimentés pour maintenir leur NEC en sachant qu'ils seront à risque de troubles en début de lactation.

Voir des vaches trop maigres au tarissement est plus rare car elles ont normalement un balance énergétique positive en fin de lactation (Figure 2). Roche et al. (2017) observent qu'en jouant sur la quantité d'herbe allouée à des vaches arrivant un peu trop maigres au tarissement en système de pâturage, celles qui n'augmentent pas leur NEC présentent des marqueurs de déficit énergétiques plus élevés en début de lactation que celles ayant repris de l'état pendant la période

sèche. De plus, la suralimentation n'affecte pas la production laitière, elle est donc envisageable et non préjudiciable pour des animaux en état insuffisant au tarissement.

En conclusion Enjalbert (2017a) conseille :

- d'essayer d'obtenir une NEC au tarissement optimale de 3 en jouant sur l'alimentation en fin de lactation
- de ne pas suralimenter les vaches pendant toute la durée de la période sèche (à l'exception des vaches un peu maigres au tarissement pour lesquelles une suralimentation de l'ordre de 120% des besoins est possible en début de période sèche)
- de ne pas sous alimenter les animaux pendant toute la durée de la période sèche

La correction d'un état d'engraissement trop important ou trop faible au moment du tarissement est très difficile voire impossible. Bewley et Schultz (2008) recommandent donc de regrouper les vaches selon leur NEC en fin de lactation pour adapter la ration et arriver à l'objectif d'une NEC de 3,25 à 3,5 au tarissement. Cependant cette solution idéale est souvent difficile à mettre en œuvre en pratique.

### 1.2 Les apports protéiques :

Une ration riche en matière azotée permet de réduire l'incidence de la cétose (Ingvarsten et al., 2003). Van Der Drift et al., 2012a ont observé qu'une faible mobilisation protéique autour du part est corrélée avec des concentrations sériques de BHB plus élevées après le vêlage. Ils ont aussi observé que cette mobilisation protéique commence avant le part et dure jusqu'à 4 semaines post-vêlage alors que la mobilisation des graisses ne commence qu'à partir du vêlage. Selon eux, les vaches ayant la plus grande mobilisation protéique avant le part produiraient moins de corps cétoniques lors du déficit énergétique de début de lactation grâce à une plus grande disponibilité d'acides aminés glucoformateurs. Bonnefoy (2016), propose d'utiliser des tourteaux protégés en début de lactation pour augmenter les PDIA de la ration.

### 1.3 En pratique :

L'idéal est de conduire les vaches tarées en 2 lots avec 1 lot en transition alimentaire comprenant les vaches à moins de 3 semaines du vêlage. Le premier lot des vaches fraîchement tarées doit avoir une ration dont la densité est de 0,75 UFL/kg éventuellement 0,80 UFL/kg. La ration de transition alimentaire doit contenir des éléments (fourrages et concentrés) de la ration de lactation. La conduite en deux lots facilite aussi la distribution de complément abaissant le bilan anions-cations de la ration dans le cadre de la prévention de l'hypocalcémie puerpérale. La ration précédant le vêlage doit avoir une densité de 0,85 UFL/kg car l'ingestion diminue alors que les besoins augmentent. Les apports protéiques en fin de gestation peuvent être couverts avec une ration contenant 85 à 90 g de PDI (protéines digestible dans l'intestin) soit environ 14% de MAT (matière azotée totale). Lorsque la conduite des vaches tarées se fait en un lot, il est possible d'utiliser une ration avec une densité de 0,80 UFL/kg. Il faut cependant respecter la transition alimentaire des vaches en fin de lactation avec une complémentation individuelle (ajout progressifs de concentrés de la ration de lactation et de sels anioniques pour abaisser la

Balance Anions Cations). Il est aussi possible de donner la ration de lactation aux vaches tarées en quantité limitée. Une solution simple est alors de diluer celle-ci avec de la paille ou du foin grossier à volonté qui sera de préférence haché pour éviter le tri. Dans ce cas là, il faut tout particulièrement faire attention à l'ingestion et aux phénomènes de compétition à l'auge. L'idéal étant d'avoir un système autobloquant de cornadis que l'on ferme au moment de la distribution de la ration.

(Enjalbert 2017a)

Le contrôle de la quantité de ration ingérée par les vaches tarées est très important :

- en début de période sèche pour éviter une surconsommation
- en fin de gestation pour éviter que la diminution d'ingestion physiologique ne soit trop importante

La compétition à l'auge est minimisée lorsqu'il y a 1 cornadis ou 75cm d'auge par vache. Le confort des vaches nécessite un nombre de logettes correspondant à 105% de l'effectif ou à 10m<sup>2</sup> d'aire paillée par vache. Il ne faut pas non plus négliger les dimensions et qualités des logettes et de l'aire d'exercice. L'abreuvement est aussi un facteur déterminant l'ingestion : 1 bac et 3 abreuvoirs individuels pour 30 vaches sont recommandés.

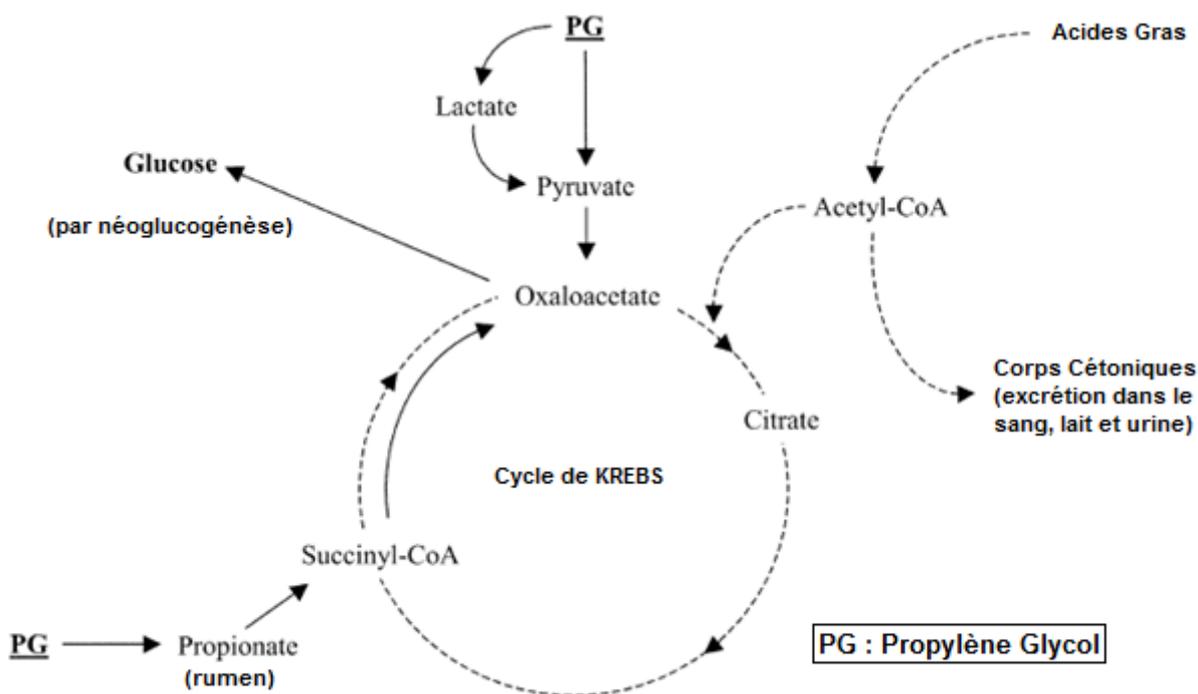
(Bonney 2016)

## **2. Traitements préventifs**

### **2.1 L'apport de propylène glycol par voie orale**

#### *2.1.1 Métabolisme, résolution de la cétose et toxicité (d'après Nielsen et Ingvarsen, 2004)*

Le propylène glycol est un composé utilisé depuis les années 1950 pour compenser un déficit énergétique chez la vache. Il est généralement donné par voie orale par drogage ou mélangé à la ration ou aux concentrés. C'est un composé très digestible (moins de 0,1% de la dose administrée se retrouve dans les fèces) qui est rapidement absorbé. Dans le rumen, le propylène est soit absorbé directement soit fermenté en propionate dans des proportions variant selon les études ; une autre partie passe directement dans l'intestin où il est absorbé. Une fois passé dans la circulation sanguine, le propylène est transformé en pyruvate (directement ou après transformation intermédiaire en lactate) puis en oxaloacétate pour entrer dans le cycle de Krebs. Le propionate produit dans le rumen grâce notamment au propylène entre lui aussi dans le cycle de Krebs. Ce cycle chimique produit de l'énergie et peut permettre la synthèse de glucose via la néoglucogenèse (Figure 9).



**Figure 9:** Métabolisme du propylène glycol d'après Nielsen et Ingvarsten (2004)

En plus de son utilisation directe dans la production de glucose, le propylène induit des modifications dans la flore ruminale. En effet, alors que la quantité totale d'acides gras volatils ne change pas, le rapport acétate/propionate diminue. Le propionate est plutôt utilisé dans la production de glucose alors que l'acétate permet plutôt la production de triglycérides. Le métabolisme de la vache s'oriente alors vers la néoglucogénèse et moins vers l'utilisation d'acides gras. Une augmentation de la concentration en propionate dans le rumen pourrait en théorie induire une acidose ruminale mais celle-ci n'a pas été observée dans les études qui s'y sont intéressées.

A la suite d'administration de propylène glycol, un pic de glucose et d'insuline est observé dans les 30 min. Il est difficile de le quantifier car les concentrations varient rapidement et le temps entre l'administration et le dosage sanguin modifie beaucoup les résultats. A moyen terme, des diminutions des BHB et des AGNE sanguins et des triglycérides dans le foie sont aussi observées. Ces observations sont cohérentes avec le fait que l'insuline diminue la lipolyse. Ces diminutions de concentrations semblent avoir une relation avec la dose de propylène ingéré mais les facteurs principaux sont le stade physiologique et la concentration en AGNE avant traitement. Les vaches sur lesquelles le propylène glycol a les effets les plus importants sont celles en début de lactation et qui ont vêlé grasses.

L'apport systématique de propylène sans évaluation du déficit énergétique semble ne pas avoir d'effets voire diminuer légèrement le rendement laitier pour les vaches en milieu ou fin de lactation. Pour celles en début de lactation, en plus de la résolution des états de cétooses subcliniques, une augmentation du rendement laitier et une diminution du taux butyreux sans effet sur le taux protéique sont observés. La diminution des AGNE circulants peut expliquer la baisse du TB. La diminution du catabolisme des acides aminés glucoformateurs ne semble pas augmenter la quantité d'acides aminés disponibles pour la synthèse de protéines du lait.

Une diminution de la capacité d'ingestion n'a pas été observée à la suite d'administration de propylène mais celle-ci reste possible en raison de la faible palatabilité du produit. Il est donc recommandé de droguer les vaches ou de mélanger le produit aux concentrés.

La toxicité du propylène apparaît en général lors d'administration supérieure aux quantités usuellement données (200-400g / jour / animal). La dose médiane toxique est de 1.5 à 2 kg / jour /animal. De l'hyperventilation, de l'ataxie, de la dépression ou de l'hypersalivation peuvent alors apparaître. Les troubles respiratoires sont potentiellement dus aux effets hémolytiques du propylène glycol et les troubles nerveux à une possible accumulation de lactate. Il faut toutefois être attentif à l'apparition de ces signes surtout dans les premiers jours du traitement car des effets toxiques ont été rapportés pour des doses de 150 g / jour / animal. Cela suggère une variabilité de la sensibilité individuelle importante.

### *2.2.2 Intérêts économiques (McArt et al., 2014)*

Pour évaluer la pertinence économique d'un traitement préventif (plus ou moins sélectif) au propylène glycol, 4 situations ont été analysés en utilisant un modèle informatique.

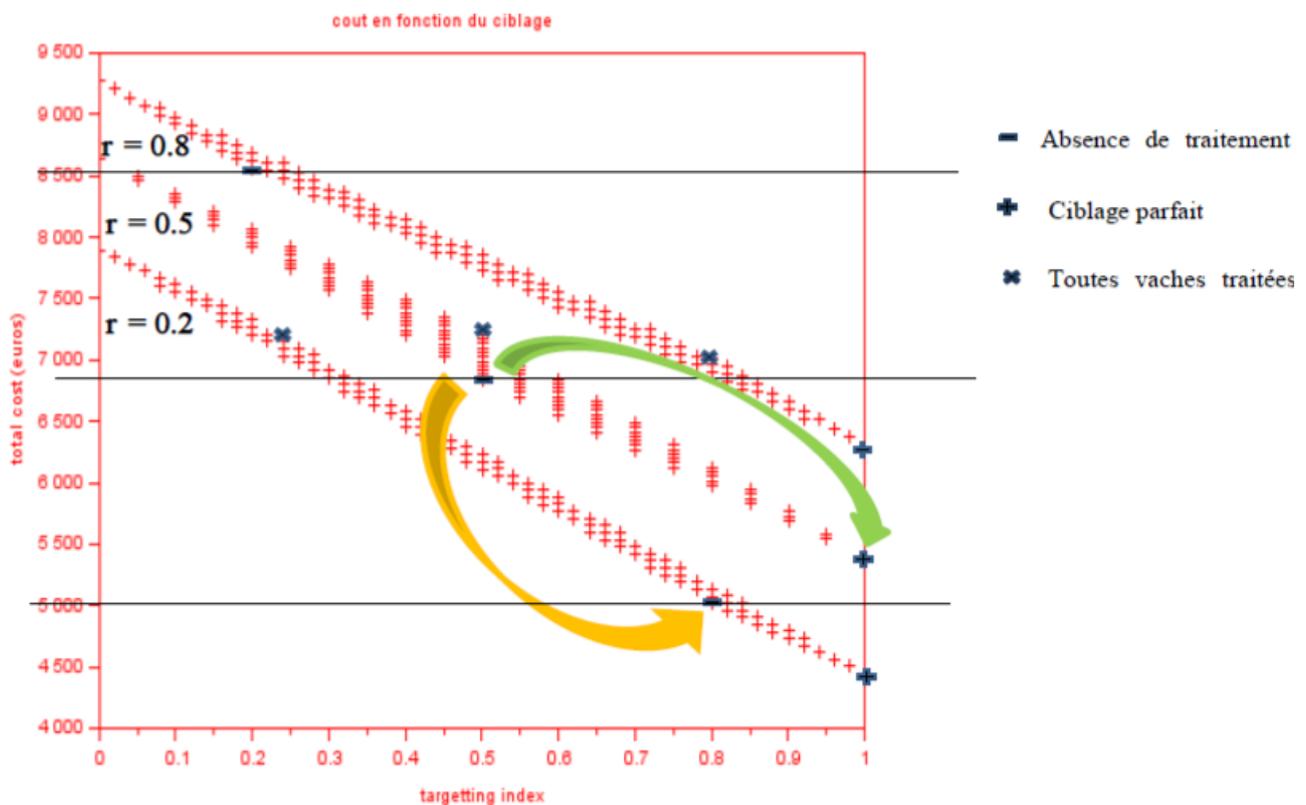
- 1) Dans le premier cas, toutes les vaches reçoivent 300mL de propylène par jour pendant 5 jours à partir du cinquième jour post-partum. Ici le traitement est systématique et aucun dosage de BHB n'est réalisé.
- 2) Une seconde stratégie consiste à effectuer un dosage de BHB sanguin par semaine pour toutes les vaches entre 3 et 16 jours post-partum. Les animaux en cétose subclinique ( $BHB \geq 1.2 \text{ mmol/L}$ ) reçoivent alors le même traitement (300mL de propylène pendant 5 jours)
- 3) Dans une troisième situation, les vaches entre 3 et 9 jours post-partum sont testées 2 fois par semaine et les cétoques sont traitées
- 4) Dans un quatrième cas, les animaux entre 3 et 16 jours post-partum sont testés 3 fois par semaine et traités si cétoques

En prenant en compte, les pertes dues à la cétose subclinique, les effets bénéfiques du traitement, le coût du propylène, des tests et de la main d'œuvre, les bénéfices médians pour une incidence de cétose subclinique de 40% sont de 957€ pour le premier cas, 655€ pour le deuxième, 1026€ pour le troisième et 486€ pour le quatrième. Il est intéressant de noter que la deuxième méthode est la plus rentable pour des incidences allant de 15 à 50%, qu'il vaut mieux traiter tous les animaux systématiquement si l'incidence dépasse 50% et que toutes ces stratégies sont rentables pour des incidences supérieures à 25%. Il est donc économiquement important d'estimer la présence de cétose subclinique dans un troupeau avant de proposer un protocole de dépistage et traitement.

## 2.2 L'administration d'un bolus de Monensin en pré-partum

Le monensin est une molécule antibactérienne de la famille des ionophores. Elle agit dans le rumen en ciblant les bactéries cellulolytiques produisant des  $c_1$  et  $c_2$  au profit des bactéries amylolytiques produisant du propionate qui est le principal AGV précurseur du glucose. Elle se présente sous la forme d'un bolus intra-ruminal qui doit être administré 3 à 4 semaines avant le vêlage et qui libère du principe actif pendant 95 jours. Duffield et al. (1998) ont montré que son utilisation systématique réduit de moitié l'incidence et les prévalences de cétose subcliniques pendant les 6 semaines suivant le vêlage. Ces résultats ont été obtenus avec 50% d'incidence de cétose subclinique dans le groupe témoin. La réduction du nombre de cas donc le bénéfice dépend de cette incidence initiale.

Dans la thèse de Barbier (2015) des simulations économiques sont réalisées pour savoir quel protocole utiliser dans différents scénarios. En considérant comme à risque les multipares et les animaux avec une NEC  $\geq 4$  au tarissement avec des Odds ratio de développer une cétose subclinique de 2,8 et 1,7 respectivement, il obtient la figure 10 ci-dessous. Sur celle-ci, le « targeting index » correspond à la probabilité de traiter un animal qui aurait effectivement fait une cétose subclinique. La flèche verte montre que dans tous les cas de figure l'amélioration du ciblage des animaux réduit le coût. La flèche jaune montre que la diminution de la proportion d'animaux à risque  $r$  permet de réaliser des économies.



**Figure 10:** Coût total de la cétose subclinique pour 100 vaches en fonction de la probabilité d'avoir un animal à risque ( $r$ ) et du ciblage des animaux traités (Barbier, 2015)

Pour une proportion d'animaux à risque très élevée ( $r = 0,8$ ) il apparaît très rentable de traiter tous les individus. Pour les situations intermédiaires ( $r=0,5$ ), la différence entre un traitement systématique et l'absence de traitement est faible et l'optimisation économique passe par un bon ciblage des animaux à risque. Dans une situation où le risque est maîtrisé ( $r=0,2$ ), le traitement systématique est à éviter mais il est tout de même possible de réaliser des économies si l'identification des animaux à risque est très bonne.

Dans tous les cas, l'optimisation économique ne passe pas que par l'utilisation de monensin mais aussi par une gestion de l'environnement des vaches pour diminuer la proportion d'animaux à risques. Ce produit reste particulièrement intéressant dans des situations dégradées où il peut être utilisé systématiquement mais il ne peut pas constituer le seul moyen de lutte contre la cétose subclinique. Dans des situations de bonne gestion du risque de cétose, le monensin est tout de

même intéressant s'il est combiné à un bon repérage des animaux à risque. Lorsque des animaux se retrouvent avec un engraissement trop important en milieu de tarissement, il est trop tard pour que des changements alimentaires permettent de ramener ces individus vers des NEC optimales. L'utilisation de monensin est alors un bon moyen de minimiser le risque de cétose pour ces animaux là.

### **3. Traitements curatifs**

#### **3.1 Traitements couramment pratiqués :**

Face à un animal présentant des signes cliniques compatibles avec une cétose, l'aspect économique est rarement pris en compte car un seul animal est concerné. De ce fait, les thérapies combinent plusieurs éléments avec comme logique que des apports trop importants en précurseurs de glucose, acides aminés et autres ne sont pas délétères pour la vache. La gestion s'articule autour de deux axes : la résolution du déficit énergétique et la protection contre la stéatose hépatique.

##### *3.1.1 Résolution du déficit énergétique*

(d'après Enjalbert, 2017b et Aubadie-Ladrix, 2011)

Une perfusion de soluté hypertonique glucosé ou dextrosé (30-50%) de 500mL permet de rétablir la glycémie et de stimuler l'appétit. Cette thérapie est utile à court terme, elle rétabli la glycémie pendant environ 2 heures mais les quantités de glucose perfusées sont largement insuffisantes pour couvrir les besoins de la vache. Cette perfusion pourrait être associée à une injection d'insuline pour ses effets anti-lipolytiques mais son coût serait trop important et aucune spécialité ne dispose d'une AMM pour les bovins..

L'utilisation de précurseurs du glucose permettra un apport en énergie quantitativement important. Le propionate de sodium (125 à 250 g deux fois par jour pendant 4 à 6 jours) ou le mono propylène glycol (250 à 500 g/j durant 4 jours) constituent le traitement de choix. Le glycérol peut aussi être utilisé (400-700g en une fois) mais il est rapidement dégradé dans le rumen et peut induire un certain degré d'acidose ruminale.

Une administration de glucocorticoïdes est intéressante pour augmenter l'appétit et diminuer transitoirement la production lactée donc les demandes en glucose. Elle favorise la néoglucogenèse à partir d'acides aminés glucoformateurs, cet effet hyperglycémiant impose de différer la perfusion de glucose pour éviter une hyperglycémie. Cependant, les corticoïdes ont un effet déprimeur sur l'immunité et favorise la libération d'acides gras à partir des tissus adipeux. Une seule injection de dexaméthasone (10mg) sera préférée à plusieurs répétées.

##### *3.1.2 Protection contre la stéatose hépatique*

(d'après Enjalbert, 2017b et Aubadie-Ladrix, 2011)

Pour limiter la stéatose hépatique, il faut favoriser l'exportation hépatique des triglycérides. La choline et la méthionine peuvent être utilisées sous forme injectable ou par voie orale (20-30g/j) sous forme protégée des dégradations ruminales.

Une administration de niacine par voie orale (6g/jour pendant 7 jours) permet de limiter la lipolyse et d'orienter la synthèse d'acides gras volatils dans le rumen

vers l'acide propionique qui est le principal précurseur d'origine alimentaire du glucose. La vitamine B12, la carnitine et la méthionine peuvent aussi être envisagées pour favoriser le métabolisme des lipides et leur exportation.

Le degré de stéatose hépatique est difficilement observable cliniquement ou directement aux cotés de la vache. Il peut être intéressant de l'évaluer via des dosages des enzymes hépatiques ASAT (Aspartate Amino Transferase), GGT(Gamma Glutamyl Transpeptidase), ou via une biopsie hépatique.

Même si il existe deux types de cétose ayant chacun un aspect dominant (type I plutôt associé à un déficit énergétique et type II plutôt à une stéatose), le traitement des cas cliniques vise à résoudre les deux aspects de la maladie. En effet le déficit énergétique et la stéatose coexistent toujours. Les examens complémentaires (mesure des BHB sanguins, de la glycémie, dosages d'enzymes hépatiques, biopsie hépatique) et les commémoratifs permettent d'orienter le traitement et d'avoir un pronostic.

Tous ces traitements ne sont en général pas dangereux pour l'animal même lorsque la vache n'est pas en état de cétose. Des associations plus ou moins exhaustives sont en général réalisées et conseillées dans les revues de formation vétérinaires. Pourtant il n'existe finalement que peu d'études évaluant les performances zootechniques après l'administration de ces produits. Même si l'efficacité de ses traitements n'est pas remise en cause, la rentabilité de ceux-ci est souvent inconnue sauf pour le propylène glycol .

### 3.2 Efficacités de ces traitements :

#### *3.2.1- La perfusion de dextrose*

La perfusion de 500mL de dextrose à 50% est un des traitements de la cétose les plus anciens et les études à son sujet datent des années 1930-1940. Ce traitement induit un pic de glycémie et d'insuline dans les 15 min qui suivent puis une normalisation dans les deux heures. Une chute des dosages de BHB est observée mais celle-ci ne dure que 24h. Ainsi, ce traitement doit être réservé aux cas cliniques présentant des signes nerveux ou aux hypercétonémies sévères. Il doit obligatoirement être accompagné d'un traitement à long terme comme l'administration orale pendant plusieurs jours de propylène glycol (Gordon et al., 2013).

#### *3.2.2 La cure de propylène glycol : études de terrain récentes*

(Jeong et al., 2018 ; McArt et al, 2011 et 2012a)

Les publications de McArt et al. utilisent des résultats provenant de 1717 vaches du nord est des Etats Unis pour lesquelles un dosage quotidien de BHB sanguin était effectué entre 3 et 16 jours post-partum. 43,2% d'entre elles ont eu un dosage supérieur à 1,2 mmol/L, elles ont alors été incluses dans l'étude et une sur deux a reçue 300 mL de propylène glycol par voie orale tous les jours jusqu'à normalisation des BHB sanguins. Les vaches traitées avaient 1,5 fois plus de chance de résoudre leur hypercétonémie avant 16 jours post-vêlage, produisaient en moyenne 0,69 kg de lait en plus pendant le premier mois de lactation et avaient 1,3 fois plus de chance de réussite à la première insémination. A contrario les vaches

non traitées, avaient 1,8 fois plus de chance de développer une cétose clinique, 1,6 fois plus de chance de déplacement de caillette et 2,1 fois plus de chance d'être réformées que les traitées. L'étude de Jeong et al., obtient des résultats concordant sur la diminution des dosages de BHB et d'AGNE avec en plus une meilleure reprise d'appétit et une perte d'état corporel moindre pour des vaches céto-siques traitées avec 300g de propylène glycol par jour pendant 3 à 5 jours. Par contre, aucune différence significative sur l'IVIA1 ou l'IVIAf n'a été observée.

Ces publications démontrent l'efficacité de l'administration de propylène glycol à des vaches en cétose subclinique sur les performances zootechniques.

### *3.2.3- Les autres traitements ajoutés à une cure de propylène glycol :*

#### *a. Injection de cyanocobalamine et de butaphosphan au vêlage*

La cyanocobalamine aussi appelée vitamine B12 est nécessaire à l'activation de la méthylmalonil Coenzyme A mutase. Cette enzyme permet l'entrée du propionate dans cycle de Krebs ce qui favorise la néoglucogénèse. Le butaphosphan permet un apport de phosphore théoriquement important car la plupart des composants du cycle de Krebs sont phosphorylés.

Pour évaluer l'intérêt d'un traitement préventif systématique, Rollin et al. (2010) ont injecté 25mL de Catosal® contenant 0,05mg/mL de vitamine B12 et 100mg/mL de butaphosphan, le jour du vêlage et le lendemain et ont ensuite dosé les BHB dans 3 à 10 jpp. Une diminution significative du nombre de vaches en cétose subclinique ( $BHB \leq 1,2 \text{ mmol/L}$ ) a été observée mais uniquement pour celles de parité 3 ou plus avec une prévalence de 19% contre 29% pour le lot témoin. Ces résultats permettent d'envisager la vitamine B12 comme traitement préventif des céto-ses. Cependant la flore ruminale produit la vitamine B12 et pour des raisons de coûts, la cyanocobalamine n'a pas été dosée avant et après traitement, il faut donc être prudent quand au rôle d'une complémentation en cyanocobalamine. De plus, aucune différence de concentration sérique en phosphore n'a été observée dans le groupe supplémenté en butaphosphan. Cela est sans doute dû à la régulation homéostatique du phosphore et au fait que l'injection de 25mL de Catosal® ne correspond qu'à 0,43g de P alors que 6g sont recommandées dans le traitement de l'hypophosphatémie. En outre, les performances de reproduction et de rendement laitier n'ont pas été évaluées et il faudrait plus d'études pour évaluer l'intérêt économique d'un tel traitement.

Dans le traitement des animaux diagnostiqués céto-siques, l'ajout de cyanocobalamine et de butaphosphan à un traitement de 300ml/jour de propylène glycol a été évalué par Gordon et al. (2017). Ils ont observé une production de lait supérieure de 2,8kg/jour dans les 30 jours suivant et 2,1 fois plus de chance de guérison 7 jours après la détection de la cétose. Cependant ces améliorations par rapport à un traitement classique avec du propylène glycol seul n'ont été observé que pour des vaches de parité 3 ou plus et en hypoglycémie au moment du diagnostic ( $\text{glucose} \leq 0,4 \text{ g/L}$ ).

Que ce soit en préventif ou en adjonction d'un traitement au propylène glycol, l'injection de cyanocobalamine et de butaphosphan montre des résultats significatifs sur les animaux particulièrement à risque (parité $\geq$ 3, NEC $\geq$ 3,75 au vêlage, période sèche  $\geq$ 70 jours...). Cette combinaison de molécules n'est donc pas à utiliser systématiquement que ce soit en préventif ou en curatif. Cependant, elle pourrait être intéressante en étant combinée à un bon ciblage des animaux à risques.

#### *b. Injection d'insuline*

L'injection de 200UI d'insuline en plus d'une cure classique de propylène glycol sur des vaches multipares en cétose et en hypoglycémie permet d'augmenter le pourcentage de guérison après une semaine et de produire 4kg/j de lait en plus dans le mois qui suit (Gordon et al., 2017). Cependant dans cette étude, si l'injection d'insuline était faite sur une vache en cétose mais pas en hypoglycémie, une diminution du rendement laitier était observée.

Ce traitement est difficile et risqué à mettre en place en pratique du fait de son coût, de la nécessité d'y associer un produit hyperglycémiant et du risque de détériorer les performances laitières. Il est cependant possible de l'utiliser sur des cétozes réfractaires aux autres traitements en particulier en cas de lipidose hépatique (Gordon et al., 2013).

#### *c. Injection de glucocorticoïdes*

Les glucocorticoïdes ont un pouvoir hyperglycémiant qui est intéressant dans un contexte de déficit énergétique. Cependant, ils induisent une baisse de production laitière sur les vaches en bonne santé ce qui les rend inutilisables en prévention. Van der Drift et al. (2015), ont observé les effets d'une injection de corticoïdes en plus d'une cure classique de propylène sur des vaches en cétose clinique. Ces vaches étaient incluses lorsqu'elles avaient une diminution d'appétit, une chute de production laitière ( $\leq$ 10%) et des corps cétoniques dans les urines. La diminution des BHB sanguins était plus forte chez les vaches ayant reçu l'injection de dexaméthasone en plus du propylène. Les marqueurs de lipolyse et de lyse musculaire n'ont pas été augmentés et la production laitière n'a pas été affectée par cette injection contrairement aux attentes des chercheurs. Après la cure de 3 jours de propylène, les BHB raugmentaient chez les vaches n'ayant pas reçu de corticoïdes.. L'injection a donc des effets bénéfiques sur la résolution de la cétose et le risque de rechute pour ces vaches.

Sur le long terme les paramètres de production ne sont en général pas améliorés dans la plupart des autres études (Gordon et al., 2013). Mais celles-ci ne ciblent pas que les animaux en cétose sévère. Ainsi, l'injection de corticoïdes reste sans doute bénéfique pour des vaches en cétose marquée dont la production laitière a déjà chuté.

#### *d. Injection d'acides aminés (carnitine et méthionine)*

La carnitine permet le transport des acides gras à longue chaîne dans les mitochondries pour qu'ils y soient oxydés et elle stimule la pyruvate-carboxylase qui est impliquée dans la production hépatique de glucose. La méthionine est impliquée dans l'exportation des triglycérides hépatiques. Une supplémentation de ces deux acides aminés permet théoriquement de réduire la stéatose hépatique en améliorant le catabolisme et l'exportation des acides gras. Dans l'étude de Jeong et al. (2018) une injection unique de 1,25g de carnitine et 5g de méthionine en plus d'une cure de propylène de 5 jours a permis un doublement du pourcentage de résolution de cétose et une augmentation de 1 à 2 kg de lait par jour par rapport aux animaux seulement traités au propylène. Ainsi cet ajout peut être envisagé dans un traitement systématique des vaches cétosiques. Cependant, l'incidence sur les autres troubles du post-partum n'a pas été évaluée et ce qui empêche l'évaluation de l'intérêt économique d'un tel traitement.

#### *e. Injection de niacine*

La niacine, aussi appelée vitamine PP, est un précurseur du NAD et NADP,H qui sont essentiels dans beaucoup de réactions enzymatiques de l'anabolisme ou du catabolisme énergétique. Cette vitamine peut être synthétisée à partir d'acides aminés ou produite par les micro-organismes du rumen, les animaux n'ont donc en théorie pas besoin de supplémentation (Niehoff et al., 2009). Cependant, Dufva et al. (1983) ont observé une diminution des concentrations en niacine dans les globules rouges de vaches en post-partum. Dans leur étude, les animaux ayant reçu une complémentation de 3 à 12g de niacine par jour pendant plusieurs semaines en pré et post-partum, ont eu des dosages de BHB et d'AGNE plus bas, une glycémie plus haute, ont produit un peu plus de lait et n'ont pas vu leur concentrations en niacine dans les globules rouges diminuer. Dans une autre étude Ruegsegger et Schultz (1986) n'ont pas observé de différence sur ces paramètres entre des vaches complémentées ou non en niacine. Le fait qu'ils n'aient pas observé de cétose sévère sur les vaches de l'étude les amène à supposer qu'une bonne gestion de l'alimentation et l'environnement est suffisante pour ne pas avoir besoin de supplémentation. Niehoff et al., 2009 concluent de leur revue bibliographique que les résultats concernant une complémentation en vitamine PP sont inconstants (soit faibles soit nul) et que les concentrations sanguines en niacine sont très variables d'une étude à l'autre et ne sont pas toujours corrélés à la complémentation. La synthèse ruminale semble avoir un effet supérieur aux apports par voie orale. De plus, il est souvent rapporté une réduction de la sensibilité à l'insuline après un apport de vitamine PP. L'intérêt de cette molécule est discutable mais peut éventuellement s'envisager dans des situations avec beaucoup de cétooses dans un élevage et une mauvaise gestion de l'alimentation.

#### *f. Les combinaisons de traitements*

L'association de plusieurs traitements dans un plan de prévention de la cétose n'est pas toujours judicieuse. En effet, hormis la perfusion de dextrose et le propylène glycol pour lequel il existe suffisamment d'études sur leurs effets zootechniques, l'utilisation des autres molécules n'est pas forcément rentable économiquement. Par exemple, Carrier et al. (2011) ont observé une chute de production laitière de 1kg/j et une augmentation de 40% du risque de réforme après avoir traité des vaches en cétose subclinique avec 20mg de dexaméthasone, 500mL de dextrose à 50% en perfusion, 5mg de vitamine B12 et 500mL de propylène glycol pendant 2 jours par rapport à des cétozes subcliniques non traitées. Pourtant les dosages de BHB et d'AGNE étaient effectivement diminués. Gordon et al. (2013), conseillent de traiter tous les cas de cétose subclinique avec 5 jours de propylène glycol à raison de 300g/jour/animal auxquels il est possible d'ajouter un ou plusieurs des traitements ci-dessus en fonction de la gravité des cas.

Même si beaucoup de produits sont proposés dans le traitement à préventif et curatif de la cétose, le propylène glycol reste le plus efficace sur les plans zootechnique et économique. Mais il n'est pas rentable (sauf dans des situations de prévalence très forte) de traiter préventivement tous les animaux. Cependant, la cétose subclinique passe souvent inaperçue et entraîne de lourdes pertes économiques. La maîtrise de cette pathologie majeure en élevage laitier passe donc par la mise en place de protocoles de détection à l'aide d'outils fiables, faciles à utiliser et peu onéreux.

## E- LES MOYENS DE DETECTION DE LA CETOSE SUBCLINIQUE

La cétose subclinique est historiquement définie par une certaine concentration en BHB dans le sang. Il existe aussi deux autres corps cétoniques : l'acétone et l'acétoacétate mais le BHB a été historiquement choisi car il est le plus abondant dans le sang. En moyenne observe en moyenne 69% de BHB (0,6 mmol/L) 21% d'acétone (0,18 mmol/L) et 2% d'acétoacétate (0,08 mmol/L) durant les 6 premières semaines de lactation. Il est cependant intéressant de remarquer que les concentrations de ces 3 corps cétoniques n'évoluent pas de la même manière. Alors que l'acétoacétate et le BHB sont plutôt bien corrélés ( $R^2=0,7$ ), les concentrations sanguines d'acétone ne suivent pas celles de BHB ( $r=0,53$ ) (Enjalbert et al., 2001). Il est alors possible que la production de corps cétoniques s'oriente plutôt vers l'acétone chez certains animaux plutôt que sur le BHB ce qui questionne sont choix comme indicateur unique de référence de la cétose subclinique.

Le sang est la matrice de référence mais les corps cétoniques sont aussi excrétés dans le lait et les urines. Les concentrations dans ces dernières sont mêmes supérieures à celles du sang. Cependant l'obtention d'urine est aléatoire (seulement 50% des vaches urinent spontanément ou après stimulation de la vulve). Le lait est une matrice de choix pour la mise en place de dépistage systématique car il est prélevé quotidiennement sur les vaches en début de lactation et certains tests peuvent même être effectués par l'éleveur. Cependant les concentrations en BHB et en acétoacétate dans le lait sont respectivement 10 et 2 fois moins élevées que dans le sang. De plus, ces valeurs sont moyennement corrélées aux valeurs sanguines ( $R^2=0,66$  pour le BHB et  $R^2=0,74$  pour l'Acac). En revanche, les concentrations d'acétone dans le lait sont quasi-identiques et très bien corrélées ( $r=0,96$ ) à celles dans le sang. Cela est possiblement dû au fait que la glande mammaire peut utiliser le BHB et l'Acac pour la synthèse d'acides gras mais pas l'acétone (Enjalbert et al., 2001).

### 1. Dosages des corps cétoniques

Le Béta-hydroxybutyrate (BHB) est le plus couramment dosé car il représente environ 80% des corps cétoniques produits lors de cétose. La cétose subclinique est même définie par le dépassement d'un seuil de 1,2mmol/L (en général) de sa concentration sanguine.

#### 1.1 Les méthodes de référence

Les techniques de référence de détection de la cétose mesurent les concentrations sériques en corps cétoniques. Elles utilisent la réaction d'oxydo-réduction décrite par Williamson et Mellandy en 1962 :



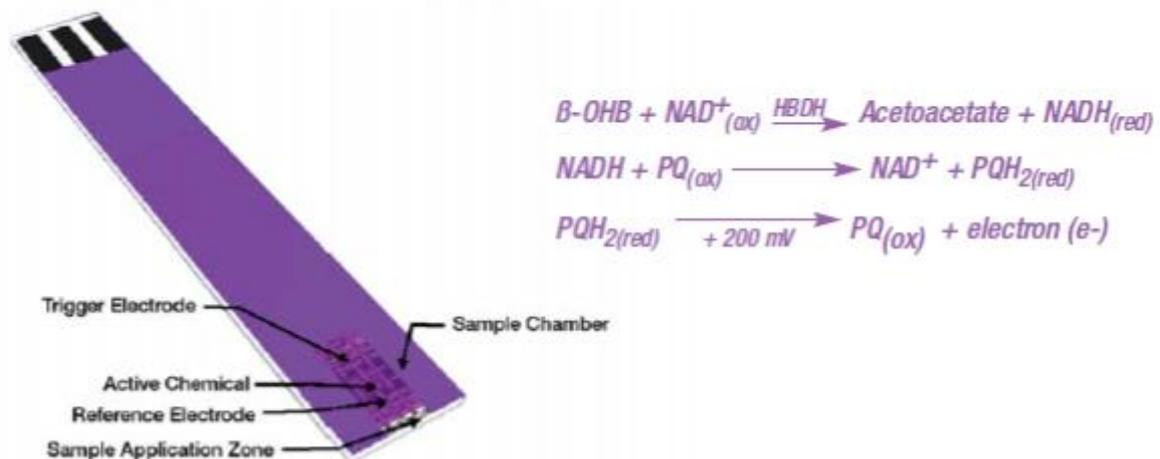
Cette réaction est catalysée par l'ajout de BHBbase et peut être déplacée totalement vers la droite par l'ajout de  $\text{NAD}^+$  en pH acide ou vers la gauche par ajout

de NADH, H<sup>+</sup> en pH basique. La cinétique de cette réaction peut être suivie par spectrophotométrie ou par fluorimétrie, après ajout de réactifs.

Ces méthodes de référence n'ont besoin que d'un échantillon de faible quantité (≤200 µL) et le sang total ou le sérum peut être conservé à température ambiante pendant au moins 24h sans modifier la valeur de BHB (Ehsani et al., 2008). Mais elles nécessitent du matériel non transportable au chevet de l'animal. Des appareils portatifs peu coûteux ont été développés et se sont révélés être très bien corrélés à ces mesures de laboratoire. Elles sont ainsi moins utilisées aujourd'hui. Elles servent principalement de gold standard pour évaluer les nouveaux modèles d'appareil portatif et c'est la méthode spectrophotométrique qui est la plus répandue.

### 1.2 Les dosages sanguins de BHB :

Les appareils portatifs utilisés pour mesurer le BHB chez les vaches sont les mêmes que ceux utilisés chez les humains pour mesurer la glycémie et les corps cétoniques dans la surveillance du diabète. Ils utilisent des bandelettes contenant de la bêta-hydroxybutyrate déshydrogénase et un médiateur oxydé (PQ) permettant le transfert d'électrons lors de l'oxydation du BHB en acéto-acétate. (Figure 11) Cette réaction crée un courant électrique proportionnel à la quantité de BHB dans l'échantillon qui est mesuré par l'appareil.



**Figure 11:** Mécanisme d'action des bandelettes Abbott® (2006)

Ces appareils ont l'avantage de donner un résultat en 10 secondes et d'être suffisamment petit pour être utilisés directement dans l'élevage. Les bandelettes contenant les réactifs sont à usage unique mais leur coût est faible (moins de 1€) et l'appareil de lecture est réutilisable et coûte une cinquantaine d'euros. De plus, les mesures ne sont pas altérées par les anticoagulants présents dans les tubes de prélèvement (Abbott, 2006).

Le tableau ci-dessous présente les sensibilités et spécificités du lecteur historique Precision Xtra® (aussi commercialisé sous le nom d'Optium Xceed®) et d'appareils d'autres marques par rapport à une méthode de laboratoire de référence.

**Tableau 4:** Sensibilités et spécificités des lecteurs portatifs de corps cétoniques dans la détection de la cétose subclinique par rapport à une méthode de spectrophotométrie en laboratoire de référence

Appareil portatif	Seuil de cétose subclinique	Auteurs	Nombre de prélèvements	Sensibilité	Spécificité
Precision Xtra® (Optium Xceed®)	1.2 mmol/L	Tatone et al., 2016	<b>méta-analyse</b>	<b>95%</b>	<b>98%</b>
	1.4 mmol/L			<b>88.8%</b>	<b>98.5%</b>
	1,2mmol/L	Sailer et al., 2018	426	98%	92%
		Bach et al., 2016	pool d'échantillons crée pour obtenir 5 éléments dans différentes gammes de concentrations	100%	73,5%
		Oetzel et al., 2010	753	99%	98%
Freestyle Precision®	1,2mmol/L	Iwersen et al., 2013	415	100%	90%
	1,4mmol/L			98%	97%
Precision Neo®	1,2mmol/L	Macmillan et al., 2017	441	98%	95%
		Süss et al., 2016	720	100%	93,50%
GlucoMen LX Plus®	1,2mmol/L	Iwersen et al., 2013	415	98%	87%
	1,4mmol/L			86%	96%
Nova Max®	1,2mmol/L	Bach et al., 2016	pool d'échantillons crée pour obtenir 5 éléments dans différentes gammes de concentrations	74,40%	100%
Nova Vet®	1,2mmol/L			94,90%	91,80%
TaiDoc mtere®	1,2mmol/L			100%	73,50%
BHBCheck®	1,2mmol/L	Sailer et al., 2018	Sailer et al., 2018	91%	93%

Les mesures réalisées au chevet du patient sont fortement corrélées avec les méthodes de référence de laboratoire et ce de manière unanime dans toutes ces études (Tableau 4). Cette corrélation est si forte que beaucoup d'études utilisent le dosage des BHB avec ce genre d'appareils portatifs comme gold standard pour évaluer les sensibilités et sensibilités d'autres indicateurs de cétose. La praticité, la précision et le coût de ces outils fait qu'ils sont qu'ils sont largement utilisés comme outils de diagnostic par les vétérinaires. Pour systématiser le dépistage des cétozes subcliniques, il est aussi possible d'utiliser un échantillon de sang capillaire recueilli à l'oreille plutôt qu'à la veine coccygienne (Süss et al., 2016). Les différents appareils sont assez performants pour être utilisés comme outils de dépistage de la cétose subclinique à l'exception du Nova Max®. En effet, il présente une sensibilité plus faible que les autres et la sensibilité est le paramètre le plus important dans le cadre de cette maladie. En effet, le traitement n'est pas délétère pour un animal sain et son coût est faible par rapport aux pertes potentielles. Les outils de diagnostic de la cétose subclinique au niveau du troupeau se doivent d'abord d'être sensibles quitte à traiter des animaux sains.

### 1.3 La Détection des corps cétoniques sur les urines :

Les corps cétoniques sont aussi en partie éliminés dans les urines. Il existe des bandelettes et tablettes à base de nitroprusside qui se colorent en violet en présence d'acétoacétate et d'acétone (il n'y a pas de réaction avec le bêta-hydroxybutyrate). Ces tests sont faciles d'utilisation, le résultat est donné en 5 secondes et elles coûtent environ 0,20 euro. Ils donnent des résultats semi-quantitatifs en fonction de l'intensité de la coloration (cf. annexe 5). Le tableau 5 résume les études de sensibilité et spécificité des deux tests urinaires disponibles. Les tablettes présentent une bonne sensibilité mais manquent de spécificité, et cette formulation n'est pas très pratique à utiliser directement au chevet des animaux. Elles sont donc rarement utilisées que ce soit pour le dépistage du troupeau (manque de praticité) ou comme outil diagnostic individuel (manque de spécificité). Les bandelettes ketostix® ont une bonne sensibilité et spécificité avec le seuil de « traces » mais l'apparition de la coloration est alors faible et difficile à déterminer (cf. annexe 5) ; lorsque des seuils de coloration plus élevés sont considérés, la sensibilité diminue assez fortement. De plus, le principal inconvénient des tests sur les urines vient du fait qu'une miction spontanée ou après une stimulation de la région vulvaire, n'est obtenue qu'avec 50% des animaux environ. La faible sensibilité (lorsque l'on ne considère pas le seuil « traces ») et l'obtention aléatoire de prélèvements rendent ces bandelettes inadéquates pour le dépistage à l'échelle du troupeau. Malgré tout, leur très faible coût et leur bonne spécificité au seuil « Léger » rend envisageable leur utilisation pour un diagnostic individuel (Carrier et al., 2004). Un sondage urinaire peut être effectué sur un animal en particulier mais cet acte est trop chronophage et technique pour pallier les 50% d'animaux sans miction spontanée.

**Tableau 5:**Sensibilités et spécificités des tests de détection de la cétose subclinique sur les urines par rapport à une méthode de référence

(spectrophotométrie ou appareil precision Xtra® sur échantillon sanguin) ; les seuils semi-quantitatif du Ketostix® (cf. annexe 5) correspondent selon le fabricant à des concentrations d'acétoacétate de 0.5 mmol/L pour « traces », 1.5 mmol/L pour « léger », 4 mmol/L pour « modéré » et 8 mmol/L pour « fort » ; les tablettes Acetest® ne possèdent pas plusieurs seuils de coloration établis

Test sur les urines	Seuil de BHB sanguin pour la méthode de référence	Auteurs	Nombre de prélèvements	Seuil semi-quantitatif considéré	Sensibilité	Spécificité
Ketostix®		Tatone et al., 2016	Méta-analyse	Traces	88%	89%
				Léger	70%	96%
				Modéré	49%	99%
	1,4mmol/L	Iwersen et al., 2009	186	Traces	78%	92%
				Léger	67%	97%
				Modéré	67%	100%
				Fort	44%	100%
		Carrier et al., 2004	710	Traces	90%	86%
				Léger	78%	96%
				Modéré	49%	99%
				Fort	12%	100%
	1.2 mmol/L	Galvão et al., 2013	74	Traces	88%	95%
				Léger	59%	95%
Modéré				47%	98%	
Fort				31%	100%	
Acetest tablet®	1,2mmol/L	Osborne, 2003	51		100%	66%
		Nielen et al., 1994	124		90%	61%

#### 1.4 La détection des corps cétoniques dans le lait :

Les corps cétoniques présents dans le sang sont en partie excrétés dans le lait. Les outils disponibles pour les détecter sont :

- des bandelettes donnant un résultat semi-quantitatif (Keto-Test® anciennement appelé Ketolac® et Porta BHB®). Elles utilisent la méthode enzymatique de Williamson pour dégrader le BHB en produisant du NADH,H+ qui réduit ensuite un réactif en un produit coloré violet
- du nitroprusside en poudre (Ketocheck®) ou en liquide (Pink® test) qui se colore en violet en présence d'acétoacétate ou d'acétone
- des méthodes de spectrophotométrie infrarouge (MilkoScan FT600®) et d'analyse d'injection de flux (San++®) pour détecter le BHB et/ou l'acétone
- deux études ont étudié les performances de l'appareil Precision Xtra® utilisé sur le lait

#### 1.4.1 Les bandelettes réactives et les poudres de nitroprusside

Ces tests ont pour avantage d'être peu onéreux (environ 0,5€ par bandelette Keto-Test® par exemple) et d'utiliser le lait comme support. Contrairement à l'urine et au sang, un échantillon de lait est facilement récupérable par l'éleveur. Les bandelettes réactives (Keto-Test® et Porat-BHB®) ont l'avantage d'être facilement utilisables directement en salle de traite alors que les poudres nécessitent de prélever des échantillons de lait pour les tester plus tard.

Le Keto-test® présente des résultats variables selon les études. Enjalbert et al.(2001) et Geishausser et al.(2000) n'obtiennent que 64% et 73% de spécificité avec le seuil 0,1mmol/L contre 81% à 96% dans les autres études. Ces différences peuvent provenir des différentes prévalences de cétose subclinique entre les études (cf. annexe 1) mais elles sont plus probablement dues à la subjectivité de la lecture des résultats du test (Carrier et al., 2004). Globalement, il semble que le seuil 0,1 mmol/L soit moyennement sensible et spécifique et que le seuil de 0,2 mmol/L soit peu sensible mais présente une spécificité satisfaisante. Dans le cas de la cétose subclinique, les faux négatifs sont plus dommageables que les faux positifs. Cependant, ces bandelettes sont peu onéreuses et faciles d'utilisation, multiplier les tests peut alors être envisagé. Ainsi, le choix du seuil dépend du protocole de dépistage envisagé :

- si un seul test systématique par animal est effectué, on privilégiera le seuil de 0,1 mmol/L en sachant que l'on va traiter des faux positifs mais on limite un peu les faux négatifs
- si les tests peuvent être répétés sur plusieurs traites. Les résultats au-dessus du seuil de 0,2mmol/L peuvent être considérés comme positifs et les vaches avec un résultat de 0,05 mmol/L ou 0,1mmol/L seront réévaluées en priorité à la seconde traite. Il est de plus probable que les vaches « douteuses » (avec des résultats de 0,05mmol/L ou 0,1mmol/L) qui ne seront pas traitées vont voir leur production de BHB augmenter et auront donc encore plus de chance d'être détecté au second test.

Le Porta BHB® semble être une copie de qualité équivalente au Keto-Test mais une seule étude est disponible. Le Pink test® et le Ketocheck® présentent en plus de leur moindre praticité, de très faibles sensibilités sauf à leur seuils les plus faibles donc soumis à une forte subjectivité de la lecture. Ils ne sont donc pas utilisables comme moyen de dépistage.

Parmi tous ces tests, seul le Keto-Test® présentait un nombre assez grand d'études pour effectuer une méta-analyse (Tatone et al., 2016). Celle-ci révèle que les résultats obtenus avec ces bandelettes sont assez bons pour envisager un dépistage de la cétose subclinique par les éleveurs. Il faut utiliser le seuil de 0,1 mmol/L mais l'apparition de la coloration reste ténue à ce seuil (cf. annexe 6). Les éleveurs et les vétérinaires doivent être conscients qu'utiliser le seuil de 0,2mmol/L diminue grandement la sensibilité et conduit donc à de nombreux faux négatifs.

Les bandelettes réactives constituent un bon moyen de dépistage systématique à retenir pour leur faible coût, leurs résultats corrects, leur praticité et parce qu'elles peuvent être utilisées par l'éleveur. Il est aussi intéressant de préciser qu'il n'y pas d'intérêt à prélever plusieurs ou les quatre quartiers plutôt qu'un seul (Denis-Robichaud et al., 2011) et les résultats ne sont pas altérés par la température des bandelettes ou de lait (Shire et al., 2013).

**Tableau 6:** Sensibilités et spécificités des tests de détection de la cétose subclinique sur le lait par rapport à une méthode de référence

(spectrophotométrie ou appareil precision Xtra® sur échantillon sanguin) ; les seuils du Porta BHB® et du Ketos-test® sont semi-quantitatifs et correspondent à des variations de couleurs de la bandelettes (cf. annexe 6) ; les seuils semi-quantitatif du Pink test® correspondent selon le fabricant à des concentrations d'acétoactate de 0.1 mmol/L pour « faiblement positif », et 0.3 mmol/L pour « Positif »

Test sur le lait	Seuil de BHB sanguin pour la méthode de référence	Auteurs	Nombre de prélèvements	Seuil semi-quantitatif considéré	Sensibilité	Spécificité
Keto-test® (Ketolac®)		Tatone et al., 2016	Méta-analyse	0.05 mmol/L	97%	55%
				0.1 mmol/L	83%	81%
				0.2 mmol/L	40%	95%
	1.4 mmol/L	Shire et al., 2013	118	0.1 mmol/L	69%	84%
		Iwersen et al., 2009	194	0.1 mmol/L	90%	94%
	0.2 mmol/L			30%	98%	
	1,4mmol/L	Carrier et al., 2004	850	0.05 mmol/L	88%	90%
				0.1 mmol/L	72%	96%
				0.2 mmol/L	28%	99%
				0.5 mmol/L	3%	100%
		1 mmol/L	2%			
	Osborne, 2003	120	0.1 mmol/L	95%	66%	
	Geishausser et al., 2000	469	0.1 mmol/L	80%	76%	
			0.2 mmol/L	59%	90%	
	1,2mmol/L	Wilson et al., 2013	442	0.2 mmol/L	28%	95%
Enjalbert et al., 2001		125	0.1 mmol/L	96%	64%	
1.1 mmol/L	Jorritsma et al., 1998	190	0.1 mmol/L	62%	86%	
			0.2 mmol/L	41%	94%	
PortalBHB®	1.4 mmol/L	Denis-Robichaud et al., 2011	577	0.1 mmol/L	89%	79%
				0.2 mmol/L	40%	100%
Pink test® (Liquide de nitroprusside)	1.4 mmol/L	Osborne, 2003	51	Faiblement positif	63%	92%
		Geishausser et al., 2000	469	Faiblement Positif	75%	93%
				Positif	38%	98%
KetoCheck® (Poudre de nitroprusside)	1.4 mmol/L	Carrier et al., 2004	845	Traces	41%	99%
				Positif	9%	100%
				Fortement positif	2%	100%
	1.2 mmol/L	Nielen et al., 1994	185	Positif	73%	98%

#### 1.4.2 Utilisation de l'appareil Precision Xtra® sur le lait

Michaux a montré dans sa thèse que l'appareil Precision Xtra® est capable de mesurer correctement les concentrations en BHB dans le lait (coefficient de corrélation de 0.99 avec des solutions commerciales de concentration connues). De plus, la mesure dans le lait est aussi plutôt bien corrélée à celle sur le sérum d'une même vache ( $R^2=0,74$ ) avec comme équation :  $BHB_{\text{sérum}} = BHB_{\text{lait}} \times 0,14 - 0,12$  (en mmol/L). Les concentrations correspondant aux seuils de 1,2mmol/L et 1,4mmol/L de BHB dans le sang sont alors de 0.048mmol/L et 0,076mmol/L de BHB dans le lait.

Hors cet appareil a pour seuil de détection 0,050 mmol/L. Cela explique sans doute les mauvais résultats en termes de sensibilité et spécificité observés dans les études d'Iwersen et al. (2009) et de Michaux (2008).

Ainsi l'appareil portatif Precision Xtra® n'est pas utilisable sur lait pour dépister la cétose subclinique d'autant plus que les bandelettes de type KetoTest® coûtent à peu près le même prix voire moins cher que celles du Precision Xtra®.

**Tableau 7:** Sensibilités et spécificités du lecteur portatif Precision Xtra® utilisé sur le lait dans la détection de la cétose subclinique par rapport à une méthode de spectrophotométrie en laboratoire de référence

Test sur le lait	Seuil de BHB sanguin pour la méthode de référence	Auteurs	Nombre de prélèvements	Seuil considéré	Sensibilité	Spécificité
Precision Xtra®	1.4 mmol/L	Iwersen et al., 2009	194	0.1 mmol/L	60%	89%
				0.2 mmol/L	40%	97%
	1.2 mmol/L	Michaux, 2008	86	0.1 mmol/L	43%	90%
				0.2 mmol/L	29%	98%
				0.1 mmol/L	31%	87%
				0.2 mmol/L	21%	98%

#### 1.4.3 Les techniques de spectrophotométrie infrarouge et par analyse d'injection de flux

Pour que les mesures de corps cétoniques dans le lait soient utiles, il faut d'abord définir des seuils sur le lait correspondant à de l'hypercétonémie. Le suivi spectrophotométrique de réactions enzymatiques est considéré comme méthode de référence sur le lait. Cependant, les concentrations moyennes en corps cétoniques dans le lait sont assez variables selon les études (Tableau 8). Il en est de même pour les seuils choisis qui varient du simple au triple pour le BHB et jusqu'à un facteur 8 pour l'acétone.

**Tableau 8:** Tableau récapitulatif des études ayant déterminé des seuils de concentration en acétone et en BHB dans le lait pour la détection de la cétose subclinique

Auteurs	Région, nombre de prélèvements, prévalence de cétose subclinique	Moyenne d'acétone dans le lait (mmol/L)	Seuil de cétose proposé (mmol Ac /L)	Moyenne de BHB dans le lait (mmol/L)	Seuil de cétose proposé (mmol BHB/L)	Critère de choix des seuils
Enjalbert et al., (2001)	125 ; France (sud-ouest) ; 19.2 %	0.18	0.16	0.07	0.07	Obtention de 90% de sensibilité avec un dosage de référence sur le lait par rapport à un dosage sanguin de BHB
De Roos et al., 2007	1080 ; Pays-Bas	0.15	0.15	0.08	0.1	Obtenir 85% de vaches correctement identifiées par FTIR par rapport à une mesure de référence sur le lait
Grelet et al., 2016	318 ; France, Allemagne, Luxembourg ; 37.7%	0.10	0.15	0.21	0.2	
Van Kneysel et al., 2010	69 ; Pays-Bas ; 7.1%		0.023		0.07	Obtention du meilleur couple Se/Sp par rapport à des dosages sanguins de BHB
Van Der Drift et al., 2012b	1678 ; Pays-Bas ; 11,2%	0.1	0.131	0.075	0.076	
Denis-Robichaud et al., 2014	163 ; Canada ; 21%	0.03	0.08	0.13	0.2	
Wilson et al., 2013	442 ; USA ; 12%				0.2	Littérature

L'analyse par injection de flux est une technique de spectrophotométrie permettant d'analyser beaucoup d'échantillons à la suite et de manière automatisée. Elle permet de réduire considérablement les coûts d'analyse et d'envisager des dépistages à plus grande échelle. Elle donne de bons résultats le BHB ou l'acétone sont analysés seuls et le modèle multivarié proposé par Denis-Robichaud et al. (2014) combinant les deux mesures se révèle être très fiable dans la détection de la cétose subclinique. Cependant, l'appareil nécessaire ne se retrouve en général qu'en laboratoire actuellement. Delaval propose aujourd'hui le système Herd Navigator® qui mesure entre autre les BHB dans le lait systématiquement à chaque traite pour les vaches à moins de 60 jours en lait. Ce système d'abord proposé uniquement aux robots de traite est maintenant disponible dans les salles de traite classiques. Cependant, il coûte environ 50 000€ à l'achat plus 70€ à 80€ par vache et par an. En plus des mesures de BHB dans le lait, il détecte aussi la progestérone pour la détection des chaleurs, les diagnostics de gestation et les kystes lutéaux ; la lactate déshydrogénase pour la détection des mammites ; l'urée pour surveiller les déséquilibres azotés de la ration. Selon son fabricant, il permettrait de rapporter jusqu'à 250€ par vache et par an. Leonardi et al. (2013) ont aussi observé un gain de cet ordre là dans leur étude. Cependant ils admettent que celui-ci est en quasi-

totalité dû à l'amélioration des paramètres de reproduction qui étaient plutôt dégradés dans l'élevage suivi avant la mise en place du Herd Navigator®. Un tel investissement nécessite de bien calculer les potentiels progrès par rapport à la situation de départ et de s'assurer d'une bonne compréhension et maîtrise des données fournies par ce genre d'équipement.

La spectrophotométrie infrarouge est une autre méthode de laboratoire qui a été développée pour les corps cétoniques dans le lait sur de nombreux échantillons et avec de faibles coûts. L'avantage de cette méthode est que les laboratoires d'analyse du lait l'utilisent déjà pour mesurer le lactose et les taux utiles de gras et de protéines dans le lait. La transformation de Fourier est un outil mathématique qui a permis de sélectionner certains pics d'absorbance dans ce spectre pour mesurer les quantités de corps cétoniques dans le lait (cf. annexe 7). Cette méthode permet d'évaluer correctement les concentrations d'acétone et de BHB dans le lait avec une bonne corrélation avec les méthodes chimiques traditionnelles ( $R^2=0,7$  à  $0,8$ ) selon De Ross et al. (2007) et Grelet et al. (2016). Cependant les sensibilités et spécificités par rapport à la méthode de référence de dosage des BHB sanguins sont variables selon les études (Tableau 9). Ces différences sont probablement dues aux différents seuils utilisés et aux calibrations des appareils. De plus, il est difficile de savoir si les concentrations sanguines en BHB sont bien corrélées à celles dans le lait ( $R^2=0,66$  selon Enjalbert et al. (2001) et  $R^2=0,89$  selon Denis-Robichaud et al. (2014)). Van der Drift et al. (2012b) et Van Kneegsel et al. (2010) utilisent des seuils très bas qui ne concordent pas avec les études de De Roos et al. (2007) et Grelet et al. (2016) qui évaluent la corrélation entre la méthode chimique et spectrophotométrie sur le lait uniquement. Van der Drift et al. (2012b) et Van Kneegsel et al. (2010) ont calculé leurs seuils comme présentant le meilleur couple de sensibilité et spécificité par rapport à des dosages sanguins de BHB. Les faibles prévalences de cétose subclinique dans leurs études (11% et 7%) reflètent peut être une différence importante des populations étudiées. Selon Tatone et al. (2016), les études sur la concordance entre mesure FTIR et cétose subclinique sont trop peu nombreuses et trop hétérogènes pour que cette méthode FTIR puisse être correctement évaluée (par méta-analyse par exemple).

**Tableau 9:**Sensibilités et spécificités des techniques de spectrophotométrie utilisées sur le lait dans la détection de la cétose subclinique par rapport à une méthode de spectrophotométrie en laboratoire de référence

Test sur le lait	Seuil de BHB sanguin pour la méthode de référence	Auteurs	Nombre de prélèvements	Seuil semi-quantitatif considéré	Sensibilité	Spécificité
Spectrophotométrie infrarouge (FTIR <sup>1</sup> )	1.2 mmol/L	Wilson et al., 2013	442	BHB>0.2 mmol/L	22%	92%
		Van der Drift et al., 2012b	1678	BHB>0.076 mmol/L	83%	76%
				Ac>0.131 mmol/L	71%	89%
		Van Kegsel et al., 2010	618	BHB>0.023 mmol/L	80%	71%
				Ac>0.07 mmol/L	80%	70%
		Spectrophotométrie (FIA <sup>2</sup> )	1.4 mmol/L	Denis-Robichaud et al., 2014	200	BHB>0.2 mmol/L
Ac>0.08 mmol/L	87%					95%
Modèle multivarié (BHB et Ac)	94%					94%
Spectrophotométrie (échantillons individuels)	1.2 mmol/L	Enjalbert et al., 2001	125	BHB>0.07 mmol/L	92%	57%
				Ac>0.16 mmol/L	92%	64%

<sup>1</sup>FTIR signifie Fourier Transformed InfraRed, la transformation de Fourier c'est un outil mathématique permettant de sélectionner les pics d'absorbances dans un large spectre et permet donc d'augmenter la taille du spectre testé à chaque analyse

<sup>2</sup>FIA signifie Flux Injection Analysis, c'est une méthode améliorée de spectrophotométrie dans le spectre visible qui améliore la vitesse et réduit les coûts d'une analyse par réaction enzymatique classique

Aujourd'hui les méthodes utilisant la technique FTIR ne se focalisent pas uniquement sur des valeurs précises de BHB ou d'acétone dans le lait. Les modèles actuels combinent les données des taux utiles de matière grasse et protéique du lait en plus de ces données de corps cétoniques. Le prochain paragraphe présente les performances de ces taux utiles dans la détection de la cétose subclinique. Malgré des sensibilités et spécificités moyennes, l'accessibilité facile à ces données les rend utiles. Puis nous verrons que des modèles combinant les taux du lait, des mesures infrarouges et des données épidémiologiques de chaque animal sont proposés par certains organismes.

## **2. Utilisation des taux utiles du lait**

Les variations des taux utiles du lait TB et TP sont facilement accessibles pour tout élevage adhérent au contrôle laitier. Le déficit énergétique provoque une baisse du TP et une hausse du TB. Cependant il est souvent plus précis de mesurer l'éloignement de ces taux via le rapport TB/TP ou la différence TB-TP. Les seuils utilisables sont : TP≤28 g/L ; TB≤41 ou 42 ou 45 g/L ; TB/TP≤1,5 ou 1,4 ou 1,33 ; TB-TP≥10 g/L. Les sensibilités, spécificités et coefficients de corrélation par rapport à une cétose subclinique définie pour BHB≥1,2 mmol/L sont résumés dans le tableau 10. A noter cependant que l'étude de Heuer et al. (2000) utilise ses taux pour refléter un déficit énergétique plutôt qu'une valeur de BHB sérique directement.

**Tableau 10:** Sensibilités et spécificités des seuils utilisant les taux utiles du lait pour prédire la cétose subclinique ou un déficit énergétique

Seuils testés	Auteurs / Date	Référence	Sensibilité / Spécificité ou coefficient de corrélation
<b>Taux protéique</b>			
<i>TP</i> ≤ 28 g/L	Duffield et al., 1997*	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=46% / Sp=80%
<i>TP</i> ≤ 28 g/L	Alves de Oliveira et al., 2014	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=53% / Sp=71%
<i>TP</i> ≤ 28 g/L	Denis-Robichaud et al., 2014	BHB ≥ 1,4 mmol/L	r=0,04
<i>TP</i> ≤ 29 g/L	Heuer et al., 2000	Déficit énergétique (10%)	Se=17% / Sp=85%
<i>TP</i> ≤ 29 g/L	Heuer et al., 2000	Déficit énergétique (25%)	Se=18% / Sp=86%
<i>TP</i> ≤ 31 g/L	Duffield et al., 1997*	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=80% / Sp=20%
<b>Taux butyreux</b>			
<i>TB</i> ≥ 41 g/L	Duffield et al., 1997*	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=54% / Sp=72%
<i>TB</i> ≥ 42 g/L	Denis-Robichaud et al., 2014	BHB ≥ 1,4 mmol/L	r=0,21
<i>TB</i> ≤ 45 g/L	Alves de Oliveira et al., 2014	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=30% / Sp=91%
<i>TB</i> ≥ 48 g/L	Heuer et al., 2000	Déficit énergétique (10%)	Se=39% / Sp=87%
<i>TB</i> ≥ 48 g/L	Heuer et al., 2000	Déficit énergétique (25%)	Se=28% / Sp=89%
<b>Taux butyreux / Taux protéique</b>			
<i>TB/TP</i> ≥ 1,11	Duffield et al., 1997*	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=88% / Sp=23%
<i>TB/TP</i> ≥ 1,3	Denis-Robichaud et al., 2014	BHB ≥ 1,4 mmol/L	r=0,17
<i>TB/TP</i> ≥ 1,33	Duffield et al., 1997*	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=58% / Sp=69%
<i>TB/TP</i> ≥ 1,4	Heuer et al., 2000	Déficit énergétique (10%)	Se=66% / Sp=68%
<i>TB/TP</i> ≥ 1,4	Heuer et al., 2000	Déficit énergétique (25%)	Se=61% / Sp=73%
<i>TB/TP</i> ≥ 1,4	Alves de Oliveira et al., 2014	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=53% / Sp=80%
<i>TB/TP</i> ≥ 1,4	Duffield et al., 1997*	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=40% / Sp=75%
<i>TB/TP</i> ≥ 1,5	Van Knegsel et al., 2010	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=66% / Sp=71%
<i>TB/TP</i> ≥ 1,5	Duffield et al., 1997*	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=22% / Sp=87%
<i>TB/TP</i> ≥ 1,5	Heuer et al., 2000	Déficit énergétique (10%)	Se=51% / Sp=87%
<i>TB/TP</i> ≥ 1,5	Heuer et al., 2000	Déficit énergétique (25%)	Se=41% / Sp=91%
<i>TB/TP</i> ≥ 1,6	Duffield et al., 1997*	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=17% / Sp=90%
<i>TB/TP</i> ≥ 1,6	Heuer et al., 2000	Déficit énergétique (10%)	Se=29% / Sp=96%
<i>TB/TP</i> ≥ 1,6	Heuer et al., 2000	Déficit énergétique (25%)	Se=19% / Sp=98%
<b>Combinaisons des Taux butyreux et Taux protéique</b>			
<i>TB-TP</i> ≥ 10	Alves de Oliveira et al., 2014	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=62% / Sp=72%
<i>TB</i> ≤ 41 g/L ou <i>TP</i> ≤ 28 g/L	Duffield et al., 1997	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=25% / Sp=75%
<i>TB</i> ≤ 41 g/L et <i>TP</i> ≤ 31 g/L	Duffield et al., 1997	BHB ≥ 1,2 mmol/L	Se=42% / Sp=85%

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; r : coefficient de corrélation

\* Pour l'étude de Duffield et al., 1997, *TP* ≤ 28 g/L est optimal parmi des seuils allant de 32 à 26 g/L, *TB* ≤ 41 g/L parmi des seuils allant de 35 à 44 g/L, *TB/TP* ≤ 1.33 parmi des seuils allant de 1,1 à 1,6 )

Le seuil optimal à retenir pour le taux protéique est  $TP \leq 28$  g/L. Sa spécificité est intéressante mais il n'est pas corrélé à des valeurs élevées de BHB (Denis-Robichaud et al., 2014) et il ne semble pas varier beaucoup avec le déficit énergétique (Heuer et al., 2000).

Pour le taux butyreux, les seuils de  $TB \geq 41$  ou  $42$  g/L présentent des valeurs de sensibilité et spécificité optimales et sont les mieux corrélés aux dosages de BHB. Cependant un couple  $Se=54\%$  /  $Sp=72\%$  n'est pas suffisant ni à l'échelle individuelle (spécificité) ni à l'échelle du troupeau (sensibilité). En utilisant des seuils de  $45$  g/L et plus, la spécificité devient utilisable même si la sensibilité chute grandement.

L'utilisation combinée d'un seuil sensible ( $TP \leq 31$  g/L) et d'un seuil spécifique ( $TB \geq 41$  g/L) donne un outil dont la précision s'approche du rapport TB/TP. La mesure de l'éloignement des taux via la différence ( $TB-TP \geq 10$ ) semble aussi intéressante. Cependant, ces combinaisons sont peu finalement utilisées en pratique.

Le rapport TB/TP semble avoir des couples sensibilité/spécificité plus équilibrés. Ce couple est optimal pour  $TB/TP \leq 1,4$  avec une spécificité proche de  $80\%$  tout en gardant une sensibilité de presque  $50\%$ . Comme avec le TB, en augmentant le seuil à  $TB/TP \leq 1,5$ , l'indicateur obtenu est très peu sensible mais possède une bonne spécificité. Ce rapport semble aussi être le mieux corrélé au déficit énergétique que les taux seuls (Heuer et al. 2000). Il est aussi plus élevé en début de lactation et chez les multipares ce qui est en accord avec les données épidémiologiques. Il apparaît ainsi comme l'indicateur le plus fiable.

Ces taux utiles et leurs combinaisons donnent des prévalences apparentes très variables en fonction de l'indicateur et du seuil. Elles vont du simple au triple, les prévalences étant plus élevées avec les indicateurs les plus sensibles (Herman, 2010). La prévalence réelle peut se calculer à partir des apparentes avec la formule :  $Prévalence\ réelle = [prévalence\ apparente - (1 - spécificité)] / [sensibilité + spécificité - 1]$ . Cependant les résultats ne sont pas fiables si les sensibilités et spécificités ne sont pas assez proches de 1. Ainsi, avec les indicateurs optimaux  $TB/TP \geq 1,4$ ,  $TP \leq 28$  g/L et  $TB \geq 45$  g/L, les prévalences calculées diffèrent de  $10\%$  à  $20\%$  dans une gamme de prévalences réelles allant de  $10\%$  à  $30\%$  (Duffield et al., 1997).

De plus, ces taux sont susceptibles de varier avec les systèmes de production, l'alimentation, la situation géographique et la saison. Le TB et le rapport TB/TP sont maximaux en hiver et minimaux en été et le contraire est observé pour le TP. Dans l'idéal il faudrait distinguer les types de production, les rations (notamment d'hiver et d'été) et les bassins de production. De plus, il existe un effet race sur ces taux. En utilisant une règle de 3 pour obtenir les seuils des autres races à partir de ceux de la Prim holstein et du tableau en annexe 3, la dispersion des données semble équivalente. Cela suggère une possible extrapolation de ces indicateurs aux autres races (Herman, 2010). Par exemple, une étude plus récente indique que les seuils sont les mêmes pour la Montbéliarde et la Prim holstein sauf pour le TP qui doit être utilisé avec  $TP \leq 29$  g/L pour la Montbéliarde (Alves de Oliveira et al (2014).

Les seuils à retenir sont :  $TB/TP \geq 1,5$  ou  $1,4$ ,  $TP \leq 28$  g/L et  $TB \geq 45$  g/L tout en sachant que la saison, l'alimentation, et la race ont une influence sur ces taux. Pour tous ces indicateurs, les sensibilités et spécificités ne sont pas assez élevées pour en faire des outils diagnostiques à l'échelle individuelle. Ils sont tout de même intéressants car ils sont disponibles dans la plupart des exploitations et permettent ainsi de suspecter une situation à risque. L'évaluation de la prévalence réelle et le dépistage individuel des animaux cétosiques nécessite cependant des moyens de détection plus précis et plus contraignants. Plus récemment, des modèles

d'utilisation conjointes des données du contrôle laitier et des dosages des corps cétonique dans le lait se sont développés et semblent assez prometteurs.

### **3. Combinaison des taux utiles et de dosages sur le lait : Cétodetect® et Cétomir®**

Le paragraphe traitant de la FTIR nous a montré que la mesure des concentrations en acétone et BHB dans le lait est difficile à interpréter. Il existe de nombreux seuils assez différents et les corrélations avec des dosages de BHB sanguins sont aussi très variées. Cependant, cette technique étant facile à mettre en place à grande échelle dans les organismes de contrôle laitier et des modèles combinant ses mesures FTIR avec les taux utiles ont été développés. Les résultats des mesures des corps cétoniques dans le lait ne sont alors pas utilisés seuls mais sont des indicateurs dont le poids est plus ou moins important dans le modèle. Les valeurs des dosages et des taux utiles sont classées dans différentes catégories au lieu d'utiliser un seul seuil. Par exemple, dans le modèle Cétomir®, un dosage de  $BHB \geq 0,2$  mmol/L est considéré à risque de cétose, un supérieur à 0,5 mmol/L à très fort risque, un compris entre 0,1mmol/L et 0,2mmol/L est douteux et un inférieur à 0,1 mmol/L est à risque faible de cétose. La valeur de chaque indicateur (Acétone, BHB, TB, TP, TB/TP...) est ainsi pondérée pour obtenir une note globale de risque de cétose.

Pour l'élaboration du modèle Cetodetect®, les liaisons entre les variables TB, TP, cellules, urée, acétone, BHB, stade et rang de lactation ont été étudiées par une Analyse en Composantes Principales couplée à une classification ascendante hiérarchique permettant de déterminer les valeurs seuils des variables discriminant au mieux les individus sains des individus identifiés comme atteints de cétose. Les seuils de FTIR utilisés pour l'acétone et le BHB dans le lait sont ceux de De Roos et al. (2007). L'étude binaire de ces différents indicateurs donne ensuite une note allant de 0 à 5 (0 : sain ; 1 à 5 : cétose subclinique de gravité croissante). Johan et Davière (2013), ont étudié la pertinence de ce modèle sur 60 vaches (10 pour chaque classe). Cetodetect® détecte les animaux en cétose subclinique avec 91% de sensibilité et 88% de spécificité par rapport au dosage de BHB sanguin. Ils ont aussi observé que les concentrations sériques en BHB et les teneurs sanguines en enzymes ASAT et GGT augmentent avec la note alors que la glycémie elle diminue. Ce modèle qui présente de bonnes performances a été le premier à voir le jour en France et est proposé aux éleveurs adhérents du Grand Ouest depuis 2012 sur les échantillons du contrôle laitier des animaux à moins de 100 jours de lactation.

En 2012, les organismes d'expertise laitière Valacta (Québec, Canada), Clasel (Grand Ouest, France) et Qlip (Belgique et Pays-Bas) ont proposé des mesures FTIR d'acétone et de BHB sur les échantillons prélevés lors des contrôles laitiers. Entre 2012 et 2014, la prévalence des résultats « à fort risques de cétose » a diminué de 4% à 5% au Canada et en France et celle des résultats « à risques moyens de cétose » a diminué de 7% et 9% respectivement. Aux Pays-Bas et en Belgique où les résultats sont présentés comme positifs ou négatifs, la prévalence est restée stable (cf. annexe 8). La diminution de ces prévalences peut s'expliquer par une prise de conscience de l'importance de la cétose subclinique, un meilleur ciblage et une meilleure prise en charge des individus atteints. Cependant, la cétose est fortement liée à la qualité de l'alimentation et l'organisme français signale que les ensilages de maïs étaient de moindre qualité en 2011 par rapport à ceux de 2013. De plus, ces résultats même si ils vont dans le bon sens ne sont obtenus que sur 2 ans et il faudra sans doute plus de temps pour évaluer les effets à long termes de ces mesures. Dans leur article évaluant les bénéfices de 2 ans de dépistage PAR

FTIR, Schwarz et al. (2015) estiment que le retour sur investissement est de 10 pour 1 avec ce genre de programme de détection.

OPTIMIR est un projet de recherche européen regroupant les données du spectre infrarouge du lait de 4 250 000 vaches provenant de 6 pays différents (cf. annexe 9). Il a pour but, d'harmoniser et standardiser les données de ces spectres, de créer une base de donnée européenne et de développer des modèles et équations de prédictions. Actuellement, des équations prédictives sont disponibles sur les concentrations dans le lait en calcium, phosphore, potassium, magnésium, citrate, BHB, acétone, sur les profils d'acides gras et même sur les émissions de méthane. La plupart des modèles combinant plusieurs facteurs sont en cours de développement mais l'indicateur de cétose subclinique est déjà disponible. En France, Cetomir® est proposé depuis 2016 au tarif de 0,185 euro/vache/contrôle. C'est un service de mesure infrarouge de l'acétone et du BHB sur les échantillons du contrôle laitier de chaque vache dans les 120 premiers jours de lactation. Il donne ensuite une note allant de 0 à 5 (0: Sain ; 1, 2 : Douteux ; 3,4, 5 : Malade) en combinant ces mesures aux taux utiles habituellement relevés.

Les données du spectre MIR du lait ouvrent de nouvelles possibilités de recherche sur les vaches laitières à grande échelle et dans de nombreux domaines. GenoSanté par exemple, est un projet collaboratif visant à développer des outils de sélection génétique. La première étape de ce projet a permis de montrer grâce aux données MIR, que l'héritabilité des valeurs de BHB et d'acétone dans le lait est de 0,12 à 0,15 (Barbat-Leterrier et al., 2016). D'autres projets sur des indicateurs de gestation ou même sur des réductions d'émission de méthane sont en cours.

#### **4. Utilisation de la glycémie**

Le dosage de la glycémie utilise les mêmes appareils que ceux utilisés pour doser les BHB mais utilise des bandelettes réactives différentes. Le prélèvement peut se réaliser sur du sang veineux ou capillaire et la glycémie est normale entre 40 mg/dL et 80 mg/dL soit entre 2,2mmol/L et 4,4 mmol/L (Mair et al., 2016). Plusieurs études s'accordent sur le fait que la glycémie est négativement corrélée à la concentration sanguine en BHB avec une pente allant de -0,4 à -0,6 (Tehrani-Sharif et al., 2012 ; Voyoda et Erdogan, 2010 ; Sakha et al., 2007). De plus, la glycémie est en moyenne plus basse chez les vaches céto-siques (Tehrani-Sharif et al., 2012 ; Sakha et al., 2007). Cependant, cette moyenne reste dans les valeurs normales de glycémie et beaucoup de vaches céto-siques sont normoglycémiques. En effet, un dosage de glucose inférieur à 2,2 mmol/L ne prédit une cétose (BHB $\geq$ 1,2 mmol/L) qu'avec 44% de sensibilité et 78% de spécificité (Asl et al., 2011). Ainsi, le glucose sanguin n'est pas utilisable comme marqueur cétose. Il est de plus sujet à de fortes variations journalières car il est régulé homéostatiquement contrairement aux AGNE naturellement plus basse (3,8 mmol/L contre 4,2 mmol/L) et celle-ci varie est plus sensible aux variations de balance énergétique (Bjerre-Harpøth et al., 2012).

Pourtant, le dosage du glucose sanguin garde un intérêt pronostic car une glycémie basse associée à des BHB élevés indique une cétose d'une plus grande gravité (Johan et Davière, 2013). Au contraire, une hyperglycémie oriente vers une cétose de type 2 (Mair et al., 2016) ce qui permet d'ajuster au mieux le traitement.

## **5. Dosages des acides gras non estérifiés (AGNE)**

Les acides gras non estérifiés proviennent de la lipomobilisation des réserves graisseuses de l'organisme et constituent le premier maillon de la lutte contre le déficit énergétique. Bjerre-Harpøth et al. (2012) ont provoqué expérimentalement une situation de déficit énergétique. Chez les vaches en début de lactation, les AGNE étaient plus élevés que chez les vaches en milieu ou fin de lactation avant même le début de la restriction alimentaire (alors que les concentrations en BHB étaient similaires dans les 3 groupes). Les concentrations sanguines en AGNE ont proportionnellement plus augmenté chez les vaches en milieu ou fin de lactation et les BHB ont au contraire plus augmenté chez les vaches en début de lactation. Cette expérience souligne la précocité de réponse des concentrations d'AGNE face à un déficit énergétique par rapport au BHB. Dans les 14 jours avant le vêlage, l'hypercétonémie en début de lactation n'est prédite qu'avec 45% de sensibilité et 69% en utilisant un seuil de 0,6mmol/L de BHB de spécificité alors que des valeurs d'AGNE $\geq$ 0,3 mmol/L présentent 77% de sensibilité et 74% de spécificité (Commun et al., 2014). Effectivement, le niveau d'AGNE dans la semaine précédant le vêlage est un bon indicateur de futurs troubles en début de lactation. L'utilisation des seuils de 0,3 à 0,5 mmol/L permet de prédire : une augmentation du risque de déplacement de caillette (OR=2,3 à 2,9), de cétose clinique, de réforme précoce, de métrite, de rétention placentaire (OR=1,8 à 2,0), un allongement de l'intervalle Vêlage-Insémination fécondante (20%), une diminution de la production laitière (1.6kg/jour de lait en moins sur les 60 premiers jours de lactation) (Chapinal et al., 2012a ; Chapinal et al., 2011 ; Ospina et al., 2010c ; Leblanc et al., 2005). Des dosages trop élevés en AGNE dans les deux premières semaines de lactation aboutissent à des résultats similaires. Les seuils utilisés sont alors plus élevés (0,7 mmol/L à 1,0 mmol/L) et les Odds ratio plus importants (4,3 pour le déplacement de caillette ; 3,6 pour la réforme précoce ; 1.45 pour les mammites ; 593 kg de lait en moins sur une lactation standardisée 305 jours ; 32% de réussite en moins en première insémination) (Abdeli et al., 2017 ; Chapinal et al., 2011 ; Seifi et al., 2011 ; Ospina et al., 2010b, Melendez et al., 2009).

Le dosage des AGNE s'effectue par mesure d'absorbance après une réaction colorée. Les échantillons peuvent être envoyés à la plupart des laboratoires d'analyse mais il existe un spectrophotomètre portable est aussi commercialisé (cf. annexe 10). Cet appareil n'est pas utilisable au chevet des vaches mais peut être installé à la clinique ou dans un laboratoire ambulancier. Il présente une très bonne corrélation avec des analyseurs de référence ( $r=0,97$ ) mais il surestime la concentration en AGNE de 0,145mmol/L en moyenne (Commun et al., 2014). Cette méthode présente quand même l'inconvénient de nécessiter 45 minutes par série d'analyse à cause du temps de contact des réactifs qui se périment sous 30 jours (boîtes de 50). Le dosage des AGNE est aussi beaucoup plus cher que celui des corps cétoniques. Il faut compter 15€ à 20€ si l'échantillon est envoyé à un laboratoire et chaque analyse avec le lecteur DVM-NEFA® (qui vaut lui-même environ 400€) coûte 3€, à cela s'ajoute à cela les frais de la prise de sang, du déplacement... En général l'analyse est facturée 10€-12€ à l'éleveur. Le dosage des AGNE n'est donc pas envisageable à grande échelle mais la précocité des informations qu'il fournit est pertinente si les animaux à tester sont correctement ciblés. Prélever uniquement les vaches à risque pour intervenir précocement sur leur état de déficit énergétique peut constituer une solution pertinente.

Au-delà de l'utilisation des AGNE comme substitue plus précoce au BHB, il existe des cétoses de type II caractérisées par une stéatose importante et peu de production de corps cétoniques. Cette complexité des réponses de la vache laitière

au déficit énergétique péri-partum se retrouve dans les corrélations variables entre les concentrations de BHB et d'AGNE. Asl et al. (2011) rapportent une bonne corrélation ( $r=0,76$ ) alors que Gelé et al. (2015) et McCarthy et al. (2015) observent des corrélations très faibles ( $r=0,03$  à  $0,26$ ). L'annexe 11 montre la répartition anarchique des concentrations en AGNE par rapport à celle en BHB dans l'étude de Gelé et al. (2015). Les mécanismes menant à l'état de cétose subclinique mêlent plus ou moins exclusivement les deux types de cétozes. Ainsi, cette maladie si importante du post-partum ne peut se résumer à un dosage élevé de BHB. Le dosage des AGNE prend alors tout son sens dans la caractérisation du type de cétose. Avec les moyens actuels, ce diagnostic reste individuel mais un développement de techniques utilisables à grande échelle pourrait aider à identifier et comprendre les prédispositions de certains animaux à la cétose en début de lactation.

## **6. Autres marqueurs de déséquilibre énergétique**

### **6.1 Mesure du citrate dans le lait**

Le citrate est un composant faisant partie du cycle de Krebs, il joue donc un rôle clés dans le métabolisme énergétique (Duffield, 2000). Pourtant, Bjerre-Harpøth et al. (2012) ont observé que le citrate était un marqueur dont la concentration dans le lait augmente précocement et fortement lors d'un déficit énergétique. Il augmente de 58% après 48h ce qui est supérieur à l'augmentation des BHB. De plus, la détection de ce paramètre dans le lait est beaucoup plus simple et précise que celle des autres corps cétoniques. En effet, les concentrations moyenne de citrate dans le lait chez les vaches en post-partum est de l'ordre de 9 mmol/L ce qui est 90 et 45 fois plus que l'acétone et le BHB respectivement. La spectrophotométrie infrarouge est alors très bien corrélée aux méthodes chimiques ( $r=0,9$ ) ce qui n'est pas le cas de l'acétone et du BHB ( $r=0,7$ ) (Grelet et al., 2016). La mesure du citrate est donc extrêmement prometteuse pour détecter les états de déficit énergétiques à moindre coût et à grande échelle. Il faudra toutefois plus d'études pour déterminer un seuil d'alerte bien corrélé à l'état de cétose subclinique.

### **6.2 Rôle du FGF-21**

Le Fibroblast Growth Factor 21 est une hormone exprimée dans le foie lors de déficit énergétique, il stimule la néoglucogénèse, l'oxydation des acides gras et la cétogénèse. Ses concentrations sanguines varient physiologiquement autour du part : une augmentation est observé 3 jours avant le part avec un pic au vêlage, puis un niveau stable pendant les 3 premières semaines de lactation puis redescend à des niveau plus bas (cf. annexe 12) (Schoenberg et al., 2011). Expérimentalement, une balance énergétique négative entraine 4 jours plus tard une augmentation du FGF-21 et une suralimentation diminue sa concentration (Chuang et al., 2015). De plus, il existe une corrélation assez forte ( $r=0,72$ ) entre le FGF-21 et le BHB et Chuang et al. (2016) proposent qu'un seuil de 300,85 pg/mL correspondrait à des valeurs de BHB  $\geq 1,2$  mmol/L. Cependant, plus d'études sont nécessaire pour préciser cette corrélation et le test actuel utilise une technique ELISA ne pouvant pas remplacer les mesures de BHB. L'enjeu de l'étude de ce marqueur se situe plutôt du côté de l'étude fondamentale du lien entre cétose et balance énergétique négative.

### 6.3 Diminution de la rumination

Une diminution de la rumination de l'ordre de 45 minutes à 1 heure par jour pendant la semaine précédant le part et dans les deux semaines qui le suivent a été associée à un plus grand risque de d'hypercétonémie (Kaufman et al., 2016, Soriani et al., 2012). Ces informations sur la rumination peuvent être enregistrées automatiquement via des colliers équipés de microphone. Cependant, seule une relation entre baisse de rumination et des concentrations élevées en BHB a été montrée et les auteurs n'ont pas pu établir de seuil correctement corrélé à un état de subcétose ou non. Cet indicateur est donc prometteur mais nécessite plus d'études pour pouvoir être utilisé en pratique.

### 6.4 Temps passé debout

Itle et al. (2015) ont observé rétrospectivement un temps passé debout pendant la dernière semaine de gestation plus long pour les vaches ayant par la suite développé une hypercétonémie. Ces auteurs supposent que cette différence est due à des phénomènes de compétition à l'auge dans lesquels certaines vaches passeraient plus de temps debout à attendre d'avoir accès à l'alimentation. Cependant, dans cette étude, la densité de vaches était inférieure aux recommandations et la quantité de matière ingérée par chaque vache n'a pas été mesurée. Dans une étude plus récente, Rodriguez-Jimenez et al. (2018), ont observé qu'au contraire les vaches développant une cétose subclinique passent rétrospectivement moins de temps debout que les autres pendant les semaines précédant et suivant le part. Ils ont aussi observé que ces vaches ingéraient significativement moins de ration. Leur hypothèse est que les vaches à risque de cétose sont au contraire celles qui passent plus de temps couchées et qui s'alimentent moins. Dans ces deux études les conditions de vie des vaches n'étaient pas les mêmes (stabulation libre pour Itle et al., 2015 et stabulation libre puis entravée après le part pour Rodriguez-Jimenez et al., 2018) et il est alors difficile au vu de leurs hypothèses explicatives de conclure sur un lien entre le temps passé debout et la cétose extrapolable à l'ensemble des élevages. De plus, ce temps passé debout dépend beaucoup du bâtiment (qualité du couchage, difficulté d'accès à l'auge, nombre de place à l'auge, cul-de-sac exacerbant les phénomènes de dominance...) et de suivi des boiteries par l'éleveur. Ainsi, malgré le fait que ce paramètre soit facilement mesurable car il est déjà utilisé pour relever l'augmentation d'activité au moment des chaleurs, les quelques études sur le sujet ne sont pas concordantes et le temps passé debout semble dépendre d'autres facteurs environnementaux propre à chaque exploitation ce qui le rend peu utilisable en pratique pour l'instant.

La seconde partie de cette thèse concerne l'étude d'un protocole de détection des cétooses subcliniques réalisé lors des visites de suivi de reproduction par l'école vétérinaire de Toulouse. Ce protocole ajoute à un suivi de reproduction classique un examen des vaches entre 20 et 50 jours post-partum comprenant notamment un dosage de BHB. L'objectif de cette partie sera de confronter les données de la littérature avec un cas particulier où les moyens de détection sont limités. Cette situation est proche de celle du vétérinaire praticien.

## Partie 2 : ÉTUDE D'UN CAS PRATIQUE D'UN ÉLEVAGE SUIVI PAR LE SERVICE DE PATHOLOGIES DE LA REPRODUCTION DE L'ENVT SUR LA PERIODE DU 01/01/2016 AU 31/12/2016

### A. PRESENTATION DE L'ELEVAGE ET DU SUIVI

#### 1. Description de l'élevage

L'exploitation suivie se situe au Sud de Toulouse dans le bassin d'élevage du Sud-Ouest de la France. Il se compose de 5 UTH travaillant sur trois types de production :

- un atelier bovin laitier composé de 130 vaches dont une centaine à la traite et environ 40 génisses Prim'Holstein
- un atelier bovin allaitant comprenant une centaine de mères Blondes d'Aquitaine
- un atelier de polyculture céréalière (maïs, tournesol, colza, blé, orge)

La surface agricole utile se compose de 120 hectares de maïs (60 hectares pour l'ensilage et 60 hectares pour le grain), 15 hectares de tournesol, 15 hectares de colza, 60 hectares d'autres céréales (blé, orge) et 120 hectares de prairies naturelles. Nous nous intéresserons ici uniquement à l'atelier bovin laitier.

**Tableau 11:** Principaux indicateurs de production sur l'année 2016 de cet atelier comparés aux moyennes nationale et régionale (Source : contrôle laitier 2016)

	Moyenne élevage	Moyenne nationale Prim Holstein	Moyenne Prim Holstein du département (31)
<b>Effectifs à la traite</b>	99	9% des exploitations ont 100 vaches laitières ou plus et la médiane est à 50 vaches laitières (toutes races confondues)	NR
<b>Production annuelle</b>	1 110 000 L	407 000 L (toutes races confondues)	306 000 L (toutes races confondues en Midi-Pyrénées)
<b>Production / vache / jour</b>	31,1 kg	NR	NR
<b>Production / lactation brute</b>	10 135 kg	9336 kg	9321 kg
<b>TB moyen</b>	39,4 g/kg	39,3 g/kg	38 g/kg
<b>TP moyen</b>	31,1 g/kg	31,8 g/kg	31,7 g/kg

NR ; non renseigné

L'élevage étudié est au-dessus de la moyenne nationale en termes de production laitière annuelle et de production laitière par vache. Il fait partie des 9% d'élevages de Prim Holstein avec les plus grands effectifs en France. Au niveau qualitatif, les TB et TP sont proches de la moyenne nationale mais le TB est supérieur à la moyenne départementale.

Les vaches en lactation vivent dans une stabulation libre avec logettes et accès à un parcours de 1 hectare. Les vaches prêtes à vêler (génisses pleines et vaches tarées) sont élevées sur une aire paillée avec parcours extérieur, séparées du reste du troupeau. Elles sont rentrées en stabulation deux semaines avant la mise bas pour les tarées et trois semaines avant la mise bas pour les génisses (pour s'habituer aux logettes).

Les vêlages sont étalés prioritairement de septembre à février. La mise à la reproduction se fait par insémination artificielle environ 60 jours après le vêlage sur visualisation des chaleurs par l'éleveur. Un taureau limousin est éventuellement utilisé pour les vaches avec plus de 3 IA. Les génisses sont mises à la reproduction vers l'âge de 15 mois pour un premier vêlage vers 22-24 mois.

## **2. Le suivi réalisé par l'école vétérinaire de Toulouse**

Des visites sont réalisées deux fois par mois tout au long de l'année sauf en août où une seule visite est programmée. Ces visites consistent en un suivi de reproduction à la suite duquel des traitements hormonaux sont proposés à l'éleveur et réalisés le jour même. Ce suivi comprend un examen des vaches en post-partum avec notamment un dépistage de la cétose subclinique. Le protocole est le suivant :

- diagnostic de gestation par échographie transrectale pour les vaches et génisses inséminées depuis au moins 28 jours. Les vaches vues gravides pour la première fois seront revues à la prochaine visite pour confirmation jusqu' 2 mois de gestation. Pour les vaches vides, un examen échographique des ovaires permet d'évaluer la cyclicité.
- pour les animaux en anœstrus (vaches non inséminées à plus de 60 jours de lactation), une échographie des ovaires permet de différencier les vaches cyclées n'exprimant pas leurs chaleurs des vaches en anœstrus vrai. Il est conseillé d'attendre une reprise d'état pour les vaches trop maigres. L'administration de prostaglandines est proposée pour les animaux en dioœstrus afin d'induire des chaleurs 2 à 5 jours plus tard. La pose de dispositifs libérant des progestagènes est proposée pour les vaches en anœstrus vrai.
- pour les vaches en post-partum (entre 20 et 50 jours de lactation), l'involution utérine est évaluée par voie transrectale et une exploration vaginale permet de détecter d'éventuelles métrites qui sont alors traitées en fonction de leur gravité, généralement avec du Métricure®. L'évolution de ces métrites est ensuite réévaluée lors de la visite suivante. Un dosage systématique des BHB est réalisé avec le lecteur portatif Optium Xceed® sur un échantillon de sang total prélevé à la veine coccygienne.
- Des dosages de BHB sont également parfois réalisés sur des vaches en fin de gestation et des vaches entre 5 et 20 jours de lactation (cette dernière catégorie de vache fait l'objet de dosages systématiques depuis 2017).
- les notes d'état corporel (NEC) de toutes les vaches et génisses observées ainsi que d'une dizaine de vaches tarées sont relevées

A la suite de chaque visite, un rapport est envoyé à l'éleveur. Il a pour but de lister les résultats des animaux examinés et de faire un diagnostic global des problèmes de reproduction observés et des facteurs de risque comme la cétose subclinique.

## **B. LES INDICATEURS DE CETOSE ET LEURS PERTINENCES**

### **1. Les indicateurs à notre disposition, leurs seuils et leurs concordances**

Les paramètres évaluant la cétose à notre disposition dans ce type de suivi sont :

- Les dosages de BHB sanguin entre 20 et 50 jours de lactation
- Les résultats du contrôle laitier mensuel (TB, TP, production laitière)
- Les variations de NEC

Pour chacun de ces indicateurs, plusieurs seuils peuvent être utilisés pour définir la cétose subclinique. La référence est un dosage des BHB supérieur ou égal à 1,2 mmol/L ou 1,4 mmol/L. Dans le cadre de ce suivi, un seul prélèvement par animal est effectué sur une période assez large. Les taux utiles et la production laitière sont mesurés une fois par mois, à un moment la plupart du temps différent de celui du dosage de BHB. Les NEC sont relevées régulièrement entre la fin du tarissement et la confirmation de gestation. Les variations de NEC relevées donnent une idée de l'ampleur du déficit énergétique de la vache en début de lactation, une perte de moins d'1 point de NEC est physiologique dans le premier mois de lactation. En l'absence de protocole incluant des dosages de BHB répétés, il est intéressant de considérer les différents critères à notre disposition plutôt que de se baser uniquement sur le seul dosage de BHB. Le tableau 12 ci-dessous utilise les seuils proposés par Nouvel et al. (2015) dans « Le nouveau praticien vétérinaire » et présente toutes les vaches dont au moins un des indicateurs proposés est positif au cours des 50 premiers jours de lactation.

**Tableau 12:**Concordance des différents critères de cétose subclinique sur les 50 premiers jours de lactation et entre le premier et le deuxième contrôle laitier pour la chute de lait.

N° de travail	Seuils de cétose subclinique	Jpp BHB	BHB ≥1.4 (mmol/L)	BHB ≥1.2 (mmol/L)	Jpp CL	TB/TP≥1.5	TB/TP≥1.4	TB≥45 (g/L)	TP≤28 (g/L)	Chute de lait≥25%	Chute NEC≥1.5	
	1512	21	5.9	5.9	16	1.68	1.68	47	27.9	-15%	1.7	
	2849	26	4.3	4.3	15	2.64	2.64	74.1	28	0%	1	
	730	28	3.6	3.6	17	1.90	1.90	50.1	26.4	-19%	0	
	1557	27	2.9	2.9	44	1.86	1.86	47.2	25.3	9.1%	1.25	
	2838	31	2.3	2.3	34	1.67	1.67	45.1	27	-9.7%		
	6441	25	1.6	1.6	12	1.90	1.90	50.6	26.6	-5.6%		
	1549	29	1.5	1.5	31	1.78	1.78	47.1	26.5	15.2%	0.7	
	3106	20	1.5	1.5	27	1.78	1.78	45.7	25.7	8.8%		
	2835	34	1.3	1.3	36	1.61	1.61	45	27.8	-11%	0.25	
	1568	30	5.1	5.1	15	1.62	1.62	47.8	29.4	11.2%	1.25	
	3062	20	2.9	2.9	23	1.86	1.86	54.6	29.4	7.7%	0.75	
	1565	20	2	2	34	1.59	1.59	46.6	29.2	7.3%	1	
	2846	34	1.3	1.3	20	1.48	1.48	46.5	31.5	-11%	1.75	
	2866	29	1.2	1.2	18	1.69	1.69	50.5	29.9	-8.8%	1	
	3097	28	3	3	32	1.75	1.75	44.7	25.4	1.6%	1.5	
	8028	29	1.6	1.6	24	1.61	1.61	44.1	27.4	-21%	1.7	
	743	24	3.4	3.4	42	1.57	1.57	35.2	22.4	16%	0	
	1559	23	3.3	3.3	36	1.81	1.81	41.2	22.8	-4.7%	1	
	1519	28	4.4	4.4	42	1.69	1.69	42.2	25	-8.9%		
	2832	29	2.4	2.4	31	1.54	1.54	38.1	24.7	2%	0	
	1555	28	1.4	1.4	17	1.59	1.59	36.9	23.2	11.3%	0.3	
	2839	43	1.3	1.3	44	1.51	1.51	38.6	25.5	2.2%	0.5	
	2826	34	1.2	1.2	41	1.58	1.58	37.7	23.8	7%	0	
	3075	32	2.8	2.8	35	1.51	1.51	44.3	29.3	-3%	0.2	
	3063	26	2.4	2.4	28	1.43	1.43	43.3	30.1	-5%	0.25	
	3084	34	2.3	2.3	15	1.47	1.47	41.4	28.2	8.3%	1	
	725	26	1.3	1.3	40	1.44	1.44	44	30.6	12%	0.3	
	3078	34	1.4	1.2	57	1.47	1.47	48.9	33.2	18%	0.5	
	3064	26	1.2	1.2	28	1.40	1.4	38.3	27.3	5.7%	0	
	3077	29	1.7	1.7	36	1.29	1.29	29.7	23	-8%		
	3092	38	1.7	1.7	33	1.32	1.32	34.7	26.3	19%	1	
	4768	20	2	2	51	1.31	1.31	36.8	27.9	11.7%	1.2	
	4776	29	1.6	1.6	19	1.29	1.29	35.9	27.8	-9%		
	1547	27	1.4	1.4	60	1.26	1.26	42.8	34	7%		
	1188	22	1.3	1.3		Réforme avant 1 <sup>er</sup> contrôle laitier (mérité)						
	1570	28	1.2	1.2	35	1.3	1.3	42.6	32.6	2.8%	0.25	
	4793	36	1.2	1.2							0.75	
	3113	27	0.9	0.9	44	2.3	2.3	63	27.3	3%	1	
	3093	48	1.1	1.1	18	1.93	1.93	47.3	24.4	12%	0.25	
	2828	20	0.8	0.8	15	1.92	1.92	52.1	27.1	5.7%	1.5	
	1553				19	2.0	2.0	50.1	25	5%	0	
	9697				27	1.89	1.89	47.7	25.2	-0.5%		
	713	21	0.7	0.7	28	1.91	1.91	49	25.6	-3.4%	1.25	
	2852	30	0.9	0.9	28	1.73	1.73	47.2	27.2	15.9%	1.25	
	4801				38	1.62	1.62	47.2	29	27%		
	1535	37	1	1	25	2.39	2.39	69.2	28.9	-8.4%	0	
	1556	32	0.6	0.6	7	2.33	2.33	66.3	28.4	12.9%	0	
	4914				10	1.84	1.84	58.6	31.7			
	1544				55	1.72	1.72	48.4	28.1	15%		
	3110	26	0.7	0.7	33	1.69	1.69	50.6	30	-9%	0	
	3111	22	0.9	0.9	10	1.52	1.52	60	39.4	-8.4%	1	
	4798				21	1.43	1.43	48.3	33.6	-8.9%	0.5	
	720	49	0.6	0.6	9	1.42	1.42	48.2	33.8	7.7%	1	
	1539	22	1.1	1.1	25	1.58	1.58	44.2	28	39.8%	1.5	
	724	26	0.9	0.9	35	1.62	1.62	41.2	25.4	-7%	1.75	
	1526				19	1.60	1.60	38.3	23.9	6.9%	2	
	3066				14	1.63	1.63	44	27	-7.5%		
	3112	42	0.8	0.8	31	1.61	1.61	41.9	26	2%	1	
	3069	50	0.8	0.8	44	1.57	1.57	40.9	26.1	10.7%	1.25	
	1540	30	0.8	0.8	37	1.56	1.56	37.7	24.1	14%		

2827	36	0.9	0.9	22	1.55	1.55	38	24.5	3%	0.5
3081	21	0.9	0.9	22	1.55	1.55	41	26.4	3.1%	
3071	29	1	1	24	1.54	1.54	38.2	24.8	13.3%	0
2864	26	0.8	0.8	28	1.51	1.51	39.2	25.9	-2.4%	0.75
1564	34	0.7	0.7	41	1.48	1.48	34	22.9	18%	1.75
4796				23	1.40	1.40	38.6	27.5	2.2%	1.5
4808				41	1.42	1.42	36.5	25.7	-3.2%	0
1562	28	0.8	0.8	15	1.53	1.53	43.8	28.6	16.7%	1.5
3088				50	1.55	1.55	44.8	28.9	8.8%	
4783	39	0.9	0.9	31	1.52	1.52	43.6	28.7	-6%	1
2833	49	0.6	0.6	52	1.41	1.41	41.6	29.6	6%	0
3085				31	1.38	1.38	35.3	25.6	22.5%	1.25
2860	27	0.6	0.6	44	1.28	1.28	33.3	25.9	3%	
2830	50	0.3	0.3	44	1.35	1.35	35.6	26.3	14.4%	0
3096	26-40	0.5	0.5	35	1.28	1.28	34.1	26.5	8.7%	1.25
3091	28	0.7	0.7	37	1.23	1.23	34.7	26.3	1.4%	
3076	31	0.9	0.9	44	1.38	1.39	37.1	26.7	13.2%	0.75
2837	22	1.1	1.1	36	1.23	1.23	33.3	26.9	14.8%	
2840	59	0.9	0.9	44	1.19	1.19	32.2	27	8.5%	1.25
712	36	0.9	0.9	22	1.18	1.18	32	27.1	10.8%	
3105	36	0.8	0.8	31	1.36	1.36	37.1	27.1	3.4%	1
4771	47	1	1	36	1.21	1.21	33.4	27.5	-15%	1
3089	23	0.6	0.6	24	1.01	1.01	29.9	27.2	11.5%	
4910				29	1.39	1.39	38	27.2		
4772	29	0.9	0.9	46	1.16	1.16	36.8	28	4.2%	0
2844	34	0.6	0.6	55	1.23	1.23	34.3	28	11%	0
<b>TOTAL DE VACHES POSITIVES</b>		<b>27</b>	<b>37</b>		<b>52</b>	<b>63</b>	<b>31</b>	<b>59</b>	<b>2</b>	<b>11</b>

(Légende :  critère en faveur d'une cétose subclinique ;  
 Jpp BHB = jours post-partum au dosage de BHB ; Jpp CL = jours post-partum au 1<sup>er</sup> contrôle laitier)

Le tableau ci-dessus montre qu'un certain nombre de vaches présente beaucoup d'indicateurs en faveur d'une cétose subclinique (vaches groupées en début du tableau) mais il existe aussi de nombreux cas de vaches pour lesquelles ces indicateurs ne sont pas concordants (vaches en fin de tableau).

Une chute de production laitière de 25% semble un évènement trop rare pour être utilisé. La variation de production par vache utilisée est celle entre deux contrôles laitiers mensuels. L'écart temporel entre ces deux mesures est sans doute la cause de l'inutilité cet indicateur ici. En effet, la production chute à la suite d'une cétose mais augmente une fois l'animal guéri. De plus, les 50 premiers jours de lactation correspondent physiologiquement à une montée en lait, il n'est ainsi pas rare d'observer des vaches avec une augmentation de la production (diminution négative dans le tableau) alors que les BHB sont élevés. Dans notre cas, le suivi de la production laitière semble inutile mais doit être envisagé pour des installations mesurant et archivant la production individuelle quotidienne.

La perte d'un point et demi de NEC est aussi un évènement trop rare pour être utile. La perte d'un point de NEC est considérée comme admissible, abaisser ce seuil à un point ne tiendrait donc pas compte de la perte d'état physiologique en début de lactation. Par ailleurs, l'évaluation de la NEC comporte une part de subjectivité augmentée dans notre cas où l'évaluation est réalisée par des étudiants différents à chaque visite.

Un TP $\leq$ 28g/L semble être assez fréquent et pas forcément en lien avec les autres indicateurs. En effet, 15 vaches ne présentent que ce critère pour indiquer une cétose subclinique. Ces résultats sont cohérents avec la littérature concernant la

mauvaise corrélation avec les dosages de BHB mais la spécificité de ce taux est ici bien plus faible que ce qui a pu être observé (44% contre 70-80%).

Au contraire, observer un  $TB \geq 45 \text{ g/L}$  est moins fréquent et cet indicateur est plus spécifique que sensible comme rapporté dans la littérature. Cependant, avec ici une spécificité de 60% contre 80-90% dans la littérature, les performances de ce test semblent plus faibles.

Comme dans littérature, la combinaison des taux via le rapport TB/TP semble plus pertinente que les taux pris seuls. Les différences de concordance des indicateurs peuvent se quantifier via leurs sensibilités et spécificités vis-à-vis d'un dosage de  $BHB \geq 1,2 \text{ mmol/L}$  souvent considéré comme gold standard. Le tableau 13 révèle que les taux utiles n'identifient pas les mêmes individus que le dosage de BHB et leurs couples sensibilité/spécificité sont globalement plus faible que dans la littérature (Tableau 10) notamment au niveau de la spécificité.

La plupart des cas de cétose subclinique s'étalent sur la période des 0-60 jpp et un épisode dure environ 4-5 jours. Il est donc fort probable qu'un dosage unique de BHB ne permette pas de détecter tous les cas. Le premier contrôle laitier est l'occasion d'avoir une deuxième évaluation de l'état de la vache par rapport à la cétose et l'utilisation du rapport TB/TP semble pertinente en complément du dosage de BHB. Le nombre de jours parfois important entre le dosage de BHB et le contrôle laitier peut potentiellement expliquer les nombreux cas où les taux utiles ne sont pas cohérents avec les dosages. Cependant dans cet élevage, il n'y a pas de corrélation entre les cas où  $BHB \geq 1,2 \text{ mmol/L}$  et  $TB/TP \geq 1,5$  sont discordants et l'écart entre dosages et contrôles (écart de 1 à 33 jours avec une médiane à 9 jours). Deux cas de figures seront considérés par la suite : 1) vaches considérées céto-siques sur la base d'un dosage de  $BHB \geq 1,2 \text{ mmol/L}$ , 2) vaches considérées céto-siques sur la base d'un dosage de  $BHB \geq 1,2 \text{ mmol/L}$  ou un  $TB/TP \geq 1,5$ . L'ajout du critère  $TB/TP \geq 1,5$  a pour objectif d'augmenter la sensibilité pour minimiser les faux négatifs au prix de quelques faux positifs (pour rappel, les faux négatifs sont plus graves économiquement).

**Tableau 13:** Concordance des différents indicateurs par rapport à un dosage de  $BHB \geq 1.2 \text{ mmol/L}$

	<b>BHB <math>\geq 1.4</math> (mmol/L)</b>	<b>TB/TP<math>\geq 1.5</math></b>	<b>TB/TP<math>\geq 1.4</math></b>	<b>TB<math>\geq 45</math> (g/L)</b>	<b>TP<math>\leq 28</math> (g/L)</b>	<b>Chute de lait<math>\geq 25\%</math></b>	<b>Chute NEC<math>\geq 1.5</math></b>	<b>BHB<math>\geq 1.2</math> mmol/L ou TB/TP<math>\geq 1.5</math></b>
<b>Sensibilité</b>	<b>73%</b> (27/37)	<b>69%</b> (24/35)	<b>83%</b> (29/35)	<b>43%</b> (15/35)	<b>66%</b> (23/35)	<b>0%</b> (0/35)	<b>11%</b> (4/35)	<b>100%</b> (35/35)
<b>Spécificité</b>	<b>100%</b> (27/27)	<b>55%</b> (24/44)	<b>56%</b> (29/52)	<b>60%</b> (15/25)	<b>44%</b> (23/52)	<b>0%</b> (0/1)	<b>44%</b> (4/9)	<b>53%</b> (35/66)

Les vaches sans dosage de BHB ou contrôle laitier ne sont pas prises en comptes (14 vaches).

## **2. Prévalences à différents stades de lactation pour les différents indicateurs**

Le tableau 14 présente les pourcentages de vaches positives pour les différents indicateurs à plusieurs stades de lactation. En cohérence avec l'effet de concentration lié à la diminution de la production, une augmentation du pourcentage de vaches présentant un TB au-dessus de 45 g/L et une diminution du pourcentage de vaches présentant un TP inférieur à 28 g/L sont observées en fin de lactation. La

diminution du pourcentage de vache présentant des TB hauts en début de lactation (à 16 jpp et 60 jpp) peut s'expliquer par un effet dilution lié à l'augmentation de la production sur les premiers mois de lactation et/ou par une prévalence de cétose plus forte entre 0 et 15 jpp. Cette période du tout début de lactation est plutôt propice aux cétozes de type II avec une forte production d'AGNE d'où une augmentation de la matière grasse du lait. En ce qui concerne le TP, la proportion de vaches avec un TP augmente entre 16 jpp et 60 jpp ce qui est compatible avec un effet dilution. Un TP bas est un signe de déficit énergétique lié aux cétozes de type I que l'on retrouve aussi préférentiellement au pic de lactation entre 30 jpp et 50 jpp. La proportion de rapports TB/TP élevés diminue au cours de la lactation et la majorité des cas sont répartis sur les deux premiers mois de lactation. Tous ces éléments indiquent qu'il y a moins de phénomène de déficit énergétique et de mobilisation graisseuse en fin de lactation donc à priori moins de cétose. Il est cependant possible que des cas de cétose se développent après deux mois de lactation et passent inaperçus en l'absence de dosage de BHB.

Le seuil de BHB (1,2 ou 1,4 mmol/L) a un effet important sur la prévalence annuelle en induisant une différence +/-13%. Mais quel que soit le seuil, la prévalence dans cet élevage est au-dessus des seuils d'alarme de 15% ou 25% proposés par Ospina et al. (2010a) et Oetzel et al. (2004). L'élevage suivi est donc dans une situation assez dégradée où la mise en place de mesures serait bénéfique.

L'utilisation du rapport TB/TP seul ou en plus du dosage de BHB aboutit à des prévalences annuelles du même ordre de grandeur. Ce rapport semble être un moyen simple et peu onéreux d'estimer assez justement la situation d'un élevage vis-à-vis de la cétose subclinique.

**Tableau 14:**Prévalence de vaches au-dessus des différents seuils à différents stade de lactation

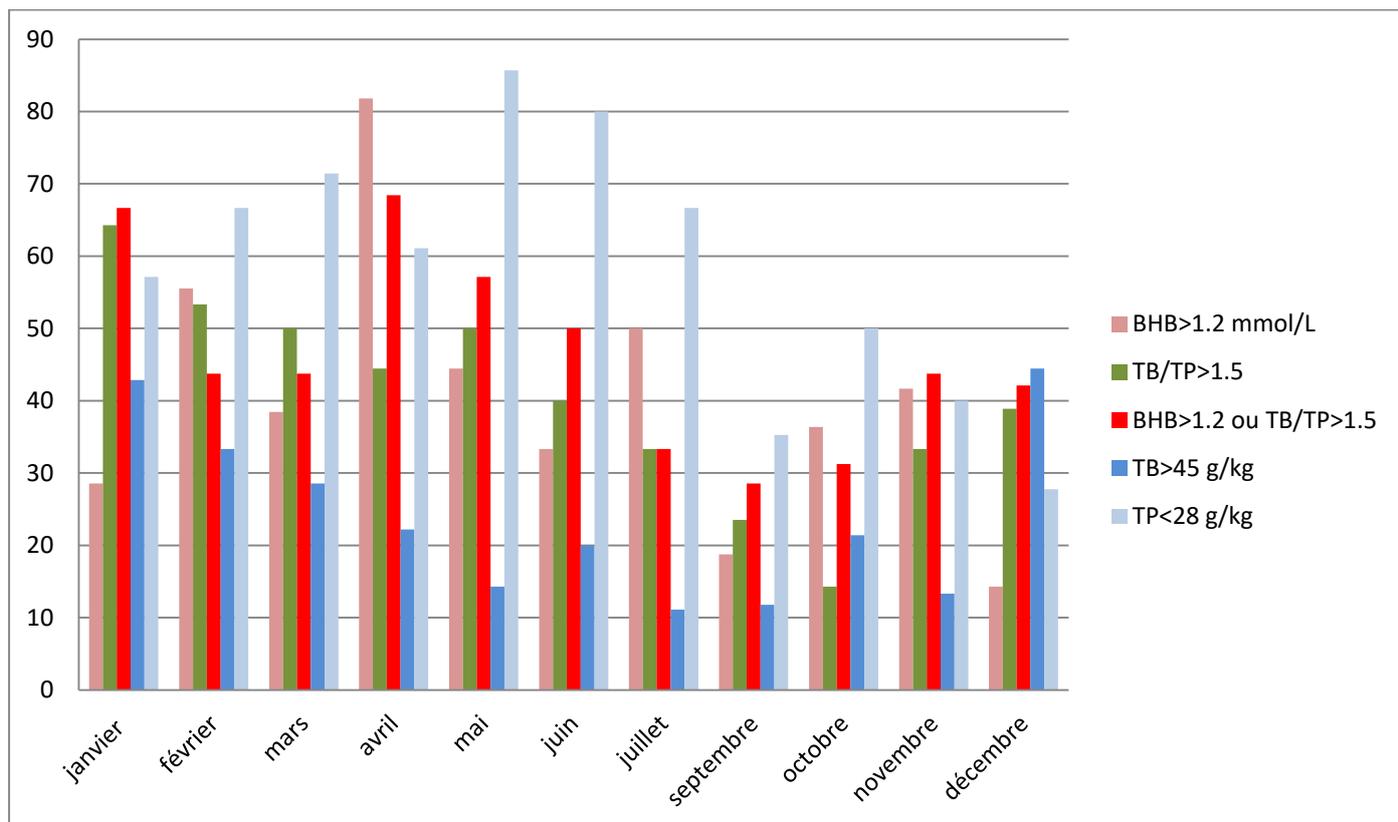
	0-15 Jpp	16-30 Jpp	31-60 Jpp	2-6 mois	Plus de 6 mois	Prévalence annuelle
<b>BHB≥1.4mmol/L</b>						27% (25/91)
<b>BHB≥1.2mmol/L</b>						40% (36/91)
<b>BHB≥1.2 mmol/L ou TB/TP≥1.5 dans les 50 JPP</b>						49% (64/131)
<b>TB/TP≥1.5</b>	41% (12/29)	41% (20/49)	29% (34/118)	19% (27/141)	6% (8/124)	44% (73/167)
<b>TB/TP≥1.4</b>	48% (14/29)	51% (25/49)	36% (42/118)	31% (44/141)	15% (18/124)	50% (84/167)
<b>TB≥45 g/kg</b>	45% (13/29)	27% (13/49)	12% (14/118)	22% (31/141)	36% (45/124)	46% (76/167)
<b>TP≤28 g/kg</b>	21% (6/29)	49% (24/49)	54% (64/118)	38% (53/141)	6% (8/124)	53% (88/167)

### **3. Variations au cours de l'année**

La figure 12 montre les proportions de vaches à moins de 50 jpp positives pour différents indicateurs au cours de l'année 2016. Dans sa thèse, Herman (2012) avait observé des variations saisonnières des taux avec un maximum en hiver et un minimum en été. Ici le minimum observé en septembre pourrait correspondre à une saison sèche en Haute-Garonne.

Ces considérations sont à modérer grandement car les effectifs à moins de 50 jpp sont souvent faibles et varient beaucoup au cours de l'année (moins de vêlage

en été) entraînant des variations exagérées de prévalences (cf. annexe 13). Il semble plus probable que la saisonnalité n'influence pas de manière significative les différents indicateurs de cétose dans cet élevage.



**Figure 12:** Pourcentages de cétose subclinique sur les vaches à moins de 50 jours post-partum pour chaque mois avec différents indicateurs

## C. REPERCUSSIONS DE LA CETOSE SUBCLINIQUE DANS CET ELEVAGE

Dans cette partie la cétose subclinique sera définie selon les deux cas de figure discutés précédemment. C'est-à-dire soit un dosage de BHB $\geq$ 1,2 mmol/L, soit un dosage de BHB $\geq$ 1,2 mmol/L ou un TB/TP $\geq$ 1,5. La sélection se limite aux cétozes de début de lactation car elles sont largement majoritaires et parce que les répercussions majeures de cette maladie apparaissent en début de lactation (reproduction et maladies post-partum). De même les vaches considérées comme sans épisode de cétose sont celles qui ont vécu un début de lactation (au moins un contrôle laitier à moins de 50 jpp) en 2016 et qui ne remplissent pas les critères ci-dessus.

### 1. Influence sur la production laitière

La disponibilité de données uniquement mensuelles est un frein considérable à l'étude des effets de la cétose subclinique sur la production laitière. De plus, la date du premier contrôle varie selon les vache entre 10 jpp et plus de 50 jpp, il n'est donc pas cohérent de comparer des rendements en lait avec autant de jours d'écart en début de lactation, période où la variation physiologique de la production est très importante.

### 2. Impacts sur l'incidence des maladies du post-partum

Le tableau 15 présente l'impact d'un épisode de cétose subclinique dans les 50 jpp sur les prévalences des maladies du post-partum dans cet élevage. Les résultats (Odds ratio et prévalences) sont comparables selon les deux critères utilisés (« BHB $\geq$ 1,2 mmol/L » seul ou « BHB $\geq$ 1,2mmol/L ou TB/TP $\geq$ 1,5 »). Cela conforte l'intérêt de l'utilisation du critère TB/TP $\geq$ 1,5 car il permet de détecter plus de vaches à problèmes que le dosage sanguin de BHB.

Dans notre cas, les rétentions placentaires et les cétozes avec des signes cliniques n'étaient pas renseignées et aucun déplacement de caillette n'est survenu en 2016 dans notre élevage.

#### **Métrites :**

L'augmentation des cas de métrites et de boiteries chez les individus cétoziques apparaît avec des Odds ratio du même ordre de grandeur conforme aux publications.

#### **Fièvre vitualires :**

En ce qui concerne les fièvres de lait, seulement 2 cas ont été observés et uniquement chez les cétoziques.

#### **Mammites :**

Les Odds ratio sont très proches de 1, la cétose subclinique ne semble pas augmenter significativement le risque de mammite comme décrit dans la littérature.

#### **Réformes :**

Dans le cas des réformes, notre élevage n'est pas en accord avec la littérature car elles semblent ici indépendantes de la cétose subclinique. Les principaux motifs de réforme dans cet élevage sont : les problèmes de mamelle, l'infécondité et les boiteries. Les problèmes liés à la mamelle dépendent d'autres facteurs, les boiteries sont favorisées par la cétose et nous verront que l'infécondité n'est pas liée à la cétose dans cet élevage. Au contraire les vaches cétoziques semblent être gérées différemment au niveau de la reproduction ce qui contrebalance sans doute l'effet de la cétose sur les réformes via les boiteries. Le choix de réformer dépend beaucoup de l'éleveur et c'est pourquoi les effets sur les réformes sont différents d'un élevage à l'autre.

Il faut garder à l'esprit que nos observations sont faites sur un petit nombre de vaches d'où des p-value assez élevées. Ce travail n'avait pas pour but d'enrichir la littérature mais plutôt de la confronter à un cas concret. On observe alors que ce qui a été démontré à grande échelle ne saute pas forcément aux yeux sur un seul élevage et cela souligne la difficulté de convaincre un éleveur de l'importance de la cétose subclinique.

**Tableau 15:**Prévalences et impacts sur les maladies du post-partum d'un épisode de cétose subclinique dans les 50 jpp

	Vaches sans épisodes de cétose subclinique	Vaches avec BHB≥1.2 mmol/L OU TB/TP≥1.5	Odds ratio	p-value	Vaches sans épisodes de cétose subclinique	Vaches avec BHB≥1.2 mmol/L	Odds ratio	p-value
Déplacement de caillotte	0/67	0/64			0/94	0/37		
Métrites	12% (8/67)	17% (11/64)	1.50	0.36	13% (12/94)	19% (7/37)	1.6	0.37
Fièvres de lait	0% (0/67)	3% (2/64)	8.6	0.17	0% (0/94)	5% (2/37)	13.3	0.09
Mammites	14% (9/67)	15% (10/64)	1.14	0.77	15% (14/94)	14% (5/37)	0.9	0.84
Boiteries	16% (11/67)	25% (16/64)	1.76	0.15	19% (18/94)	24% (9/37)	1.5	0.42
Réformes	12% (8/67)	12% (8/64)	1.03	0.95	14% (13/94)	8% (3/37)	0.6	0.45

### 3. Incidences sur la reproduction

Le tableau 16 présente les performances de reproduction des vaches céto-siques ou non. Comme précédemment, les résultats sont similaires en considérant uniquement les dosages de BHB ou les dosages et le rapport TB/TP dans la définition de la cétose subclinique. Globalement, des différences de performances entre les individus céto-siques ou non ne sont pas observées contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature. Le groupe d'animaux céto-siques obtient même de meilleurs résultats en première insémination. L'absence de différence entre les groupes est sans doute due au fait que les performances sont dégradée même chez les individus sains. De plus, les vaches céto-siques semblent être inséminées plus tard (plus de IVIA1≥90 jours). Cela peut venir d'un choix délibéré de l'éleveur qui préfère ne pas inséminer des vaches qu'il voit maigrir ou dont il sait qu'elles ont eu un dosage de BHB élevé récemment. Inséminées plus tardivement, elles obtiennent une meilleure réussite en première insémination. La meilleure fertilité apparente des vaches céto-siques se traduit par un allongement de l'IVIAf qui est observé dans le groupe d'animaux avec BHB≥1,2 mmol/L. Ainsi l'éleveur gagne en fertilité donc dépense moins en insémination ratée mais il perd du temps entre le vêlage et la fécondation. Dans une telle situation où les performances sont dégradées, il est difficile de dire si la cétose a un impact économique important sur la reproduction

Le cas de notre élevage montre qu'il est difficile d'interpréter des paramètres de reproduction lorsque les performances ne sont pas bonnes. De plus, les choix de chaque éleveur en matière de reproduction ajoutent des facteurs de confusion.

**Tableau 16:** Performances de reproduction des vaches ayant vécu ou non un épisode de cétose subclinique

		Objectifs	Vaches sans épisodes de cétose subclinique	Vaches avec BHB $\geq$ 1.2 mmol/L OU TB/TP $\geq$ 1.5	Odds ratio	p-value	Vaches sans épisodes de cétose subclinique	Vaches avec BHB $\geq$ 1.2 mmol/L	Odds ratio	p-value
Paramètres de fécondité	Intervalle vêlage-IA1 $\geq$ 90 jours <sup>1</sup>	$\leq$ 30%	37% (23/62)	43% (21/49)	1.26	0.54	38% (32/84)	44% (14/32)		
	Vêlage – IA fécondante $\leq$ 120 jours <sup>2</sup>	$\leq$ 50%	61% (30/49)	60% (23/38)	0.98	0.97	55% (36/65)	77% (20/26)	2.14	0.15
Paramètres de fertilité	Réussite IA1 <sup>3</sup>	$\geq$ 50%	27% (16/58)	35% (17/49)	1.46	0.34	26% (20/78)	41% (13/32)	1.99	0.13
	Pourcentage de retours tardifs <sup>1</sup>	$\leq$ 20%	45% (28/62)	45% (22/49)	0.98	0.96	48% (40/84)	38% (12/32)	0.72	0.45
	Pourcentage de gravides <sup>3</sup>	$\geq$ 85%	85% (49/58)	77% (38/49)	0.52	0.17	83% (65/78)	84% (26/31)	0.89	0.85

<sup>1</sup> : sont considérées toutes les vaches ayant eu au moins une insémination

<sup>2</sup> : sont considérées toutes les vaches ayant eu un diagnostic de gestation positif

<sup>3</sup> : sont considérées toutes les vaches ayant eu un diagnostic de gestation

## **D. FACTEURS DE RISQUES DANS L'ELEVAGE**

### **1. Le bâtiment**

Le bâtiment peut être un facteur de risque de cétose subclinique si est susceptible de dégrader la quantité de ration ingérée. Il faut donc s'assurer qu'il y ait assez de place à l'auge (1 place au cornadis par vache plus 10%) et de points d'eau (1 bac plus 3 bol pour 40 vaches) et que l'accès à l'alimentation ne présente pas d'obstacles ou de passages étroits pouvant exacerber les phénomènes de compétition. Dans cet élevage, le bâtiment ne semble pas être un facteur de risque important de cétose subclinique.

### **2. L'alimentation**

Les animaux en production sont nourris avec une ration complète c'est-à-dire une ration unique pour tous les stades de lactation. Ce système est pratique mais la ration distribuée est équilibrée pour une production moyenne (ici 30L par jour), les vaches qui produisent plus seront sous-alimentées et celles qui produisent moins seront sur-alimentées.

Cette ration se compose de : 27kg d'ensilage de maïs, 19kg d'ensilage d'herbe, 3,8kg de tourteau (60% soja et 40% colza), 2kg de maïs grain, 0,7kg d'orge, 50g de sel et 250g d'un aliment minéral et vitaminé par vache et par jour. En 2016, l'ensilage d'herbe a été remplacé par 27kg d'ensilage de sorgho d'avril à septembre. L'élevage est suivi par un nutritionniste et les apports de la ration sont régulièrement recalculés par l'école vétérinaire dans les rapports de visite. L'analyse de cette ration (en annexe 14) montre qu'elle est équilibrée pour une production journalière de 30L de lait sur le plan énergétique et protéique mais souffre d'un excès de PDIN. Une partie des protéines de la ration n'est donc pas valorisée et cet excès de protéines peut induire une baisse de fertilité. Pour les hautes productrices, les apports énergétiques calculés sont insuffisants. Ceci est confirmé par les NEC trop faibles relevées en début de lactation pour ces animaux. Une complémentation individuelle des vaches fortes productrices avec des concentrés énergétiques restaurerait ce déficit mais cela relèverait d'un changement du mode de rationnement qui n'est pas envisageable au vue des contraintes de l'éleveur.

L'utilisation d'une ration complète entraîne une suralimentation des vaches en fin de lactation lorsqu'elles produisent moins de 30L/jour. Ainsi, les hautes productrices qui ont maigri en début de lactation peuvent reprendre de l'état et arriver au tarissement avec une NEC adéquate. Mais les faibles productrices ayant moins maigri en début de lactation prendront trop de poids en fin de lactation. Notre suivi révèle en effet la présence de vaches trop grasses pendant la période de tarissement (prévalence annuelle de 29% (31/108)). Hors la ration des vaches tarées qui se compose de 25% de la ration des vaches en lactation, de 4kg de paille et de foin à volonté, est théoriquement équilibrée. Il y a donc une trop grande proportion de vaches qui terminent leurs lactations avec une  $NEC \geq 3.75$ .

Durant les 2 à 3 semaines précédant le vêlage, les vaches sont placées en box de vêlage et alimentées avec 50% à 75% de la ration des vaches en lactation. Cette transition alimentaire progressive est une très bonne mesure qui permet de couvrir les besoins croissant de la fin de gestation et d'habituer la flore ruminale à la future ration de production.

### 3. NEC des vaches tarées et proportions de primipares

Le tableau 17 présente les répartitions des vaches grasses pendant le tarissement et des primipares selon qu'elles aient développées une cétose subclinique ou non. Dans cet élevage, les vaches maigres ( $NEC \leq 2$ ) avant le vêlage sont rares, cela confirme la réussite d'une reprise d'état suite à la balance énergétique positive de la ration en fin de lactation. La proportion de vaches grasses au vêlage est plus importante parmi les vaches à cétose et les multipares semblent plus atteintes que les primipares.

**Tableau 17:** Proportions de primipares et de vaches avec une NEC trop élevée ou trop basse pendant la période de tarissement dans les groupes développant ou non une cétose subclinique

	Vaches sans épisodes de cétose subclinique	Vaches avec $BHB \geq 1,2$ mmol/L OU $TB/TP \geq 1.5$	Vaches sans épisodes de cétose subclinique	Vaches avec $BHB \geq 1,2$ mmol/L
<b>NEC <math>\geq 3,75</math></b>	<b>16%</b> (8/49 <sup>1</sup> )	<b>40%</b> (23/57 <sup>1</sup> )	<b>13%</b> (10/79 <sup>1</sup> )	<b>48%</b> (13/27 <sup>1</sup> )
<b>NEC <math>\leq 2</math></b>	<b>2%</b> (1/49 <sup>1</sup> )	<b>0%</b> (0/57 <sup>1</sup> )	<b>1%</b> (1/79 <sup>1</sup> )	<b>0%</b> (0/27 <sup>1</sup> )
<b>Primipares</b>	<b>42%</b> (28/67)	<b>16%</b> (10/64)	<b>35%</b> (33/94)	<b>16%</b> (5/37)

1 : Les nombres dans les dénominateurs ne correspondent pas au nombre total de vaches dans ces groupes car toutes n'ont pas une évaluation de la NEC pendant le tarissement (en effet seul un échantillon des vaches tarées reçoit une note de NEC à chaque visite)

Le tableau 18 montre que les vaches grasses au vêlage et les multipares ont plus de risque de développer une cétose subclinique par la suite. Ces considérations sont en accord avec les données de la littérature. Ces associations semblent fortes car même avec notre nombre limité d'animaux, nos résultats sont significatifs ( $p \leq 0,05$ ). Les résultats sont similaires selon les deux critères utilisés de définition de la cétose subclinique. Malgré tout, une  $NEC \geq 3,75$  pendant le tarissement ne peut pas servir de moyen de détection précoce de la cétose subclinique. En effet, cet indicateur ne présente qu'une sensibilité de 48% et une spécificité de 42% par rapport à un dosage de  $BHB \geq 1,2$  mmol/L. Cependant, l'évaluation de la NEC est un acte rapide ne nécessitant pas de consommables. Cela permet d'évaluer rapidement le risque de cétose dans un élevage lors d'une visite et d'aller voir les conditions de vie des vaches tarées qui sont souvent moins bien suivies que celles en lactation.

**Tableau 18:** Odds ratio de développer une cétose subclinique selon les critères  $BHB \geq 1,2$  mmol/L et  $BHB \geq 1,2$  mmol/L ou  $TB/TP \geq 1.5$  en fonction de la NEC au tarissement et de la parité

	NEC $\leq 3.75$	NEC $\geq 3.75$	Odds ratio	p-value	Primipares	Multipares	Odds ratio	p-value
<b>Vaches avec <math>BHB \geq 1,2</math> mmol/L OU <math>TB/TP \geq 1.5</math></b>	<b>46%</b> (34/74)	<b>74%</b> (23/31)	2.5	0.05	<b>26%</b> (10/38)	<b>58%</b> (54/93)	3.9	0.001
<b>Vaches avec <math>BHB \geq 1,2</math> mmol/L</b>	<b>19%</b> (14/74)	<b>42%</b> (13/31)	3.1	0.02	<b>13%</b> (5/38)	<b>34%</b> (32/93)	3.5	0.02

## E- BILAN DIAGNOSTIQUE

Cette partie se concentrera sur la cétose subclinique. D'autres mesures spécifiques seraient à envisager dans cet élevage comme la gestion des boiteries et l'amélioration de la détection des chaleurs. Une meilleure situation vis-à-vis de la cétose devrait toutefois permettre une amélioration indirecte de ces problèmes.

### **1. Améliorations possibles dans cet élevage**

Cet élevage présente une situation de forte prévalence de cétose subclinique en début de lactation. Une augmentation de la proportion de primipares, moins susceptibles, n'est pas être préconisée car le pourcentage de renouvellement est déjà élevé (environ 40%), cela impliquerait d'augmenter le taux de réforme à un niveau économiquement néfaste.

Le facteur de risque majeur dans cet élevage est la présence de vaches grasses au vêlage. La ration des vaches tarées est théoriquement correcte au niveau énergétique (9 UFL/vache quand sont recommandés 7.5 à 10 UFL/vache). Cette ration se situe dans la tranche haute de l'acceptable et des phénomènes de compétition à l'auge pourraient entraîner une suralimentation de certaines vaches pendant la période sèche. Toutefois, peu de variation des NEC sont observées pendant la période sèche, ainsi les vaches grasses au vêlage ont été tarées avec une NEC déjà trop élevée. Le problème se situe donc sur un engraissement des vaches en fin de lactation.

Dans l'idéal, il faudrait avoir une ration pour chaque stade de lactation pour être le plus proche des besoins de chaque animal. L'utilisation d'une ration complète est en réalité une solution au problème de temps de travail rencontré sur l'exploitation. Une solution possible est le passage à une ration semi-complète. Il s'agit d'une ration complète calculée pour une production plus basse (par exemple 25L/jour) à laquelle s'ajoute une distribution individuelle de concentrés mais cela nécessite soit beaucoup de main d'œuvre soit un investissement dans distributeur automatique d'aliment.

La prise en charge actuelle consiste à donner du propylène glycol par voie orale pour les vaches ayant un « fort » dosage de BHB ou celles qui ont beaucoup maigri, à l'appréciation de l'éleveur. Une cure de propylène est peu onéreuse comparée aux répercussions économiques de la cétose subclinique. Il faudrait donc traiter systématiquement les vaches au-dessus de 1,2mmol/L de BHB plus celles qui maigrissent, celles qui chutent en lait en quelques jours (l'éleveur à accès à la production de chaque vache en salle de traite mais ces valeurs ne sont pas enregistrées) voire traiter préventivement les vaches à risque ( $NEC \geq 3.75$  au tarissement, vaches à haut rendement laitier, lactation précédente longue...). Le problème qui se pose alors est celui de la main d'œuvre nécessaire pour droguer individuellement toutes ces vaches. Là encore un distributeur automatique pourrait résoudre ce problème. Améliorer la détection des cétozes subclinique peut aussi être intéressant. Augmenter le nombre de dosage de BHB ou utiliser des Ketotest® permettrait d'augmenter la période de détection et de ne pas passer à côté d'une cétose. Cibler les vaches à risque ( $NEC \geq 3.75$  au tarissement, vaches à haut rendement laitier, lactation précédente longue...) réduirait les coûts liés à l'augmentation du nombre de dosage.

## **2. Application du protocole de suivi dans d'autres élevages**

Le suivi réalisé dans cet élevage concerne en priorité la reproduction. En investissant un peu de temps il est possible de suivre les vaches en post-partum. En effectuant une visite tous les 15 jours cela représente entre 3 et 8 vaches à voir à chaque visite. A raison de quelques minutes par vaches, il est possible d'évaluer : l'involution utérine, de détecter et traiter les métrites, de doser les BHB. Compte tenu de l'importance économique de la cétose subclinique et des métrites cet investissement semble rentable. Une évaluation économique chiffrée serait toutefois intéressante.

La plupart des élevages ne possèdent pas le matériel de suivi spectrophotométrique quotidien des corps cétoniques dans le lait. Le dosage des BHB semble alors rester un élément essentiel dans la détection des cétooses à la vue des sensibilités et spécificités faibles des autres marqueurs disponibles (bandelettes réactives et taux utiles du lait). Cependant ces outils peuvent venir en complément d'un dosage ponctuel de BHB ou en détection systématique en vue d'une confirmation par les BHB sanguins.

Nous avons observé dans cet élevage qu'un rapport TB/TP  $\geq 1,5$  donne une prévalence annuelle proche de celle obtenue avec des dosages de BHB  $\geq 1,2$  mmol/L. Ce rapport est donc un outil intéressant pour évaluer en première intention la situation d'un troupeau vis-à-vis de la cétose subclinique. Il faut cependant garder à l'esprit que sa sensibilité et sa spécificité ne permettent pas de l'utiliser comme moyen de diagnostic individuel.

La mise en place de protocole de détection et de mesures concernant la cétose subclinique nécessite de convaincre l'éleveur de l'importance économique de cette maladie. Le cas de cet élevage montre qu'il est possible de ne pas observer de déplacements de caillettes sur une année, qu'il peut être difficile de suivre correctement la production laitière et que les répercussions sur la reproduction peuvent être masquées par de mauvaises performances à la base. Ces éléments faisant partie des plus importants dans les répercussions économiques de la cétose subclinique, il est difficile dans un cas comme celui-ci de convaincre l'éleveur de l'utilité d'investir de l'argent dans la gestion de cette maladie.

## **3. Limites de ce suivi**

L'étude du suivi de cet élevage a été réalisée à partir de données déjà récoltées et comprend donc certaines limites. Ne pas avoir de suivi de la production laitière individuelle quotidienne a été un frein à l'utilisation de ce critère dans la détection de la cétose. Cette chute de production laitière est pourtant bien renseignée dans la littérature et il est fort probable que des résultats intéressants auraient été observés.

Un volet économique des impacts de la cétose subclinique dans cet élevage aurait pu être intéressant pour le confronter à la littérature mais certaines données comme le suivi des productions laitières manquaient.

La caractérisation de la cétose subclinique a aussi été un problème car la période à risque de cette maladie s'étend sur 60 jours alors que le dosage de BHB n'est effectué qu'une seule fois. Si l'utilisation de l'appareil Precision Xtra® peut être considérée comme une méthode de référence, les BHB ne restent élevés que pendant 3 à 5 jours (Mcart et al., 2013b), une mesure ponctuelle peut passer à côté d'un épisode de cétose subclinique. Le gold standard idéal est en réalité une série de dosage de BHB tous les 5 jours mais pour des raisons pratiques et financières cela n'est pas réalisable en élevage conventionnel. Les techniques modernes de spectrophotométrie infrarouge qui mesurent quotidiennement les corps cétoniques

du lait s'approche de ce gold standard. Les concentrations de BHB dans le lait ne sont pas très bien corrélées avec les concentrations sanguines mais la répétition des mesures à chaque traite permet partiellement de compenser ce défaut. Une étude comme la notre, réalisée dans un élevage disposant de ces dosages lactés permettrait de définir le protocole le plus rentable en considérant sa précision, son coût et sa praticité pour une utilisation dans des élevages non équipés de moyen de dosage de BHB quotidien

## CONCLUSION

La cétose subclinique est une affection qui touche environ 25% des vaches laitières en France avec une prévalence très variable d'un élevage à l'autre. Cliniquement inaperçue, elle provoque de grandes pertes économiques estimées en moyenne à 257€ par cas. Ces pertes sont principalement dues à la chute de production laitière, à l'augmentation de maladies du post-partum et aux répercussions sur les performances de reproduction. Les liens entre la cétose et d'autres troubles de la santé sont bien établis pour certains (déplacements de caillette, chutes de production, métrites, rétentions placentaires, boiteries et dégradation de la reproduction) mais restent inconstants selon les études pour d'autres (mammites, fièvres de lait). Cette maladie est fortement liée au déficit énergétique du début de lactation. La majorité des cas apparaissent dans les 2 premiers mois de lactation et concernent plutôt les multipares, les hautes productrices et les vaches qui présentent une NEC trop élevée au vêlage. Les mesures de prévention passent par une bonne gestion de l'alimentation en fin de lactation et en période sèche. Des traitements préventifs et/ou curatifs peuvent être envisagés mais tous n'amènent pas une amélioration prouvée des performances zootechniques. Le propylène glycol et le bolus de monensin sont reconnus comme efficaces mais d'autres produits comme les acides aminés glucoformateurs, la vitamine B12, la niacine et les corticoïdes n'ont pas une efficacité clairement démontrée à minima sur le plan économique. L'utilisation de ces traitements est rentable si les animaux atteints sont détectés de façon fiable. Le dosage des BHB sur le sang fait référence et les appareils portatifs peuvent être utilisés en toute confiance. Les bandelettes réactives proposent une alternative à la présence du vétérinaire et peuvent être utilisés de manière systématique par l'éleveur avec une fiabilité correcte. Aujourd'hui les mesures systématiques des corps cétoniques dans le lait par spectrophotométrie infrarouge se développent et offrent un suivi quotidien de la cétose pertinent. Si la plupart des élevages n'y ont pas encore accès, les taux utiles du lait sont à ce jour facilement accessibles pour la majorité des élevages. Ces taux permettent une bonne évaluation de la situation au niveau du troupeau mais ne sont pas assez performant pour le diagnostic individuel.

L'objectif de notre étude est de confronter les connaissances bibliographiques avec le cas concret d'un élevage suivi par l'école vétérinaire de Toulouse. Ce travail a aussi pour but d'évaluer la pertinence du protocole de détection des cétooses subcliniques effectué lors des suivis de reproduction. Le rapport TB/TP permet d'obtenir des prévalences du même ordre de grandeur et des résultats similaires sur les répercussions de la cétose lorsqu'il est combiné aux dosages de BHB. Ce rapport constitue donc un moyen d'élargir le champ de détection mais il ne s'est pas révélé très sensible et spécifique au niveau individuel. L'influence d'un épisode de cétose sur les maladies du post-partum a été observée mais il est intéressant de remarquer que les maladies concernant un faible nombre de vaches, comme le déplacement de caillette, peuvent tout simplement ne pas être présentes. Une dégradation des performances de reproduction n'a pas été observée parmi les cas de cétose, probablement dû fait de la dégradation globale de ces performances dans l'élevage étudié. Notre étude confirme l'importance de la parité et de la NEC pendant la période sèche comme facteurs de risque. Cela doit encourager les praticiens à l'observation des vaches tarées trop souvent négligées par rapport aux vaches en lactation. Ce protocole, peu chronophage et peu onéreux, peut être appliqué à d'autres élevages. Sa principale faiblesse réside dans le caractère ponctuel du dosage des BHB sur la période à risque mais un complément par d'autres tests réalisables par l'éleveur peut être envisagé. Il serait intéressant d'évaluer la pertinence et la rentabilité de protocoles combinant plusieurs moyens de détection

de la cétose par rapport à des dosages quotidiens de BHB sur le lait dans les élevages de précision modernes.

Cette thèse a été l'occasion de synthétiser les nombreuses connaissances sur la cétose dans la bibliographie. L'étude d'un cas particulier met en évidence que toutes les conclusions de ces études ne sont pas généralisables et se heurtent à l'impact de la diversité des situations. Des techniques de détection sophistiquées se développent mais la conjoncture actuelle de l'élevage laitier n'incite pas les éleveurs à d'importants investissements. Beaucoup d'éleveurs peuvent alors se tourner vers des protocoles simples et peu onéreux comme ceux envisagés ici pour essayer de gérer au mieux la cétose subclinique, maladie si importante sur le plan économique.



## BIBLIOGRAPHIE

- ABDELLI A., RABOISSON D., KAIDI R., IBRAHIM B., KALEM A., IGUER-OUADA M., 2017. *Elevated non-esterified fatty acid and b-hydroxybutyrate in transition dairy cows and their association with reproductive performance and disorders: A meta-analysis*. Theriogenology 93 (2017), 99-104
- ABBOTT DIABETE CARE INC., 2006. Clinical Evaluation of a Faster, Smaller Sample Volume Blood  $\beta$ -Ketone Test Strip. Abbott diabetes care Inc., 2006, ART10927 6/0[
- ABUJAMIEH M., SARA K. KVIDERA S.K., SANZ FERNANDEZ M.V., NAYERI A., UPAHA N.C., NOLAN E.A., LEI S.M., DEFRAIN J.M., GREENC H.B., SCHOENBERG K.M., TROUT W.E., BAUMGARD L.H., 2016. *Inflammatory biomarkers are associated with ketosis in periparturient Holstein cows*. Research in Veterinary Science, Volume 109, 2016, pages 81–85
- ALVES DE OLIVEIRA L., BERTRAND E., COMMUN L., 2014. *IDEC© : un indicateur de cétose chez la vache laitière*. Renc. Rech. Ruminants, 2014, N°21, page 321
- ANDERSSON L., EMANUELSON U., 1985. *An epidemiological study of hyperketonaemia in Swedish dairy cows; determinants and the relation to fertility*. Prev. Vet. Med. 3:449–462.
- ANDERSSON L., 1988. *Subclinical ketosis in dairy cows*. Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., 1988, 4 : 233-251
- ASL A.N., NAZIFI S., GHASRODASHTI A.R, OLYAEE A., 2011. *Prevalence of subclinical ketosis in dairy cattle in the Southwestern Iran and detection of cutoff point for NEFA and glucose concentrations for diagnosis of subclinical ketosis*. Preventive Veterinary Medicine 100 (2011) 38–43
- AUBADIE-LADRIX M., 2011. *La cétose de la vache laitière*. Bulletin des GTV n°59, avril 2011, pages 79-88
- BACH K.D., HEUWIESER W., MCART J.A.A., 2016. Technical note: *Comparison of 4 electronic handheld meters for diagnosing hyperketonemia in dairy cows*. Journal of Dairy Science Volume 99, Issue 11, November 2016, Pages 9136-9142
- BARBAT-LETERRIER A., LECLERC H., PHILIPPE M., FRITZ S., DAVIERE J-B, MANCIAUX L., GUILLAUME F., DE BRETAGNE T., BOICHARD D., 2016. *GénoSanté : Améliorer la santé productive des vaches laitières par la sélection génomique et la conduite d'élevage : Une première étape avec l'acétonémie*. Rencontres Recherche Ruminants, 2016, N°23, pages 153-156
- BARBIER M. *Intérêt économique et sur l'exposition aux antibiotiques de la gestion de la cétose subclinique et du traitement préventif Kexxtone®*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2015, 126 p.
- BAZIN S., Grille de notation de l'état d'engraissement des vaches pies-noires. ITEBRNED.1984, Paris (France). 31 p
- BERGE A.C., VERTENTEN G., 2014. *A field study to determine the prevalence, dairy herd management systems, and fresh cow clinical conditions associated with ketosis in western European dairy herds*. Journal of Dairy Science Volume 97, 2014, pages :2145–2154
- BEWLEY J. M., SCHUTZ M. M., 2008. *Review: an interdisciplinary review of body condition scoring for dairy cattle*. The Professional Animal Scientist 24, 507– 529
- BJERRE-HARPØTH V., FRIGGENS N.C., THORUP V.M., LARSEN T., DAMGAARD B.M., INGVAERTSEN K.L., MOYES K.M., 2012. *Metabolic and production profiles of dairy cows in response to decreased nutrient density to increase physiological imbalance at different stages of lactation*. Journal of Dairy Science Volume 95, Issue 5, May 2012, Pages 2362-2380
- BONNEFOY J.M., 2016. *Relier, dans un élevage, une augmentation des cétozes à une origine alimentaire*. Journées nationales GTV-Nantes 2016, pages 437-445

- CARRIER J., STEWART S., GODDEN S., FETROW J., RAPNICKI P., 2004. *Evaluation and Use of Three Cowside Tests for Detection of Subclinical Ketosis in Early Postpartum Cows*. Journal of Dairy Science Volume 87, Issue 11, November 2004, Pages 3725-3735
- CARRIER J, GODDEN S, FETROW JP, et al, 2011. *Clinical trial of early ketosis detection and therapy in fresh cows*. Paper presented at: American Association of Bovine Practitioners. St Louis, Sept 22–24, 2011
- CERONE S. I., SANSINANE A. S., GARCIA M. C., 2007. *Effects of beta-hydroxybutyric acid on bovine milk leukocytes function in vitro*. General Physiology and Biophysics 26, 14–19
- CHAPINAL N., CARSON M., DUFFIELD T.F., CAPEL M., GODDEN S., OVERTON M., LEBLANC S.J., 2011. *The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period*. Journal of Dairy Science Volume 94, Issue 10, October 2011, Pages 4897-4903
- CHAPINAL, N., CARSON, M.E., LEBLANC, S.J., LESLIE, K.E., GODDEN, S., CAPEL, M., SANTOS, J.E., OVERTON, M.W., DUFFIELD, T.F., 2012a. *The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance*. Journal of Dairy Science 95, 1301–1309
- CHAPINAL, N., LEBLANC, S.J., CARSON, M.E., LESLIE, K.E., GODDEN, S., CAPEL, M., SANTOS, J.E., OVERTON, M.W., DUFFIELD, T.F., 2012b. *Herd-level association of serum metabolites in the transition period with disease, milk production, and early lactation reproductive performance*. Journal of Dairy Science 95, 5676–5682.
- CHUANG XU, QIUSHI XU, YUANYUAN CHEN, WEI YANG, CHENG XIA, HONGJIANG YU, KUILIN ZHU, TAIYU SHEN, AND ZIYANG ZHANG, 2015. *The relationship between Fibroblast Growth Factor-21 and characteristic parameters related to energy balance in dairy cows*. BioMed Central Veterinary Research, 2015, 11: 271.
- CHUANG XU, QIUSHI XU, YUANYUAN CHEN, WEI YANG, CHENG XIA, HONGJIANG YU, KUILIN ZHU, TAIYU SHEN, ZIYANG ZHANG, 2016. *FGF-21: promising biomarker for detecting ketosis in dairy cows*. Veterinary Research Communications march 2016, Volume 40, Issue 1, pp 49–54.
- COMMUN L. , G. FORGEAT, E. BERTRAND, L. ALVES DE OLIVEIRA, 2014. *Transition des vaches laitières : de nouveaux outils pour mesurer le déficit énergétique, avant et après vêlage*. Journées nationales GTV –Reims 2014, pages 881-890
- COULON J.-B., PÉROCHON L., 2011. *Evolution de la production laitière au cours de la lactation : modèle de prédiction chez la vache laitière*. INRA Prod. Anim., 13(5), 349-360.
- DE ROOS A.P.W., VAN DEN BIJGAART H.J.C.M, HØRLYK J., DE JONG G. 2007. *Screening for Subclinical Ketosis in Dairy Cattle by Fourier Transform Infrared Spectrometry*. Journal of Dairy Science Volume 90, Issue 4, April 2007, Pages 1761-1766
- DENIS-ROBICHAUD J., DESCOTEAUX L., DUBUC J., 2011. *Accuracy of a New Milk Strip Cow-Side Test for Diagnosis of Hyperketonemia*. The Bovine Practitioner, volume 45, N°2, 2011, pages 97-100
- DENIS-ROBICHAUD J., DUBUC J., LEFEBVRE D., DESCOTEAUX L., 2014. *Accuracy of milk ketone bodies from flow-injection analysis for the diagnosis of hyperketonemia in dairy cows*. Journal of Dairy Science Volume 97, Issue 6, June 2014, Pages 3364-3370
- DETILLEUX J.C., GRÖHN Y.T., QUAAS R.L., 1994. *Effects of Clinical Ketosis on Test Day Milk Yields in Finnish Ayrshire Cattle*. Journal of Dairy Science Volume 77, Issue 11, November 1994, Pages 3316-3323
- DOHOO I.R., MARTIN S.W., 1984. *Subclinical ketosis: prevalence and associations with production and disease*. Can J Comp Med., 1984 January, Volume 48(1), pages 1-5.

- DOUGLAS G.N., OVERTON T.R., BATEMAN H.G., DANN H.M., DRACKLEY J.K., 2006. *Prepartal plane of nutrition, regardless of dietary energy source, affects periparturient metabolism and dry matter intake in Holstein cows.* Journal of Dairy Science, Volume 89, 2006, pages 2141-2157
- DUFFIELD T.F., KELTON D.F., LESLIE K.E., LISSEMORE K.D., LUMSDEN J.H., 1997. *Use of test day milk fat and milk protein to detect subclinical ketosis in dairy cattle in Ontario.* Canadian Veterinary Journal, 1997 November, volume 38(11), pages 713-718
- DUFFIELD T.F., SANDALS D., LESLIE K.E., LISSEMORE K., MCBRIDE B.W., LUMSDEN J.H., DICK P., BAGG R., 1998. *Efficacy of Monensin for the Prevention of Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cows.* Journal of Dairy Science Volume 81, Issue 11, November 1998, Pages 2866-2873
- DUFFIELD T.F., 2000. *Subclinical ketosis in lactating dairy cattle.* Veterinary Clinics of North America : Food Animal Practice, Volume 16, juillet 2000, pages 231-253
- DUFFIELD T.F., 2004. *Monitoring strategies for metabolic disease in transition dairy cows.* Proceedings of the 23<sup>rd</sup> World Bariatrics Congress, Québec, july 11-16 2004
- DUFFIELD T.F., LISSEMORE K.D., MCBRIDE B.W., LESLIE K.E., 2009. *Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production.* Journal of Dairy Science Volume 92, Issue 2, February 2009, Pages 571-580
- DUFVA G.S., BARTLEY E.E., DAYTON A.D., RIDDELL D.O., 1983. *Effect of Niacin Supplementation on Milk Production and Ketosis of Dairy Cattle.* Journal of Dairy Science Volume 66, Issue 11, November 1983, Pages 2329-2336
- EHSANI A., AFSHARI A., BAHADORI H., MOHRI M., SEIFI H.A., 2008. *Serum constituents analyses in dairy cows: Effects of duration and temperature of the storage of clotted blood.* Research in Veterinary Science, Volume 85, 2008, pages 473–475
- ENJALBERT F., NICOT M.C., BAYOURTHE C., MONCOULON, R., 2001. *Ketone bodies in milk and blood of dairy cows: relationship between concentrations and utilization for detection of subclinical ketosis.* Journal of Dairy Science, 2001, Volume 84, Pages : 583–589
- ENJALBERT, 2017a. *Du nouveau dans la maîtrise de l'apport énergétique à la vache laitière en péripartum ? Applications à la pratique de la préparation au vêlage de la Vache Laitière Haute Productrice.* Journées nationales GTV-Reims 2017, pages 705-708
- ENJALBERT F, 2017b. *Alimentation de la vache laitière, cours de T1 pro pathologie du bétail, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*
- FOURICHON C., SEEGER H., BAREILLE N., MALHER X. 2000. *Effets de la cétose sur la reproduction des vaches laitières : quantification par méta-analyse.* . Renc. Rech. Ruminants, 2000
- GALVÃO, K.N., NETO, A.V., PEÑA, G., BITTAR, J., IBARBIA, L., 2013. *Comparing the Urine Ketone Strip Test and the Handheld Ketone Meter to Diagnose Ketosis in Early Lactation Dairy Cows.* VM 186, University of Florida Extension
- GANTNER V., BOBIC T., POTOCNIK K, 2016. *Prevalence of metabolic disorders and effect on subsequent daily milk quantity and quality in Holstein cows.* Arch. Anim. Breed., 59, 381–386, 2016 disponible sur : [www.arch-anim-breed.net/59/381/2016/](http://www.arch-anim-breed.net/59/381/2016/)
- GARRO C.J., MIAN L. AND M. COBOS ROLDAN M., 2014. *Subclinical ketosis in dairy cows: prevalence and risk factors in grazing production system.* Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 98 (2014) 838–844
- GEISHAUSER T., LESLIE K., DUFFIELD T., EDGE V., 1997. *Evaluation of aspartate transaminase activity and beta-hydroxybutyrate concentration in blood as tests for prediction of left displaced abomasum in dairy cows.* American Journal of Veterinary Research 58, 1216–1220
- GEISHAUSER T., LESLIE K., KELTON D., DUFFIELD T., 1998. *Evaluation of Five Cowside Tests for Use with Milk to Detect Subclinical Ketosis in Dairy Cows.* Journal of Dairy Science Volume 81, Issue 2, February 1998, Pages 438-443

- GEISHAUSER T., LESLIE K., TENHAG J., BASHIRI A., 2000. *Evaluation of Eight Cow-Side Ketone Tests in Milk for Detection of Subclinical Ketosis in Dairy Cows*. Journal of Dairy Science Volume 83, Issue 2, February 2000, Pages 296-299
- GEISHAUSER T., LESLIE K., KELTON D., DUFFIELD T., 2001. *Monitoring for subclinical ketosis in dairy herds*. Compend Contin Educ Pract Vet 23:S65–S70
- GELE M., FERRAND-CALMELS M., BRUN-LAFLEUR L., WERNER A., GOLLE-LEIDREITER F., 2015. *Predicting the risk of ketosis using mid infrared spectrometry*. ICAR Technical Series, No. 19, novembre 2015, pages 19-24
- GILLUND P., REKSEN O., GRØHN Y. T., KARLBERG K., 2001: *Body condition related to ketosis and reproductive performance in Norwegian dairy cows*. Journal of Dairy Science, 84, 1390–1396
- GORDON J.L., LEBLANC S.J., DUFFIELD T.F., 2013. *Ketosis Treatment in Lactating Dairy Cattle*. Veterinary Clinics : Food Animal Practice, Volume 29, 2013, pages 433–445
- GORDON J.L., DUFFIELD T.F., HERDT T.H., KELTON D.F., NEUDER L., LEBLANC S.J., 2017. *Effects of a combination butaphosphan and cyanocobalamin product and insulin on ketosis resolution and milk production*. Journal of Dairy Science, Volume 100, 2017, pages 2954-2966
- GRELET C., BASTIN C., GELE M., DAVIERE J.B., JOHAN M., WERMER A., REDING R., FERNANDEZ J.A., 2016. *Development of Fourier transform mid-infrared calibrations to predict acetone,  $\beta$ -hydroxybutyrate, and citrate contents in bovine milk through a European dairy network*. Journal of Dairy Science Volume 99, Issue 6, June 2016, Pages 4816-4825
- GRÖHN Y. T., ERB H. N., MCCULLOCH C. E., SALONIEMI. H. S., 1989. *Epidemiology of metabolic disorders in dairy cattle: Association among host characteristics, disease, and production*. Journal of Dairy Science, 1989, Volume 72, Pages :1876–1885.
- HAYIRLI A., GRUMMER R.R., NORDHEIM E.V., CRUMP P.M., 2002. *Animal and Dietary Factors Affecting Feed Intake During the Prefresh Transition Period in Holsteins*. Journal of Dairy Science Volume 85, Issue 12, December 2002, Pages 3430-3443
- HERDT T.H., 2000. *Ruminant adaptation to negative energy balance : Influences on the Etiology of Ketosis and Fatty Liver*. Veterinary Clinics of North America: food animal practice, volume 16, number 2, july 2000
- HERMAN N., 2012. *Analyse de la composition du lait en France en 2005 et 2006 : caractéristiques des productions et estimation de la prévalence de l'acidose ruminale chronique et la cétose subclinique à partir de l'étude des taux butyreux et protéiques*. Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2012, 157 p.
- HEUER C., VAN STRAALLEN W.M., SCHUKKEN Y.H., DIRKZWAGER A., NOORDHUIZEN J.P.T.M., 2000. *Prediction of energy balance in a high yielding dairy herd in early lactation: model development and precision*. Livestock Production Science 65 (2000) 91–105
- ILAN Y., 2012. *Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis*. World Journal of Gastroenterology, Volume 18, pages 2609–2618
- INGVARTSEN K. L., 2006. *Feeding- and management-related diseases in the transition cow: physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases*. Animal Feed Science and Technology 126, 175–213
- INGVARTSEN K.L., DEWHURST R.J., FRIGGENS N.C, 2003. *On the relationship between lactational performance and health: is it yield or metabolic imbalance that cause production diseases in dairy cattle? A position paper*. Livestock Production Science Volume 83, Issues 2–3, October 2003, Pages 277-308
- Institut de l'élevage, 2016. *Résultats du contrôle laitier - espèce bovine – 2016*. 112p, disponible sur <http://idele.fr>

- ITL A.J., HUZZEYD J.M., WEARYM M., VON KEYSERLINGK A.G., 2015. *Clinical ketosis and standing behavior in transition cows*. Journal of Dairy Science Volume 98, Issue 1, January 2015, Pages 128-134
- IWERSEN M., FALKENBERG U., VOIGTSBERGER R., FORDERUNG D., HEUWIESER W., 2009. *Evaluation of an electronic cowside test to detect subclinical ketosis in dairy cows*. Journal of Dairy Science Volume 92, Issue 6, June 2009, Pages 2618-2624
- IWERSEN M., KLEIN- JÖBSTL D., PICHLER M., ROLAND L., FIDLSCHUSTER B., SCHWENDENWEIN I., DRILLICH M., 2013 *Comparison of 2 electronic cowside tests to detect subclinical ketosis in dairy cows and the influence of the temperature and type of blood sample on the test results*. Journal of Dairy Science Volume 96, Issue 12, December 2013, Pages 7719-7730
- JANOVICK N.A., BOISCLAIR Y.R., DRACKLEY J.K., 2011. *Prepartum dietary energy intake affects metabolism and health during the periparturient period in multiparous and primiparous in Holstein cows*. Journal of Dairy Science, Volume 94, 2011, pages 1385-1400
- JEONG J.K., CHOI I.S., MOON S.H., LEE S.C., KANG H.G., JUNG Y.H., PARK S.B., KIM I.H., 2018. *Effect of two treatment protocols for ketosis on the resolution, postpartum health, milk yield, and reproductive outcomes of dairy cows*. Theriogenology, Volume 106, 2018, pages 53-59
- JI P., DRACKLEY J.K., KHAN M.J., LOOR J.J., 2014. *Inflammation and lipid metabolism-related gene network expression in visceral and subcutaneous adipose depots in Holstein cows*. Journal of Dairy Science, Volume 97, 2014, pages 3441-3448
- JOHAN M., DAVIERE J.B., 2013. *Détection de la cétose chez les vaches laitières par dosage infra-rouge des corps cétoniques du lait*. Renc. Rech. Ruminants, 2013, N°20, page 399
- JORRITSMA R. , BALDEE S.J.C, SCHUKKEN Y.H., WENSING TH., WENTINK G.H., 1998. *Evaluation of a milk test for detection of subclinical ketosis*. Veterinary Quarterly, Volume 20:3, 1998, pages 108-110
- KAUFMAN E.I., LEBLANC S.J., MCBRIDE B.W., DUFFIELD T.F., DEVRIES T.J., 2016. *Association of rumination time with subclinical ketosis in transition dairy cows*. Journal of Dairy Science Volume 99, Issue 7, July 2016, Pages 5604-5618
- KELTON D.F., LISSEMORE K.D., MARTIN R.E., 1998. *Recommendations for Recording and Calculating the Incidence of Selected Clinical Diseases of Dairy Cattle*. Journal of Dairy Science, September 1998, Volume 81, Issue 9, Pages 2502–2509
- KHENIFAR E. *Evaluation du coût de l'hypercétonémie dans les systèmes français*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2014, 112 p.
- KOECK A., JAMROZIK J., SCHENKEL F.S., MOORE R.K., LEFEBVRE D.M., KELTON D.F., MIGLIOR F. 2014. *Genetic analysis of milk  $\beta$ -hydroxybutyrate and its association with fat-to-protein ratio, body condition score, clinical ketosis, and displaced abomasum in early first lactation of Canadian Holsteins*. Journal of Dairy Science Volume 97, Issue 11, November 2014, Pages 7286-7292
- LACETERA, N., FRANCI, O., SCALIA, D., BERNABUCCI, U., RONCHI, B., NARDONE, A., 2002. *Effects of nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate on functions of mononuclear cells obtained from ewes*. American Journal of Veterinary Research 63, 414–418.
- LEBLANC S., DUFFIELD T., LESLIE K., 2005. *Metabolic predictors of displaced abomasums*. Journal of Dairy Science, 2004 Volume 88, Issue 1, January 2005, Pages 159–170
- LEONARDI S., MARCHESI G., MARIA TANGORRA F., LAZZARI M., 2013. *Use of a proactive herd management system in a dairy farm of northern Italy: technical and economic results*. Journal of Agricultural Engineering, volume 44, 2013, pages 208-210.
- MACMILLAN K., LOPEZ HELGUERA I., BEHROUZI A., GOBIKRUSHANTH M., HOFD B., COLAZO M.G., 2017. *Accuracy of a cow-side test for the diagnosis of hyperketonemia and hypoglycemia in lactating dairy cows*; Research in Veterinary Science, volume 115, 2017, pages 327–331

- MAIR B., DRILLICH M., KLEIN-JÖBSTL D., KANZ P., BORCHARDT S., MEYER L., SCHWENDENWEIN I., IWERSSEN M., 2016. *Glucose concentration in capillary blood of dairy cows obtained by a minimally invasive lancet technique and determined with three different hand-held devices*. *BioMed Central Veterinary Research*, 2016, 12:34
- MANN S., LEALYEPES F.A., OVERTON T.R., WAKSHLAG J.J., LOCK A.L., RYAN C .M., NYDAM D.V., 2015. *Dry period plane of energy: Effects on feed intake, energy balance, milk production, and composition in transition dairy cows*. *Journal of Dairy Science* Volume 98, Issue 5, May 2015, Pages 3366-3382
- MCART J.A.A, NYDAM D.V., OSPINA P.A., OETZEL G.R., 2011. *A field trial on the effect of propylene glycol on milk yield and resolution of ketosis in fresh cows diagnosed with subclinical ketosis*. *Journal of Dairy Science* Volume 94, Issue 12, December 2011, Pages 6011-6020
- MCART J.A.A, NYDAM D.V., OETZEL G.R., 2012a. *A field trial on the effect of propylene glycol on displaced abomasum, removal from herd, and reproduction in fresh cows diagnosed with subclinical ketosis*. *Journal of Dairy Science* Volume 95, Issue 5, May 2012, Pages 2505-2512
- MCART J.A.A, NYDAM D.V., OETZEL G.R. 2012b. *Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle*. *Journal of Dairy Science* Volume 95, Issue 9, September 2012, Pages 5056-5066
- MCART J. A.A. , NYDAM D. V., OETZEL G. R. , OVERTON T. R. , OSPINA P. A., 2013a. *Elevated non-esterified fatty acids and b-hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance*. *The Veterinary Journal* 198 (2013) 560–570
- MCART J. A., NYDAM D. V., OETZEL G. R., 2013b. *Dry period and parturient predictors of early lactation hyperketonemia in dairy cattle*. *Journal of Dairy Science*, Volume 96, Issue 1, 2013, Pages 198–209.
- MCART J.A.A., NYDAM D.V., OVERTON M.W., 2015. *Hyperketonemia in early lactation dairy cattle: A deterministic estimate of component and total cost per case*. *Journal of Dairy Science* Volume 98, 2015, pages : 2043–2054
- MCCARTHY M.M., MANN S., NYDAM D.V., OVERTON T.R., MCART J.A.A. , 2015. *Short communication: Concentrations of nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate in dairy cows are not well correlated during the transition period*. *Journal of Dairy Science* Volume 98, Issue 9, September 2015, Pages 6284-6290
- MELENDEZ P., MARIN M.P., ROBLES J., RIOS C., DUCHENS M., ARCHBALD L., 2009. *Relationship between serum nonesterified fatty acids at calving and the incidence of periparturient diseases in Holstein dairy cows*. *Theriogenology* 2009, volume 72, pages 826–833
- MEURANT C., 2004. *Physiopathologie de la cétose de la vache laitière et analyse des profils épidémiologiques et biochimiques de cas spontanés*. Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon – ENVL, 2004, 112p
- MICHAUX H., 2008. *Cétose de la vache laitière : dosage du béta-hydroxybutyrate dans le lait avec le lecteur Optium Xceed®*. Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2008, 136 p
- NIEHOFF I.D., HÜTHER L., LEBZIEN P., 2009. *Niacin for dairy cattle: a review* *British Journal of Nutrition*, Volume 101, 2009, pages 5–19
- NIELEN, M., AARTS, M.G., JONKERS, A.G., WENSING, T., SCHUKKEN, Y.H., 1994. *Evaluation of two cowside tests for the detection of subclinical ketosis in dairy cows*. *Canadian Veterinary Journal*, Volume 35, pages 229–232.
- NIELSEN N.I, INGVARTSEN K.L., 2004. *Animal Propylene glycol for dairy cows A review of the metabolism of propylene glycol and its effects on physiological parameters, feed intake, milk production and risk of ketosis*. *Animal Feed Science and Technology*, Volume 115, 2004, pages 191–213

NOUVEL X., FERNANDEZ L., SABY C., LE DIOURON M., HERGESHEIMER M., PICARD-HAGEN N., 2015. *L'utilisation de marqueurs métaboliques dans le cadre de suivis de reproduction en élevage laitier*. Le nouveau praticien vétérinaire, volume 8/n°31, pages 35-40

OETZEL G.R., 2004. *Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease*. Vet Clin Food Anim 20 (2004) 651–674

OETZEL G.R., 2010. *Evaluation of the hand-held Precision Xtra system for diagnosing ketosis in early lactation dairy cows*. ADSA Joint Annual Meeting, 526.

OSBORNE T.M., 2003. *An evaluation of metabolic function in transition dairy cows supplemented with Rumensin premix or administered a controlled-release capsule*. MSc dissertation, University of Guelph, 2003

OSPINA P.A., NYDAM D.V., STOKOL T., OVERTON T.R. 2010a. *Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level*. Journal of Dairy Science Volume 93, Issue 8, August 2010, Pages 3595-3601

OSPINA, P. A., NYDAM D. V., STOKOL T., OVERTON T. R., 2010b. *Associations of elevated nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate concentrations with early lactation reproductive performance and milk production in transition dairy cattle in the northeastern United States*. Journal of Dairy Science, Volume 93, 2010, pages 1596–1603

OSPINA, P. A., NYDAM D. V., STOKOL T., OVERTON T. R., 2010c. *Evaluation of nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases*. Journal of Dairy Science, Volume 93, Issue 2, February 2010c, Pages 546-554

PHILIPPE P., RABOISSON D. 2012. *Prévalence de la cétose subclinique dans les troupeaux bovins laitiers de l'Ouest de la France*. Renc. Rech. Ruminants, 2012, 19, p137

RABOISSON D., MOUNIE M., MAIGNE E., 2014. *Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: A meta-analysis and review*. Journal of Dairy Science. Volume 97, 2014, pages :7547–7563

RABOISSON D., MOUNIE M., KHENIFAR E., MAIGNE E., 2015. *The economic impact of subclinical ketosis at the farm level: Tackling the challenge of over-estimation due to multiple interactions*. Preventive Veterinary Medicine 122 (2015) 417–425

RATHBUN F.M., PRALLE R.S., BERTICS S.J., ARMENTANO L.E., CHO K, DO C., WEIGEL K.A., WHITE H.M., 2017. *Relationships between body condition score change, prior mid-lactation phenotypic residual feed intake, and hyperketonemia onset in transition dairy cows*. Journal of Dairy Science Volume 100, Issue 5, May 2017, Pages 3685-3696

ROBERTS T., CHAPINA N., LLEBLANC S.J., KELTON D.F., DUBUC J., DUFFIELD T.F., 2012. *Metabolic parameters in transition cows as indicators for early-lactation culling risk*. Journal of Dairy Science Volume 95, Issue 6, June 2012, Pages 3057-3063

ROBINSON, P. H., 1999. *Nutrition of early dry and transition dairy cows*. [en ligne], disponible sur : <http://animalscience.ucdavis.edu/faculty/robinson/Articles/FullText/LactatingDairyCows.htm>

ROCHE J.R., MEIER S., HEISER A., MITCHELL M.D., WALKER C.G., CROOKENDEN M.A., VAILATI RIBONI M., LOOR J.J., KAY J.K., 2017. *Effects of precalving body condition score and prepartum feeding level on production, reproduction, and health parameters in pasture-based transition dairy cows*. Journal of Dairy Science, Volume 98, pages 7164-7182

RODRIGUEZ-JIMENEZ S., HAERR, K.J., TREVISI E., LOOR J., CARDOSO F.C., OSORIO J., 2018. *Prepartal standing behavior as a parameter for early detection of postpartal subclinical ketosis associated with inflammation and liver function biomarkers in periparturient dairy cows*. Journal of Dairy Science, volume 101, pages 1-12

ROLLIN E., BERGHAUS R.D., RAPNICKI P., GODDEN S.M., OVERTON M.W., 2010. *The effect of injectable butaphosphan and cyanocobalamin on postpartum serum  $\beta$ -hydroxybutyrate, calcium, and*

phosphorus concentrations in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, volume 93, Issue 3, 2010, pages :978–987

RUEGSEGGER G.J., SCHULTZ L.H., 1986. *Use of a Combination of Propylene Glycol and Niacin for Subclinical Ketosis*. *Journal of Dairy Science* Volume 69, Issue 5, May 1986, Pages 1411-1415

RUTHERFORD A.J., OIKONOMOU G., SMITH R.F. 2016. *The effect of subclinical ketosis on activity at estrus and reproductive performance in dairy cattle*. *Journal of Dairy Science*, Volume 99, Issue 6, June 2016, Pages 4808-4815

SAILER K.J., PRALLE R.S., OLIVEIRA R.C., ERB S.J., OETZEL G.R., WHITE H.M., 2018. *Technical note: Validation of the BHBCheck blood  $\beta$ -hydroxybutyrate meter as a diagnostic tool for hyperketonemia in dairy cows*. *Journal of Dairy Science*, Volume 101, 2018, pages:1524-1529

SAILLARD Y., QUEMERE L., 2013. *L'Acétonémie en élevages laitiers en Bretagne au travers de l'indicateur Cétodéfect®*. *Rencontres Recherche Ruminants*, 2016, N°23, page 312

SAKHA M., AMERI M., SHARIFI H., TAHERI I., 2007. *Bovine Subclinical Ketosis in Dairy Herds in Iran*. *Veterinary Research Communications* August 2007, Volume 31, Issue 6, pp 673–679

SCHOENBERG K.M., GIESY S.L., HARVATINE K.J., WALDRON M.R., CHENG C., KHARITONENKOV A., BOISCLAIR Y.R., 2011. *Plasma FGF21 Is Elevated by the Intense Lipid Mobilization of Lactation*. *Endocrinology*, Volume 152, Issue 12, 1 December 2011, Pages 4652–4661

SCHWARZ D., LEFEBVRE D.M., VAN DEN BIJGAART H., DAVIERE J-B., VAN DER LINDE R., KOLD-CHRISTENSEN S., 2015. *Global experience on ketosis screening by FTIR technology*. ICAR Technical Meeting, Krakow, Poland, 10-12 June 2015, pages 5-10

SEIFI H.A., LEBLANC S.J., LESLIE K.E., DUFFIELD T.F., 2011. *Metabolic predictors of post-partum disease and culling risk in dairy cattle*. *The Veterinary Journal* 188 (2011) 216–22

SELIM S., KOKKONEN T., TAPONEN J., VANHATALO A., ELO K., 2015. *Effect of prepartal ad libitum feeding of grass silage on transcriptional adaptations of the liver and subcutaneous adipose tissue in dairy cows during the periparturient period*. *Journal of Dairy Science* Volume 98, Issue 8, August 2015, Pages 5515-5528

SHEEHY M.R., FAHEY A.G., AUNGNIER S.P.M., CARTER F., CROWE M.A., MULLIGAN F.J., 2017. *A comparison of serum metabolic and production profiles of dairy cows that maintained or lost body condition 15 days before calving*. *Journal of Dairy Science*, Volume 100, 2017, pages 536-547

SHIRE, J., GORDON, J.L., KARCHER, E.L., 2013. *Short communication: the effect of temperature on performance of milk ketone test strips*. *Journal of Dairy Science*, volume 96, pages 1677–1680

SORIANI N., TREVISI E., CALAMARI L., 2012. *Relationships between rumination time, metabolic conditions, and health status in dairy cows during the transition period*. *Journal of Animal Science*, volume 90, pages 4544–4554

STENGÄRDE L., HULTGRENC J., TRÄVENA M., HOLTENIUS K., EMANUELSON U., 2012. *Risk factors for displaced abomasum or ketosis in Swedish dairy herds*. *Preventive Veterinary Medicine* 103 (2012) 280– 286

STOAKES S.K., NOLAN E.A., VALKO D.J., ABUJAMIEH M., SEIBERT J.T., SANZ FERNANDEZ M.V., GORDEN P.J., GREEN H.B., SCHOENBERG K.M., TROUT W.E., BAUMGARD L.H., 2015. *Characterizing the effect of feed restriction on biomarkers of leaky gut*. *Journal of Dairy Science*. Volume 98 (E Suppl. 2), 2015, page 274 (abstract)

SÜSS D., DRILLICH M., KLEIN-JÖBSTL D., WAGENER K., KRIEGER S., THIEL A., MEYER L., SCHWENDENWEIN I., IWERSEN M., 2016. *Measurement of  $\beta$ -hydroxybutyrate in capillary blood obtained from an ear to detect hyperketonemia in dairy cows by using an electronic handheld device*. *Journal of Dairy Science*, Volume 99, Issue 9, September 2016, Pages 7362-7369

SUTHAR V.S., CANELAS-RAPOSO J., DENIZ A., HEUWIESER W., 2013. *Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows*. *Journal of Dairy Science* Volume 96, Issue 5, May 2013, Pages 2925-2938

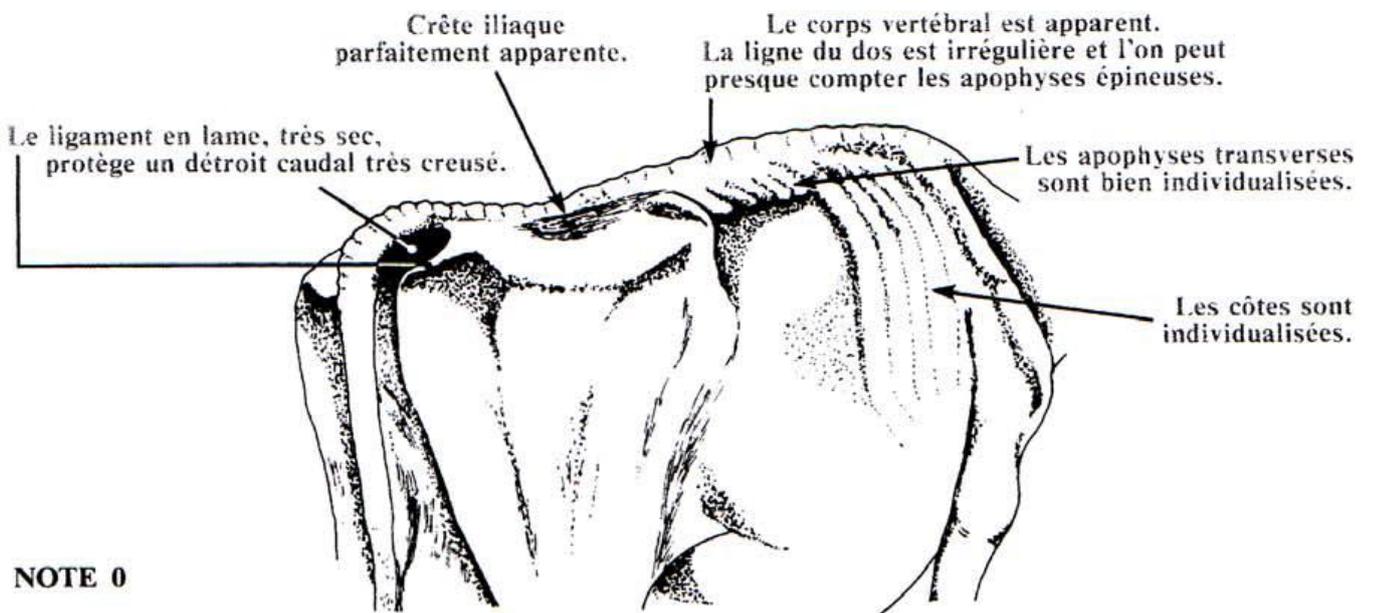
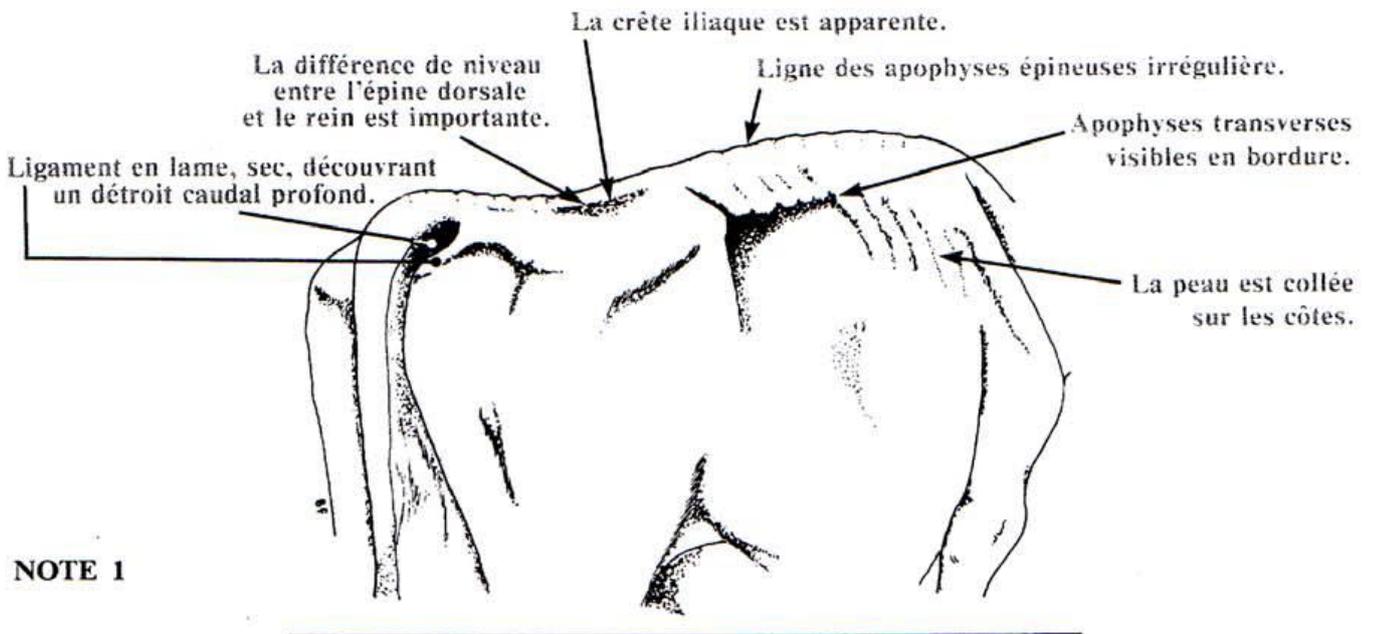
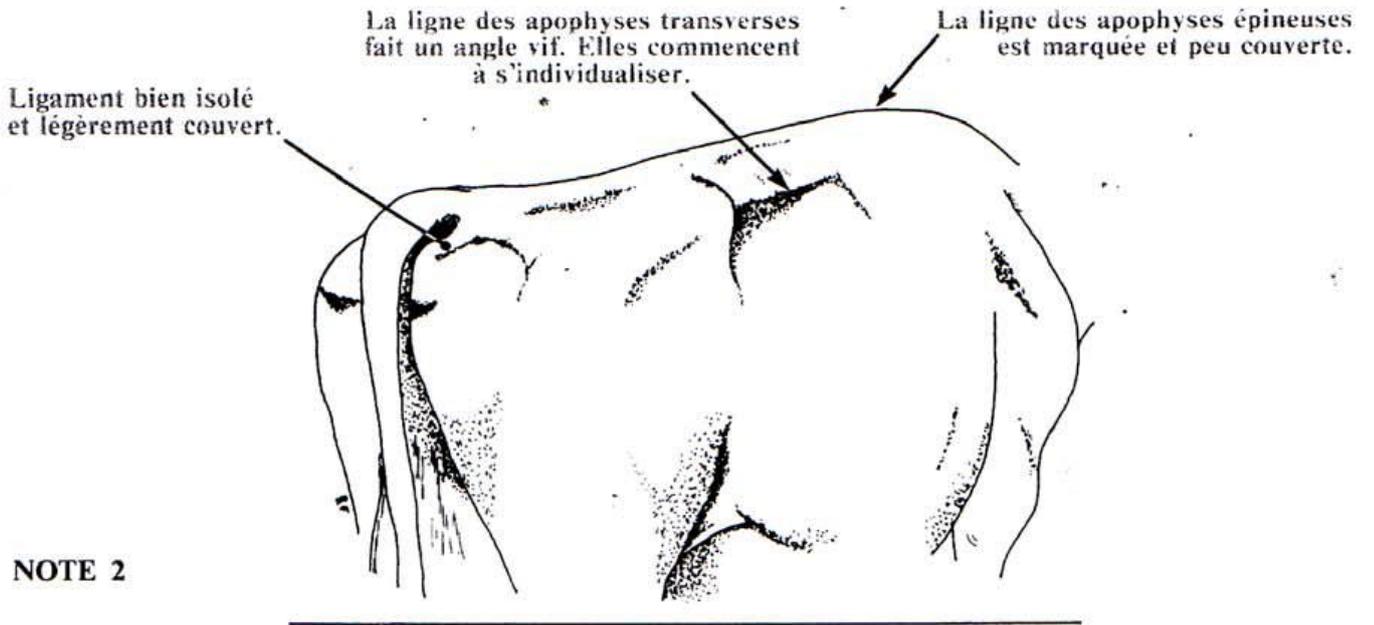
- SVEBERG, G., REFSDAL, A.O., ERHARD, H.W., KOMMISRUUD, E., ALDRIN, M., TVETE, I.F., BUCKLEY, F., WALDMANN, A., ROPSTAD, E., 2013. *Sexually active groups in cattle-anovel estrus sign*. Journal of Dairy Science 96, 4375–4386.
- TATONE E.H., GORDON J.L., HUBBS J., LEBLANC S.J., DEVRIES T.J., DUFFIELD T.F., 2016. *A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of point-of-care tests for the detection of hyperketonemia in dairy cows*. Preventive Veterinary Medicine 130 (2016) 18–32
- TEHRANI-SHARIF M., HADADI M., NOUGHABI H.H., MOHAMMADI A., ROSTAMI F., SHARIFI H., 2012. *Bovine subclinical ketosis in dairy herds in Nishaboor, Iran*. Comparative Clinical Pathology December 2012, Volume 21, Issue 6, pp 1637–1641
- VAN DER DRIFT S.G.A., HOUWELING M., SCHONEWILLE J.T, TIELENS A.G.M., JORRITSMA R., 2012a. *Protein and fat mobilization and associations with serum  $\beta$ -hydroxybutyrate concentrations in dairy cows*. Journal of Dairy Science Volume 95, Issue 9, September 2012, Pages 4911-4920
- VAN DER DRIFT S.G.A., JORRITSMA R., SCHONEWILLE J.T., KNIJN H.M., STEGEMAN J.A., 2012b. *Routine detection of hyperketonemia in dairy cows using Fourier transform infrared spectroscopy analysis of  $\beta$ -hydroxybutyrate and acetone in milk in combination with test-day information*. Journal of Dairy Science Volume 95, Issue 9, September 2012, Pages 4886-4898
- VAN DER DRIFT S.G.A., HOUWELING M., BOUMAN M., KOETS A.P., TIELENS A.G.M., NIELEN M., JORRITSMA R., 2015. *Effects of a single glucocorticoid injection on propylene glycol-treated cows with clinical ketosis*. The Veterinary Journal, Volume 204, 2015, pages 144–149
- VAN KNEGSEL A.T.M., VAN DER DRIFT S.G.A, HORNEMAN M., DE ROOS A.P.W., KEMP B., GRAAT E.A.M. 2010. *Ketone body concentration in milk determined by Fourier transform infrared spectroscopy: Value for the detection of hyperketonemia in dairy cows*. Journal of Dairy Science Volume 93, Issue 7, July 2010, Pages 3065-3069
- VAN STRATEN M., FRIGER M., SHPIGEL N.Y., 2009. *Events of elevated somatic cell counts in high-producing dairy cows are associated with daily body weight loss in early lactation*. Journal of Dairy Science Volume 92, Issue 9, September 2009, Pages 4386-4394
- VANHOLDER T., PAPENJ., BEMERS R., VERTENTEN G., BERGE A.C.B. 2015. *Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands*. Journal of Dairy Science Volume 98, Issue 2, February 2015, Pages 880-888
- VINA C., FOUZ R., CAMINO F., SANJUAN M.L., YUS E., DIEGUEZ F.J., 2017. *Study on some risk factors and effects of bovine ketosis on dairy cows from the Galicia region (Spain)*. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 101 (2017) 835–845
- VOYVODA H., ERDOGAN H., 2010. *Use of a hand-held meter for detecting subclinical ketosis in dairy cows*. Research in Veterinary Science Volume 89, Issue 3, December 2010, Pages 344-351
- WALSH R. B., WALTON J. S., KELTON D. F., LEBLANC S. J., LESLIE K. E., DUFFIELD T.F., 2007. *The Effect of Subclinical Ketosis in Early Lactation on Reproductive Performance of Postpartum Dairy Cows*. Journal of Dairy Science, Volume 90, pages : 2788–2796
- WILSON D.J., GOODELL G.M., 2013. *Comparison of Blood Strips, Milk Strips and Automated Milk Measurement of Beta-Hydroxybutyrate in Periparturient Dairy Cattle and Resultant Diagnoses of Ketosis*. Journal of Veterinary Science and Technology 2013, 4:4. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7579.1000136>
- ZHANG G., HAILEMARIAMA D., DERVISHI E., GOLDANSAZ S.A., QILAN DENG Q., DUNN S.M., AMETAJ B.N., 2016. *Dairy cows affected by ketosis show alterations in innate immunity and lipid and carbohydrate metabolism during the dry off period and postpartum*. Research in Veterinary Science, volume 107, 2016, pages 246–256
- ZWALD N.R., WEIGEL K.A., CHANG Y.M., WELPER R.D., CLAY J.S., 2004. *Genetic Selection for Health Traits Using Producer-Recorded Data. II. Genetic Correlations, Disease Probabilities, and Relationships with Existing Traits*. Journal of Dairy Science Volume 87, Issue 12, December 2004, Pages 4295-4302

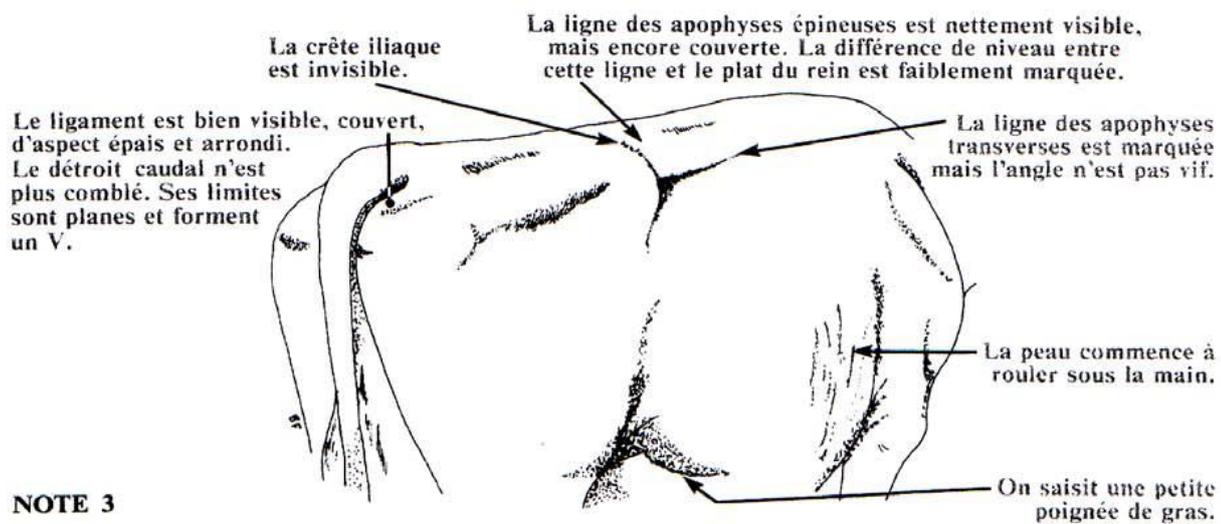
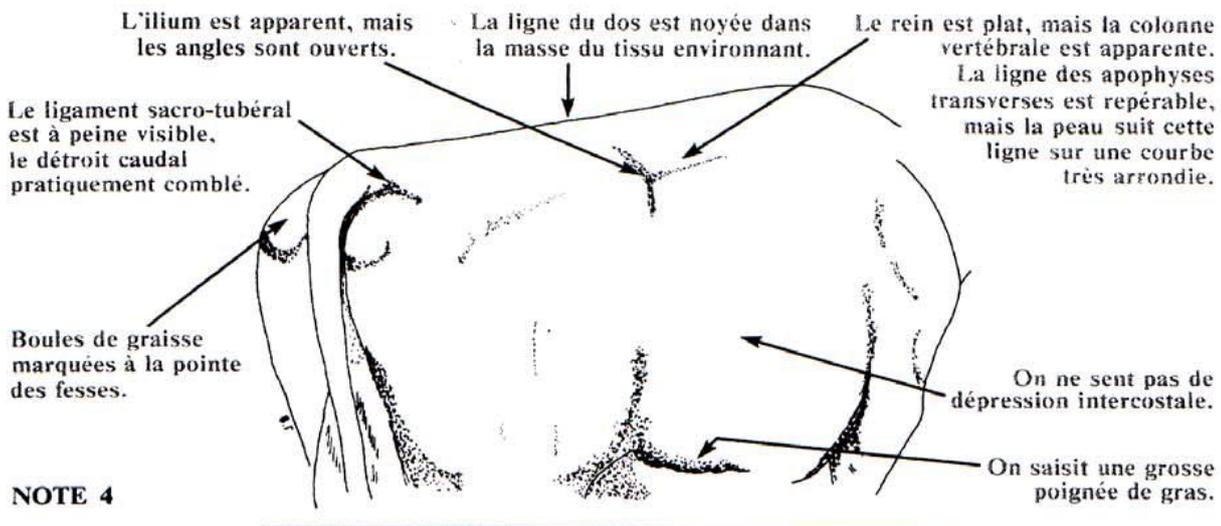
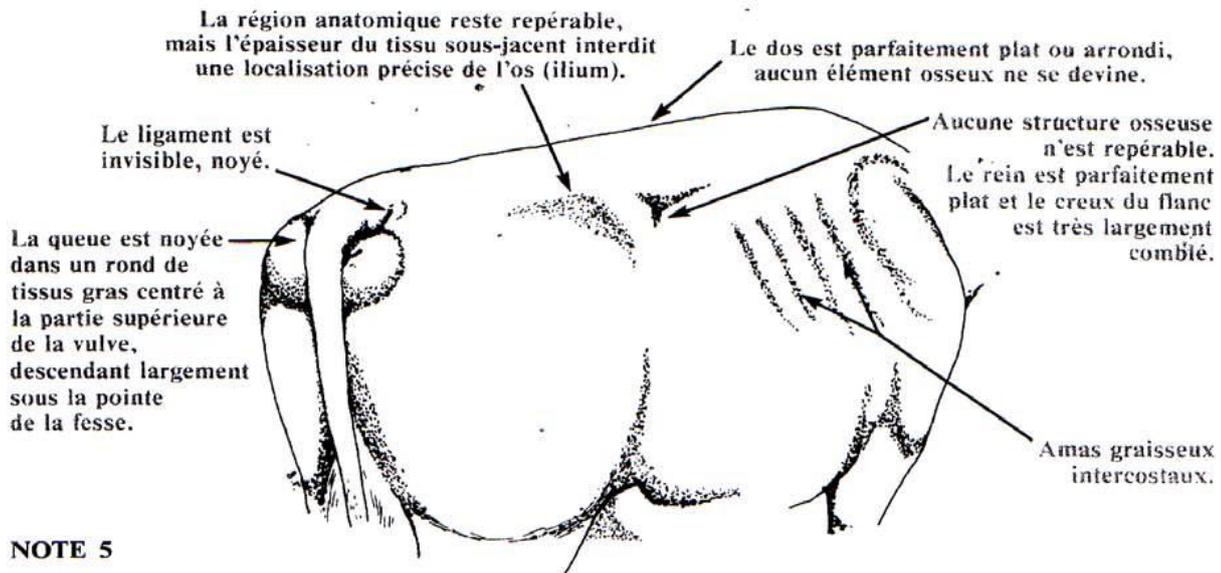
# ANNEXES

Références	Localisation	Nombre d'animaux	Test de référence et seuils utilisés	Période de test	Prévalence
<b>Etudes ayant pour objectif de donner une prévalence</b>					
Alves de Oliveira et al., 2014	France, Auvergne/Rhône Alpes	704	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	7-50 JPP	<b>27,6%</b>
Saillard et Quemere, 2013	France, Grand Ouest	1 252 975	Cétodélect® (BOH et acétone dans le lait par spectrophotométrie infrarouge + données zootechniques)	0-100 JPP	<b>26%</b>
Philippe et Raboisson, 2012	France, Grand Ouest	615	Ketotest® sur lait ; 0,2mmol/L	0-64 JPP	<b>24,6%</b>
Berge et Vertenten, 2014	Europe de l'Ouest	131 élevages	Ketotest® sur lait ; 0,1mmol/L	7-21 JPP	<b>39%</b> (53% en France)
Suthar et al., 2013	Europe	5884	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	2-15 JPP	<b>21,8%</b>
Gantner et al., 2016	Croatie	130 104	TB/TP>1,5	0-305 JPP	<b>33,0%</b>
Dohoo et Martin, 1984	Canada	32 élevages	Ketotest® sur lait ; 0,2mmol/L	0-65 JPP	<b>12,1%</b>
Tehrani-Sharif et al., 2012	Iran	109	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	14-28 JPP	<b>18,4%</b> (0%-50%)
Asl et al., 2011	Iran	100	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	0-42 JPP	<b>68%</b>
Voyvoda et Erdogan, 2010	Turquie	78	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	5-60 JPP	<b>33,3%</b> (14,3%-42,1%)
Sakha et al., 2007	Iran	90, 11 élevages	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	21-28 JPP	<b>14,4%</b> (10%-20%)
<b>Etudes ayant pour objectif d'étudier les effets ou l'épidémiologie de la cétose subclinique</b>					
Vanholder et al., 2015	Pays-Bas	1715	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	7-14 JPP	<b>47,2%</b>
Jorritsma et al, 1998	Pays-Bas	190	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	38-50 JPP	<b>12%</b>
Rutherford et al., 2016	Angleterre	200	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	7-21 JPP	<b>17,2%</b>
Rathbun et al., 2017	USA	570	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	5-18 JPP	<b>19,70%</b>
Mcart et al., 2013b	USA	1618, 4 élevages	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	3-16 JPP	<b>45,7%</b> (27,1% - 58,1%)
Mcart et al., 2012b	USA	1717	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	3-16 JPP	<b>28,90%</b>
Chaplin et al., 2012a	USA et Canada	2069, 45 élevages	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	8-14 JPP	<b>20%</b>
Seifi et al., 2011	Canada	1162, 24 élevages	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	1-7 JPP	<b>19,70%</b>
Ospina et al., 2010	USA	1318, 104 élevages	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	3-14 JPP	<b>18%</b>
Duffield et al., 2009	Canada	1010, 25 élevages	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	1-14 JPP	<b>25%</b>
Leblanc et al., 2005	Canada	1044, 20 élevages	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	1-7 JPP	<b>20%</b>
<b>Etudes ayant pour objectif d'étudier la fiabilité d'un test de détection</b>					
Commun et al., 2014	France	91	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	7-42 JPP	<b>31,3%</b>
Enjalbert et al., 2001	France sud ouest	125	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	0-42 JPP	<b>19,20%</b>
Grelet et al., 2016	France, Allemagne, Luxembourg	318	Spectrophotométrie de réaction enzymatique sur le lait ; 0,2mmol/L	7-56 JPP	<b>37,70%</b>
Iwersen et al., 2013	Allemagne	415	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	1-90j PP	<b>12%</b>
Van der Drift et al., 2012	Pays-Bas	1678	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	5-60j PP	<b>11,2%</b>
Van Knesgel et al., 2010	Pays-Bas	69	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	9 sem PP	<b>7,10%</b>
Iwersen et al., 2009	Allemagne	196	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,4mmol/L	4-40 j PP	<b>8,70%</b>
Nielsen et al., 1994	Pays-Bas	185	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	1-60 JPP	<b>12,40%</b>
Süss et al., 2016	Slovaquie	240	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	1-21 JPP	<b>10,40%</b>
Macmillan et al., 2017	Canada	441	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	2-14 JPP	<b>12,50%</b>
Denis-robichaud et al, 2014	Canada	163 vaches, 37	Lecteur BHB Precision Xtra® sur sang ; 1,4mmol/L	2-90jpp	<b>21%</b>
Wilson et Goodell, 2013	USA	446	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	1-14j PP	<b>12%</b>
Denis-robichaud et al, 2011	Canada	577	Precision Xtra® sur sang ; 1,4mmol/L	0-90 JPP	<b>24,60%</b>
Carrier et al., 2004	USA	545	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	2-15j PP	<b>7,6%</b>
Geishauser et al., 2000	Canada	469	Precision Xtra® sur sang ; 1,4mmol/L	0-7 JPP	<b>12%</b>
Oetzel, 2010	USA	-	Precision Xtra® sur sang ; 1,4mmol/L	5-25j PP	<b>10%</b>
Geishauser et al., 1998	Canada	266	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	0-63 JPP	<b>16,40%</b>
Duffield et al., 1997	Canada	1333 vaches, 93 élevages	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	0-65 JPP	<b>14,10%</b>
<b>Etudes ayant pour objectif d'étudier les effets d'un traitement</b>					
Mcart et al., 2011	USA	1717	Precision Xtra® sur sang ; 1,2mmol/L	3-16 JPP	<b>43,20%</b>
Rollin et al., 2010	USA	1122	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	3-10 JPP	<b>13,20%</b>
Duffield et al., 1998	Canada	1010	Spectrophotométrie BHB sur sang (Laboratoire) ; 1,2mmol/L	0-63 JPP	<b>43%</b>

**Annexe 1** : Tableau des caractéristiques des études utilisées dans le tableau 1

JPP : jours post-partum ; Dans la colonne « Prévalence » les valeurs entre parenthèse sont le minimum et le maximum observé dans les différents élevages de l'étude

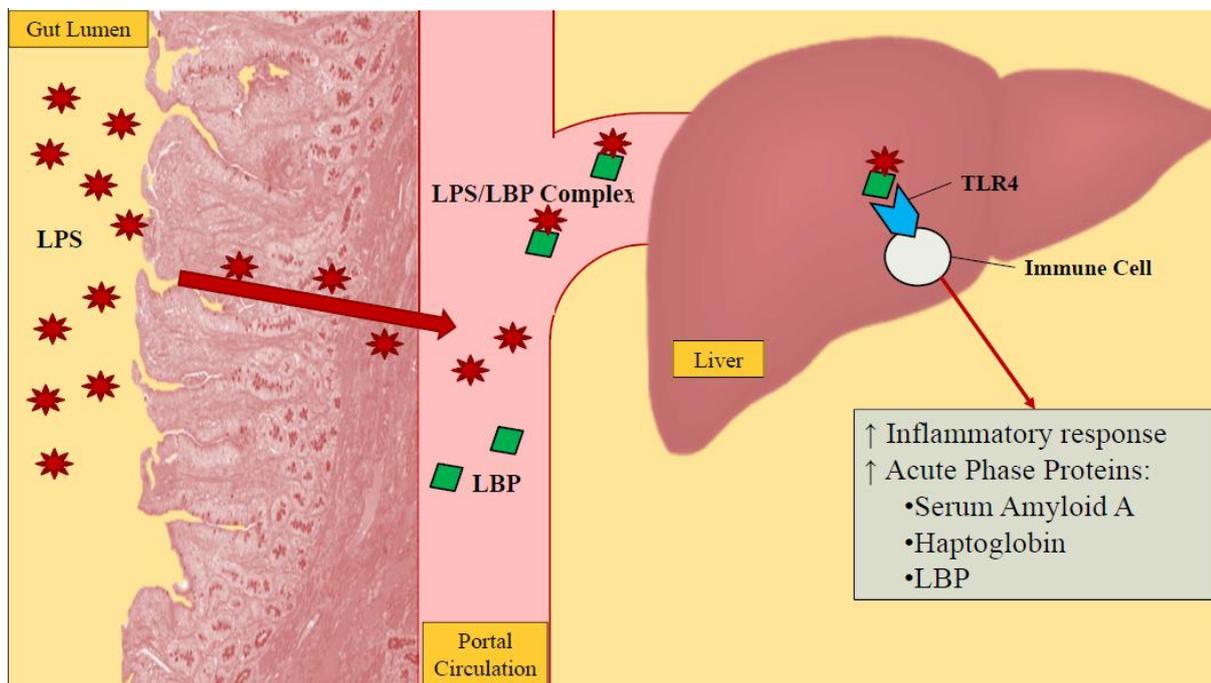




Annexe 2 : Grille de notation de la NEC selon l'institut de l'élevage (Bazin, 1984)

Code race	Races	Nombre résultats	Production moyenne kg	MG kg	TB g/kg	MP kg	TP g/kg	MU kg	TMU g/kg
66	Prim'Holstein	1 647 706	8 042	311	38,7	251	31,2	562	69,9
46	Montbéliarde	436 107	6 568	254	38,6	214	32,6	468	71,3
56	Normande	205 600	5 914	247	41,8	201	34,0	448	75,8
39	Croisé	112 454	6 632	263	39,6	212	31,9	474	71,5
12	Abondance	23 877	5 156	188	36,6	170	33,0	359	69,6
21	Brune	16 804	6 489	269	41,4	219	33,7	487	75,1
35	Simmental Française	16 356	5 805	231	39,8	194	33,4	425	73,2
19	Pie Rouge des Plaines	9 882	7 044	296	42,0	230	32,6	526	74,6
31	Tarentaise	8 140	4 136	152	36,6	135	32,5	286	69,2
15	Jersiaise	6 200	4 604	254	55,2	175	38,0	429	93,2
57	Vosgienne	1 415	3 842	144	37,4	121	31,5	264	68,8
23	Salers	1 269	2 189	75	34,5	71	32,4	146	66,8
63	Rouge Flamande	825	5 005	199	39,7	160	32,0	359	71,7
52	Bleue du Nord	601	4 709	173	36,7	146	31,0	319	67,6
29	Bretonne Pie Noire	199	2 385	105	44,2	78	32,9	184	77,1
65	Ferrandaise	134	3 263	121	37,1	105	32,2	226	69,3
18	Ayrshire	131	6 513	271	41,5	202	31,0	472	72,5
14	Aubrac	116	1 762	73	41,4	61	34,7	134	76,1
69	Froment du Léon	74	3 039	137	45,2	100	32,9	237	78,1
53	Villard de Lans	45	2 932	118	40,4	93	31,8	212	72,2
	Diverses races traites	215	3 859	162	41,9	126	32,6	288	74,5
	<b>Total</b>	<b>2 488 150</b>	<b>7 457</b>	<b>291</b>	<b>39,0</b>	<b>236</b>	<b>31,7</b>	<b>527</b>	<b>70,6</b>

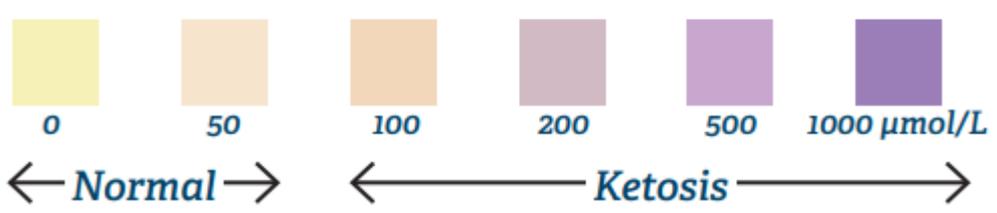
**Annexe 3** : Spécificités raciales des taux utiles du lait et de la production laitière (D'après Institut de l'élevage, 2016)



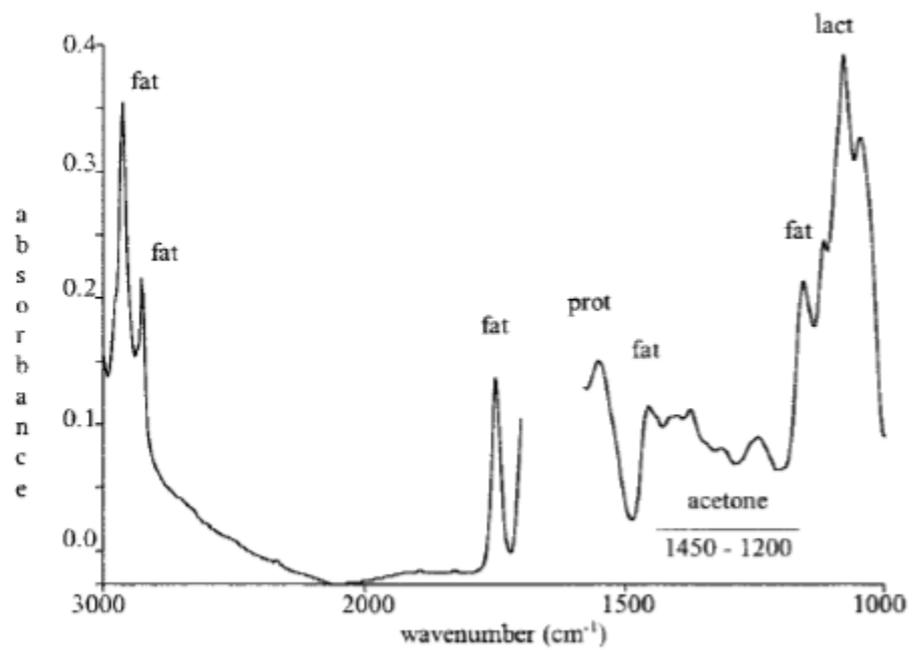
**Annexe 4** : Mécanismes conduisant à un état inflammatoire à partir d'une perméabilité intestinale augmentée (Stoakes et al., 2015)



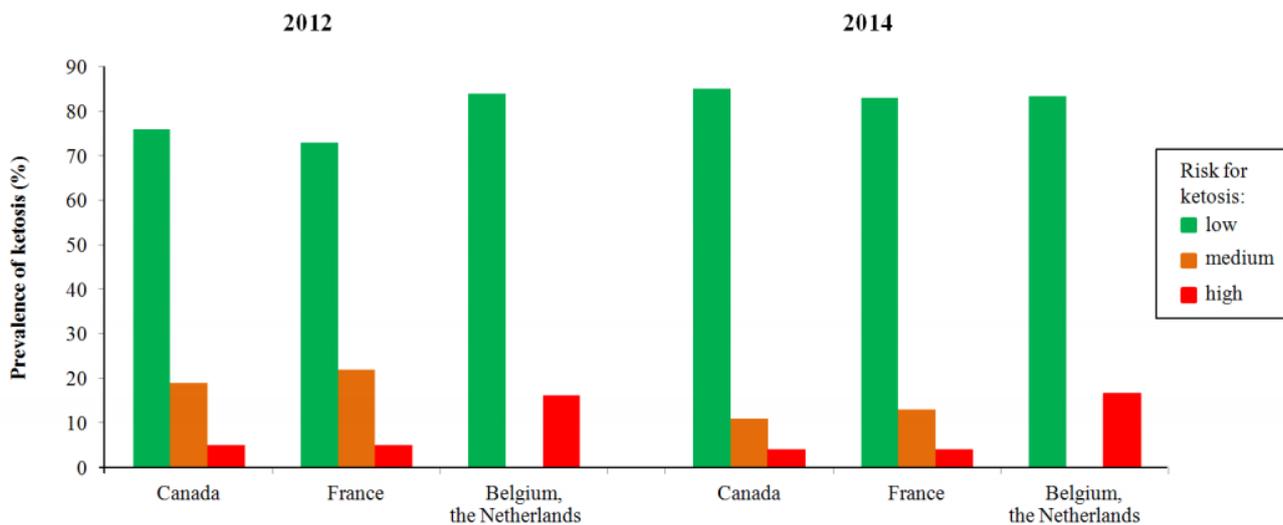
**Annexe 5:** Seuils semi-quantitatifs du test urinaire Ketostix® ([www.ketostix.net](http://www.ketostix.net))



**Annexe 6 :** Seuils semi-quantitatifs du test sur le lait Keto-Test® (How to use Elanco Keto-Test®, [www.elanco.com](http://www.elanco.com))



**Annexe 7 :** Exemple de spectre infrarouge après transformation de Fourier de lait de vache (Heuer et al., 2001)



**Annexe 8 :** Evolution des prévalences de cétose dans les organismes proposant la mesure FTIR d'acétone et de BHB dans le lait. Le système français utilisé est cétodéetect® qui donne une note entre 0 et 5 avec comme résultats : « risque faible de cétose », « risques douteux » ou « risques élevés ». Le système canadien est similaire au français. Le système utilisé en Belgique et en Hollande donne des résultats positifs ou négatifs.  
Schwarz et al. (2015)



### Un partenariat européen



**3 centres de recherche , 3 universités,  
11 contrôles laitiers,  
1 laboratoire**



**Annexe 9 :** Organismes ayant collaboré à l'élaboration de Cetomir®

## NOTICE D'UTILISATION DU DVM NEFA

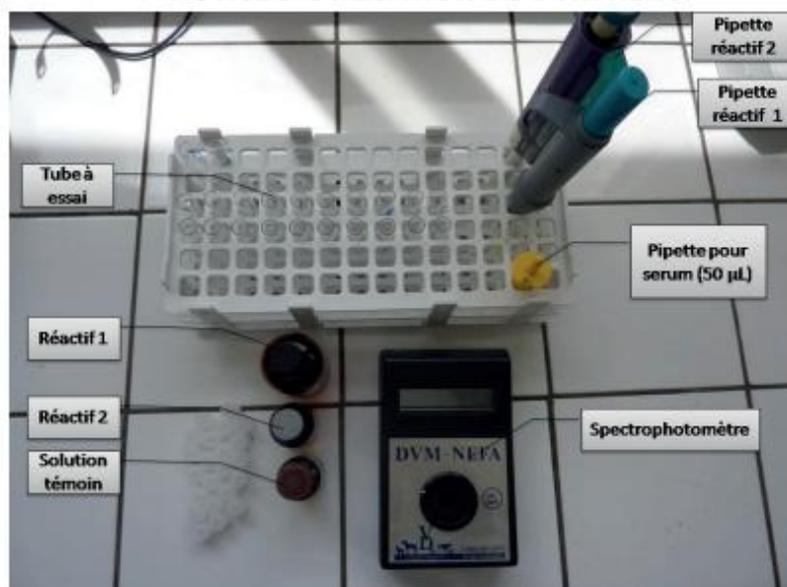


FIGURE 1. PHOTO DU DISPOSITIF UTILISÉ EN VUE DE DOSER LES AGNE PLASMATIQUES À L'AIDE DU DVM NEFA (G. FORGEAT)

1. Pour chaque série d'analyses, préparer :
  - un tube à essai contenant 50 µL d'eau (NB : les pipettes de 50 µL et de 1 mL sont fournies avec l'appareil)
  - un tube contenant 50 µL d'une solution fournie avec [AGNE]=1,0 mmol/L (témoin positif)
  - un tube par échantillon de sérum à analyser, dans lequel on place 50 µL de sérum
2. Dans chaque tube à essai, ajouter 1 mL de réactif 1, et laisser agir 10 min
3. Ajouter ensuite 0,5 mL de réactif 2 et laisser agir 10 min également (petit à petit, les tubes se colorent en violet, et ce d'autant plus que la concentration en AGNE est élevée)
5. On procède ensuite à la lecture par le spectrophotomètre : commencer par mesurer l'absorbance de la solution témoin à 1mmol/L, noter cette valeur, puis étalonner avec le témoin négatif, et mesurer enfin le premier échantillon (la mesure du témoin négatif est à refaire avant la mesure de la concentration en AGNE de chaque échantillon) (Figure 2).



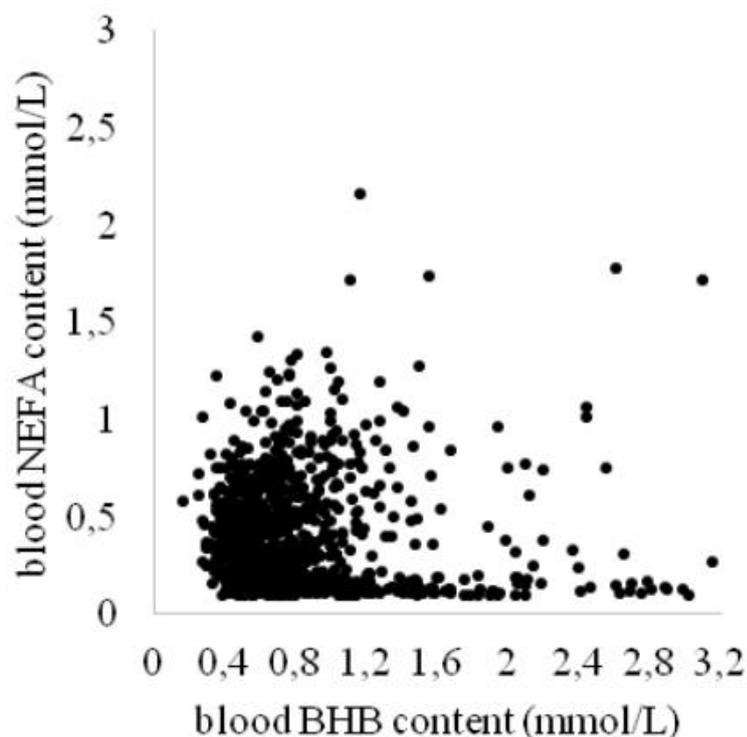
FIGURE 2 EXEMPLE DE MESURES DE L'ABSORBANCE AVEC LE DVM NEFA : SUR LA SOLUTION DONT LA CONCENTRATION EST CONNUE (PHOTO À GAUCHE) ET SUR UN DES ÉCHANTILLONS (PHOTO À DROITE) (G. FORGEAT)

Nous en déduisons la formule suivante :

$$[\text{AGNE}]_{\text{échantillon}} = (\text{Absorbance}_{\text{échantillon}} \times [\text{AGNE}]_{\text{témoin (soit 1mmol/L)}}) / \text{Absorbance}_{\text{témoin}}$$

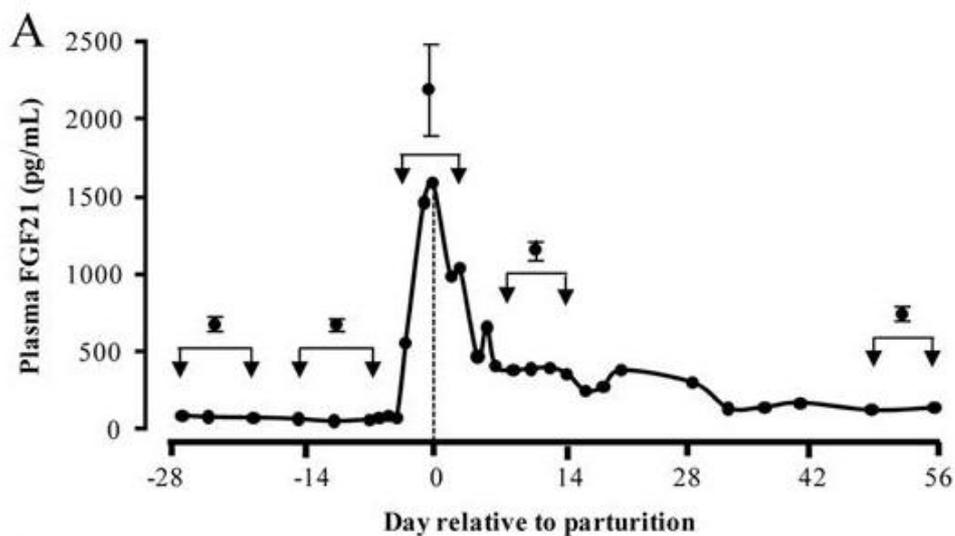
Dans l'exemple ci-dessus, nous obtenons une concentration en AGNE de notre échantillon de  $(0.300 \times 1) / 0.604$  soit 0,497 mmol/L.

**Annexe 10** : Notice d'utilisation du spectrophotomètre portatif DVM-NEFA® pour le dosage des AGNE (Commun et al., 2014)



**Annexe 11** : Concentrations sanguines en AGNE en fonction de celles en BHB (Gelé et al 2015)

**Fig. 1.**



**Annexe 12** : Profil des concentrations sanguines en FGF-21 autour du part (ici jour 0) (Schoenberg et al., 2011)

	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
<b>BHB<math>\geq</math>1.2</b>	29% (2/7)	55% (5/9)	38% (5/13)	82% (9/11)	44% (4/9)	33% (2/6)	50% (1/2)	19% (3/16)	36% (4/11)	42% (5/12)	14% (2/14)
<b>TB/TP<math>\geq</math>1.5</b>	64% (9/14)	53% (8/15)	50% (7/14)	44% (8/18)	50% (7/14)	40% (4/10)	33% (3/9)	24% (4/17)	14% (2/14)	33% (5/15)	39% (7/18)

<b>BHB<math>\geq</math>1.2 ou TB/TP<math>\geq</math>1.5</b>	67% (10/15)	44% (7/16)	44% (7/16)	68% (13/19)	57% (8/14)	50% (5/10)	33% (3/9)	28% (6/21)	31% (5/16)	44% (7/16)	42% (8/19)
<b>TB<math>\geq</math>45</b>	43% (6/14)	33% (5/15)	29% (4/14)	22% (4/18)	14% (2/14)	20% (2/10)	11% (1/9)	12% (2/17)	21% (3/14)	13% (2/15)	44% (8/18)
<b>TP<math>\leq</math>28</b>	57% (8/14)	67% (10/15)	71% (10/14)	61% (11/18)	86% (12/14)	80% (8/10)	67% (6/9)	35% (6/17)	50% (7/14)	40% (6/15)	28% (5/18)

**Annexe 13** : valeurs numériques des pourcentages de cétose subclinique sur les vaches à moins de 50 jours post-partum pour chaque mois avec les différents indicateurs

Production lait (kg/j)	20.0	25.0	30.0	35.0	40.0	45.0
MS totale (kg)	19.80	21.70	23.60	25.30	26.80	28.10
Concentrés (% MS)	36.70	36.70	36.70	36.70	36.70	36.70
Matière Brute (kg)	40.60	44.50	48.30	51.90	55.10	57.70
MS (%)	48.70	48.70	48.70	48.70	48.70	48.70
UFL	17.90	18.60	19.40	20.10	20.80	21.50
<i>Optimum</i>	17.90	18.60	19.40	20.10	20.80	21.50
<i>Minimum</i>	17.90	18.60	19.40	20.10	20.80	21.50
<i>Maximum</i>	17.90	18.60	19.40	20.10	20.80	21.50
Production correspondante	20.00	25.00	30.00	35.00	40.00	45.00
UFL	18.40	20.20	22.00	23.60	25.00	26.20
<i>Optimum*</i>	15.90	18.20	20.50	22.80	25.10	27.40
<i>Minimum*</i>	15.90	18.20	20.50	22.80	25.10	27.40
<i>Maximum*</i>	17.50	20.00	22.50	25.10	27.70	30.20
Production corresp. (sans adapt.)	25.80	29.70	33.30	36.70	39.70	42.20
UFL (/ kg MS)	0.932	0.932	0.932	0.932	0.932	0.932
PDIE (g)	2010	2210	2390	2570	2730	2850
<i>Optimum*</i>	1430	1680	1940	2190	2440	2700
<i>Minimum*</i>	1430	1680	1940	2190	2440	2700
Adaptation	300	300	300	300	300	300
Production corresp. (sans adapt.)	31.40	35.30	39.00	42.40	45.60	48.10
PDIN (g)	2530	2770	3010	3230	3430	3590
<i>Maximum</i>	2060	2280	2500	2710	2900	3080
(PDIE - PDIN) / UFL (g)	-28.10	-28.10	-28.10	-28.10	-28.10	-28.10
<i>Optimum</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<i>Maximum</i>	10.00	8.00	4.77	1.24	0.00	0.00
PDIE (g/kg MS)	102	102	102	102	102	102
PDIN (g/kg MS)	128	128	128	128	128	128
Ca abs. Rts (g)	49.40	54.30	58.90	63.20	67.10	70.30
<i>Minimum</i>	43.30	50.80	58.30	65.70	73.00	80.10
<i>Maximum</i>	65.00	76.30	87.50	98.60	109	120
Production correspondante	24.90	27.70	30.40	33.00	35.30	37.10
Ca (g)	118	130	141	151	161	168
P abs. Rts (g)	74.40	81.70	88.60	95.10	101	106
<i>Minimum</i>	35.70	41.80	47.90	53.80	59.60	65.10
<i>Maximum</i>	71.40	83.60	95.70	108	119	130
Production correspondante	62.90	69.30	75.30	80.90	85.90	90.10
P (g)	109	120	130	139	148	155

**Annexe 14** : Analyse de la ration de lactation avec le logiciel Larelev®

**Toulouse, novembre 2018**

**NOM : BOUYSSIE**

**PRENOM : Pierre**

**TITRE : Détection de la cétose subclinique en élevage bovin laitier : synthèse bibliographique et étude d'un cas pratique**

La cétose subclinique est un trouble métabolique très largement répandu dans les troupeaux de vaches laitières hautes productrices. Elle n'est pas associée à des signes cliniques mais entraîne des pertes économiques considérables. Sa détection et sa gestion constituent un enjeu majeur. Notre travail présente en première partie une synthèse bibliographique sur ce trouble métabolique. Dans une seconde partie, les conclusions des différentes études bibliographiques sont confrontées à la situation pratique d'un élevage en suivi de reproduction où un protocole de détection des cétooses subcliniques est en place.

Certaines données de la littérature sont retrouvées à l'échelle de l'élevage étudié mais d'autres comme la dégradation théorique des performances de reproduction ne sont pas observées. Cette situation se rapproche de celle du vétérinaire praticien et permet de justifier la mise en oeuvre de mesures de gestion de la cétose. Le protocole proposé ici permet une détection correcte des cas et peut facilement s'intégrer dans le cadre d'un suivi de reproduction classique.

**MOTS-CLES** : cétose subclinique, acétonémie, détection, diagnostic cas pratique, bovin, vache laitière

---

**TITLE : Subclinical ketosis detection in dairy cattle : a bibliographic review and a practical on-farm monitoring**

Subclinical ketosis is a widespread metabolic disorder in high producing dairy herds. Despite clinically unapparent, it causes high economic losses. Its detection and management are a major challenge in those herds. Our work presents in the first part a bibliographical review on this disorder. In a second part, bibliographical data are confronted with a practical situation: a herd followed for reproduction with a protocol of subclinical ketosis detection by the national veterinary school of Toulouse.

Some data are also observed at the studied herd scale but others like the theoretical deterioration in reproductive performances are not. This situation is close to the one of the veterinary practitioner and justifies the implementation of ketosis management measures. The protocol used here offers a suitable cases detection and can be easily integrated in a classical reproduction follow-up visit.

**KEYWORDS** : subclinical ketosis, acetonemia, detection, diagnosis, practical case, cattle, dairy cow