

L'acétonémie

1. L'acétonémie subclinique

L'acétonémie subclinique (ASC) est une de ces maladies que l'on recense dans 9 à 34 % des élevages laitiers. Elle survient principalement chez les vaches multipares hautes productrices dans les 6 premières semaines de lactation. Elle n'évolue vers le stade d'acétonémie clinique que dans 2 à 15% des cas.

Elle est responsable de pertes économiques directes et indirectes du fait de la chute de production et des modifications de la composition du lait. Des maladies telles que les mammites, les métrites et le retard d'ovulation sont souvent associées.

L'accumulation des corps cétoniques dans le sang qui caractérise l'acétonémie est la conséquence d'un déficit d'apport énergétique en glucose par défaut de néoglucogenèse survenant surtout en début de lactation.

Ce déficit énergétique est accompagné d'une lipomobilisation intense conduisant à la production et à la circulation de corps cétoniques. Au-delà d'un certain seuil de corps cétoniques dans le sang, la vache va exprimer des signes cliniques.

1.1 Facteurs de risques

L'acétonémie subclinique précède systématiquement l'acétonémie clinique. Les facteurs de risque de cette acétonémie subclinique sont donc les mêmes que l'acétonémie clinique.

1.1.1 Facteurs nutritionnels

La cétose des vaches laitières peut être la conséquence d'un déséquilibre alimentaire qualitatif ou quantitatif :

- **Déséquilibre alimentaire qualitatif :**
 - L'apport d'ensilages mal conservés, avec des taux de butyrates et lactates élevés augmente le risque des cétooses (type 1 et 2) par augmentation sanguine en corps cétoniques et diminution de la prise alimentaire.
 - De plus, malgré un appétit conservé, un déséquilibre dans la composition alimentaire à l'origine d'une diminution de l'apport en propionate (C₃), précurseur de glucose, pourrait prédisposer au développement de la cétose de type 1.
 - Il est à noter que des fourrages grossiers de mauvaise qualité peuvent être cétoogènes.

- **Déséquilibre alimentaire quantitatif (par défaut d'apport ou excès):**

- L'insuffisance d'apport global, conséquence d'une diminution du volume ou d'une baisse de l'appétit est une cause de cétose :
 - Une diminution du volume de la ration entrainerait ainsi un défaut de production de glucose, par défaut d'apport de précurseurs en glucose (cétose de type 1).
 - Une restriction alimentaire de 30 à 50 % voire un jeûne prolongé 4 à 5 jours avant ou après le part prédispose aussi à la cétose de type 2.
- L'insuffisance d'apport de certains substrats a également été incriminée.
 - Une carence en cobalt, utilisé pour la synthèse de la vitamine B12 indispensable au métabolisme du propionate (C₃),
 - Une carence en phosphore pour la cétose de type 1.
 - Une carence en acides aminés et en vitamines hydrosolubles est également incriminée dans la cétose de type 2.
- Une baisse de l'appétit ayant comme origine possible des maladies infectieuses (mammite, métrite, endométrite, etc..), les déplacements de caillette, les obstructions/occlusions, ou les atteintes podales, peut également être responsables de cétose.
- Le passage d'un régime pauvre en énergie à un régime riche en énergie (excès de glucides par excès de concentrés) en période du prépartum ou du postpartum peut également être générateur de cétose.

Ces régimes favorisent la production d'AGV céto-gènes (acide butyrique) et sont associés à une baisse du pH intra-ruminal. L'acidose qui en résulte entraîne une diminution de la digestion de la cellulose avec pour conséquence une réduction de la production d'acide propionique (C₃). Il s'agit d'un facteur de risque pour les 2 types de cétose.

Il est de plus à remarquer que l'excès de glucides pourrait être à l'origine d'endotoxémie, situation pathologique connue comme responsable de stéatose.

L'excès d'apport azoté protéique ou non protéique intervient également. Un taux de protéines élevé dans la ration est corrélé à une augmentation des cas de cétose. Cela serait la conséquence d'une carence énergétique occasionnée par cet excès de protéines, la synthèse et l'excrétion de l'urée à partir de l'ammoniac formé dans le rumen nécessitant un apport énergétique important (cétose de type 1). Quant à l'excès d'azote non protéique, celui-ci est à l'origine d'une cétose dans la mesure où l'insuffisance hépatique fonctionnelle qui

résulte de l'accroissement de l'uréogénèse diminue les possibilités de néoglucogénèse (cétose de type 2).

1.1.2 Facteurs liés à l'animal

- *Note d'état corporel (NEC)*

Les vaches qui vont développer une cétose de type 1 sont en général en bon état d'embonpoint voire maigres, à la différence des vaches qui développeront une cétose de type 2. Ces dernières présentent en général une NEC supérieure ou égale à 4 (sur une échelle de 5). La lipolyse du tissu adipeux est alors plus forte en période péri-partum ; les graisses vont alors s'accumuler dans le foie et être à l'origine de la stéatose. De plus, les cellules adipeuses secrètent des molécules « hormones-like » telles que la leptine et le TNF α , une cytokine pro-inflammatoire. Ces deux hormones seraient à l'origine d'une diminution de la prise alimentaire, d'une diminution de la sensibilité des tissus à l'insuline, et d'une augmentation de la lipogénèse hépatique aggravant ainsi le déficit énergétique et la stéatose.

- *Parité de l'animal*

- Les vaches multipares seraient plus susceptibles de développer les deux types de cétooses par rapport aux primipares.
 - Chez ces animaux, la demande énergétique est plus importante en période de lactation car ce sont en général des hautes productrices laitières et la production laitière est plus élevée chez les multipares (cétose type 1) ;
 - Ces animaux présentent un état d'embonpoint important prédisposant au développement de la stéatose hépatique ;
 - Leur système immunitaire est moins efficace et prédispose aux maladies responsables d'anorexie. Cependant, des cas de cétose ont déjà été décrits chez des génisses avant vêlage nourries avec une alimentation riche dans les 6 à 12 mois avant le part.

1.1.3 Facteurs liés à l'élevage et à la conduite d'élevage

- *Période de tarissement et transition alimentaire*

Une période de tarissement trop longue ou un tarissement dans le même lot que les vaches en lactation conduit l'animal à un surpoids inévitable, le prédisposant au développement d'une stéatose. Un changement brutal de l'alimentation diminuerait les fermentations ruminales conduisant à un défaut de production de propionate (C₃).

- *Critères relatifs au bâtiment d'élevage*

Un manque d'exercice conséquence de locaux trop exigus rapportés au nombre de vaches serait à l'origine d'une accumulation de corps cétoniques par non utilisation par les tissus musculaires.

Des défauts de conception du bâtiment à l'origine de conditions sanitaires médiocres, de températures élevées, un défaut de circulation d'air, etc.. sont d'autres facteurs à l'origine d'un **stress**. Ce stress entraîne en général une décharge en catécholamines responsable d'une libération massive d'AGNE des adipocytes, d'une diminution de la prise alimentaire, d'une augmentation des risques de développer une infection en période peri-partum, autant de choses pouvant conduire au développement des cétooses.

1.1.4 Facteurs génétiques

- Une composante génétique a été notée pour les formes cliniques. Ainsi, les mutations de gènes à l'origine d'une augmentation de la lipolyse des cellules adipeuses, d'une augmentation de la lipogenèse hépatique, ou défaut d'élimination des triglycérides du foie par les VLDL pourraient mener à une stéatose hépatique. L'héritabilité varie entre 0,09 et 0,32. Pour les formes subcliniques, l'héritabilité est très faible voire nulle.
- La race peut aussi influencer sur la présence de corps cétoniques dans le sang. En effet, les vaches Pie Rouge de Suède présentent une concentration sanguine en acétone significativement plus élevée que les Holsteins suédoises.

1.2 Formes cliniques de l'acétonémie

- L'acétonémie subclinique évolue dans 20% des cas vers l'acétonémie clinique ; L'apparition d'un ou de plusieurs cas d'acétonémie clinique dans un troupeau doit donc orienter le vétérinaire vers la recherche de l'acétonémie subclinique dans l'élevage.
- Le mécanisme d'apparition des deux types de cétooses est totalement différent mais repose sur une même origine : **la disponibilité du glucose**.
 - **La cétoose de type 1** se développe suite à un défaut d'apport en précurseurs de glucose de l'alimentation; la néoglucogenèse ayant un bon rendement.
 - **La cétoose de type 2** se développe à cause d'un défaut de la néoglucogenèse conséquence d'une atteinte hépatique (stéatose hépatique), l'apport des précurseurs de glucose étant généralement suffisant.

1.2.1 Cétoose de type I

- **Physiopathologie**

L'origine de cette cétoose est la diminution de la prise alimentaire entraînant un déficit énergétique, dominé par une diminution importante du glucose disponible d'autant plus marquée que l'on se rapproche du pic de lactation.

On remarque alors que les concentrations sanguines en glucose et insuline sont très basses, conséquence d'un rapport insuline/glucagon bas avec une forte activité de la CPT1 (carnitine palmitoyl transférase 1)..

Les AGNE entrent alors rapidement dans les mitochondries des cellules hépatiques et sont vite transformés en corps cétoniques. Il y a donc une forte cétoogenèse avec une concentration sanguine en corps cétoniques importante.

La forte utilisation de ces AGNE pour la synthèse de corps cétoniques sous entend que très peu d'AGNE vont être utilisés pour la synthèse de triglycérides, et donc il n'y aura que très peu d'accumulation de graisse dans le foie.

La cétoose de type 1 est donc caractérisée par une concentration sanguine en corps cétoniques élevée sans surcharge lipidique hépatique.

Dans beaucoup de cas, elle intervient dans **les 3 à 6 semaines après vêlage, proche du pic de lactation** où les besoins énergétiques pour la production de lait sont maximaux. Le terme « type 1 » est utilisé pour décrire cette cétoose. Il a été utilisé par analogie avec le diabète sucré de type 1 des humains, où l'insulinémie est elle aussi très faible. De même les patients avec un diabète sucré de type 1 non équilibré ont un taux de corps cétoniques sanguins très élevé.

- **Expression clinique**

La cétose de type 1 est la plus fréquemment rencontrée chez la vache laitière. Elle peut être primaire ou secondaire mais l'expression clinique de la cétose reste la même quel que soit le type de cétose.

Les maladies infectieuses, déplacements de caillette, corps étrangers réticulaires, acidose ruminale sont ici des maladies à l'origine d'une baisse de la prise alimentaire, elle-même à l'origine de l'acétonémie. On parle dans ces cas-là d'acétonémie secondaire.

On parle d'acétonémie primaire lorsque toutes les causes pouvant entraîner une baisse de l'appétit seront exclues.

Dans la cétose primaire, on distingue là aussi deux types de cétose : la cétose dite de dépérissement et la cétose nerveuse. Il s'agit de deux formes extrêmes qui sont souvent associées.

- **En cas de cétose de dépérissement**, les signes dominants sont les troubles de comportement alimentaire, la chute de la production lactée, l'amaigrissement, les troubles nerveux plus ou moins accusés et l'élimination des corps cétoniques dans l'air expiré (odeur de pomme reinette), l'urine et le lait. Lors de la phase de début, elle se traduit par des troubles du comportement alimentaire avec une baisse de l'appétit de type sélectif : l'animal délaisse les concentrés puis l'ensilage pour s'intéresser majoritairement au fourrage voire sa litière de paille. Parfois il présente un véritable pica. Il ingère alors du fumier et délaisse totalement les aliments. La température rectale et les autres paramètres vitaux restent normaux.

Lors de la phase d'état, on note une chute progressive de la production laitière jusqu'à 25% puis un ralentissement de la motricité du réticulo-rumen et une constipation avec un rectum peu rempli à l'examen transrectal. Après 2 jours d'évolution, des symptômes généraux apparaissent : hypotonie, abattement, amaigrissement rapide plus remarquable chez les sujets en bon état d'embonpoint. Les troubles nerveux sont inconstants dans ce type de cétose mais on peut parfois remarquer une ataxie et une amaurose partielle. Dans 80 à 90% des cas, la vache guérit de cette cétose en deux à quinze jours. Cependant, il est à noter que la courbe de lactation ne retrouvera jamais un niveau normal.

- **En cas de cétose nerveuse**, les signes apparaissent souvent **soudainement** et sont dominés par des crises de « délirium » avec marche en cercle, hypermétrie, ataxie, position de self-auscultation, amaurose, hyperesthésie, léchage intense de la peau ou

des objets, mouvements de mastication avec hyper salivation, agressivité, fasciculations musculaires, etc.. Ces symptômes peuvent être observés pendant une à deux heures avec des crises toutes les huit à douze heures. Cette forme ne se développe que dans 10% des cas de cétose et n'est donc pas prédominante par rapport à la cétose de dépérissement.

- **Tableau lésionnel**

Les lésions anatomiques de la cétose de type 1 sont rarement observées, cette maladie évoluant en général vers la guérison. Ces lésions se rapprochent des lésions de cétose de type 2 mais sont très atténuées. Le foie peut paraître pâle, hypertrophié et friable. L'examen microscopique montre de nombreuses vacuoles lipidiques dans les hépatocytes qui ont perdu leurs réserves en glycogène.

1.2.2 Cétose de type II : Syndrome de la vache grasse

- **Physiopathologie**

- La cétose de type 2 se développe lorsqu'une forte quantité d'AGNE est délivrée au foie, alors que la néoglucogenèse et la cétogenèse ne sont pas stimulées au maximum. Cette mobilisation des AGNE est d'autant plus massive que l'état d'engraissement de la vache est important. C'est ainsi que les vaches grasses seront prédisposées à ce type de cétose.
- L'utilisation de ces AGNE par les mitochondries des cellules hépatiques est moindre par rapport à la cétose de type 1. Les AGNE sont alors moins transportés dans les mitochondries suite à l'inhibition de la CPT1 (glycémie élevée en début d'évolution de la maladie et donc forte production de malonyl-coA). Ils vont alors s'accumuler dans le cytosol pour ainsi former des triglycérides.
- Le transport des triglycérides du foie vers les autres tissus nécessite la synthèse et la sécrétion de protéines de transport appelées VLDL (Very low-density lipoprotein). Cependant, les ruminants ont de faibles capacités à produire ces protéines, surtout en début de lactation. De plus les capacités du foie à mobiliser les triglycérides, lorsque le taux d'AGNE sanguin est élevé, sont faibles. Il se développe alors une stéatose hépatique. La concentration hépatique en triglycérides peut alors augmenter de 5 à 25% en 48h en cas de mobilisation importante des graisses.

Le terme « type 2 » est utilisé pour décrire cette cétose. Il a été utilisé pour faire le lien avec le diabète sucré de type 2 des humains caractérisé par une

hyperglycémie, hyper insulinémie et une résistance des tissus à l'insuline. Cependant, cette classification a eu du mal à être acceptée par le monde vétérinaire car lors du diagnostic de « cétose » très peu de vaches présentent une hyper insulinémie, et une hyper glycémie.

L'état d'hyper insulinémie apparaît avant le développement des signes cliniques ; l'insulinémie est augmentée en période pré-partum chez les vaches nourries avec une alimentation riche en énergie lors de la période sèche par rapport aux vaches nourries avec une ration pauvre en énergie. L'insulinémie se normalise après vêlage.

Le syndrome de la vache grasse se développe dans les semaines qui suivent le part et résulte de l'incapacité du foie à produire du glucose (néoglucogenèse) suite à l'engorgement de ces cellules en triglycérides dans les dernières semaines de gestation.

- **Expression clinique**

L'apparition des signes cliniques est rapide à très rapide après vêlage (5 à 35 jours après vêlage). Les vaches qui développeront cette forme clinique sont en général des multipares hautes productrices laitières présentant un état d'embonpoint trop élevé en sortie de période de tarissement (par exemple, Holstein pesant de 680 à 820 kg). Cependant, cette maladie a déjà été décrite chez des génisses ayant reçu un aliment trop énergétique pendant les 6 à 12 mois précédant le part. Deux formes existent :

- a. **Forme aiguë**

Les premiers signes sont peu caractéristiques. La vache est apathique, anorexique et souvent en décubitus. L'amaigrissement est important. La production lactée est diminuée. On constate une inrumination et une atonie des réservoirs gastriques. Parfois, on peut noter des tremblements. Les muqueuses paraissent cyanosées et parfois, elles sont ictériques. Les animaux sont légèrement fébriles dans les premiers jours et ils deviennent très vite hypotherme. Il est possible que l'animal développe une encéphalopathie hépatique caractérisée par une hypovigilance, somnolence et coma.

La mort est quasi inévitable malgré les traitements mis en oeuvre. Elle survient dans les 7 à 10 jours qui suivent le début de la maladie. Elle est souvent le résultat d'une défaillance hépatique sévère mais peut être consécutive à un arrêt cardiaque ou une atteinte rénale.

b. Forme subaiguë

Dans cette forme, les signes cliniques sont plus atténués. La vache peut alors présenter des troubles métaboliques ou infectieux. Ces affections sont considérées comme des complications du « syndrome de la vache grasse ». Parmi ces complications, nous pouvons énumérer la cétose, le « syndrome de la vache couchée », le déplacement de caillette, la rétention placentaire avec métrites, les affections podales, les mammites. L'évolution de cette cétose se fait le plus souvent vers la guérison mais s'accompagne d'une perte de poids importante. Ces vaches garderont des séquelles de cette pathologie et seront sujettes ensuite à des troubles de fertilité ou des défauts de gestation.

• Un tableau lésionnel caractéristique

Les signes cliniques n'étant pas forcément pathognomoniques de cette affection, le diagnostic précis ne pourra être définitivement établi qu'après étude anatomopathologique des tissus prélevés après biopsie hépatique ou des tissus prélevés sur animal mort.

a. Lésions macroscopiques

Les réserves graisseuses sont abondantes dans les tissus sous cutanés, sur la plèvre, le péritoine, le péricarde, dans l'épiploon et autour des reins. La lésion la plus spécifique est la stéatose hépatique avec un foie hypertrophié, à bords arrondis, décoloré et friable. Une couleur jaune safran atteint tout le parenchyme hépatique. Du fait de l'infiltration graisseuse du foie, les prélèvements de foie flottent dans l'eau. On peut aussi trouver chez ces animaux une myocardite, nécrose du parenchyme rénal, utérin, ovarien et musculaire, nécrose et involution de la glande pituitaire, involution du pancréas et du système lymphatique et une nécrose, inflammation et ulcération du tractus gastro-intestinal.

b. Lésions microscopiques

Elles sont observées principalement dans le foie, les reins et le coeur mais aussi les muscles striés et les glandes surrénales. Les vacuoles lipidiques sont nombreuses dans les cellules épithéliales du rein et dans le coeur entre les fibres myocardiques.

Dans le foie, ces vacuoles augmentent le volume de la cellule, compriment et réduisent le diamètre du noyau, entraînent une dégénérescence des organelles telles que les mitochondries, le réticulum endoplasmique, etc.... Ces lésions sont caractéristiques d'une dégénérescence graisseuse des hépatocytes. En cas de fusion des hépatocytes, il peut se former des kystes graisseux, évoluant vers la nécrose de parenchyme et une fibrose.

- **Diagnostic**

- a. **Diagnostic épidémiologique**

Le diagnostic épidémiologique repose principalement sur l'existence de cas cliniques de la maladie, sur la présence de facteurs de risques énumérés mais aussi sur l'analyse des données de l'élevage (contrôle laitier). Il nous amène alors à suspecter une acétonémie, principalement chez des multipares, hautes productrices du troupeau.

La cétose de type 2 se développe dans les deux premières semaines suivant le part, alors que la cétose de type 1 se développe plus tard autour du pic de lactation à savoir entre la 2^{ème} et 6^{ème} semaine de lactation.

Une analyse de l'alimentation, de la gestion des lots en période de tarissement et de lactation, des maladies intercurrentes, un TB/TP $\geq 1,5$ chez 40% des vaches de l'élevage corrélé à une alimentation adaptée sont d'autres critères qui permettent d'orienter vers l'acétonémie.

L'état d'embonpoint est un des critères cliniques. Ainsi, on suspectera plutôt une cétose de type 2 chez les vaches obèses. Cependant, la perte de poids chez ces animaux est tellement rapide qu'au moment de l'apparition des symptômes et donc de la consultation du vétérinaire, la vache peut être en état d'embonpoint correct voire maigre.

Peu d'autres signes pourront éventuellement orienter le diagnostic. Un ictère peut se développer chez les vaches atteintes de cétose de type 2. Les signes cliniques qui nous orienteront vers l'acétonémie sont l'association en période post-partum de troubles alimentaires (dysorexie et anorexie), d'une perte de production laitière, d'un amaigrissement important, d'une odeur de pomme reinette à l'expiration de l'air, et de troubles nerveux dans certains cas. Rappelons que ces troubles nerveux se développent suite à une hypoglycémie dans la cétose de type 1 et suite à une insuffisance hépatique sévère (encéphalose hépatique) dans la cétose de type 2.

- b) **Diagnostic individuel et tests réalisés directement en élevage**

La référence (« gold standard ») des tests diagnostiques est le dosage du BHB dans le sang. Ce test présente une très bonne sensibilité (90% pour un BHB ≥ 1400 $\mu\text{mol/L}$) et une très bonne spécificité (98% pour un BHB ≥ 1400 $\mu\text{mol/L}$) par rapport aux tests utilisables. Il est le test à réaliser lorsqu'on suspecte l'existence de l'acétonémie subclinique et/ou clinique dans un élevage laitier. Ce test est peu coûteux, fiable, facile à mettre en place et donne un résultat rapide.

L'approche individuelle du diagnostic est différente de l'approche collective.

1.3 Moyens de lutte

Le traitement de l'acétonémie clinique des quelques vaches atteintes dans le troupeau a pour but de rétablir en priorité le déficit en glucose de l'organisme. Il reposera en priorité sur l'apport de glucose par voie intraveineuse et de précurseurs de glucose par voie orale.

1.3.1 TRAITEMENT MEDICAL

1.3.1.1 Traitement de substitution

- **Sérum glucosé hypertonique**

Un apport de glucose va avoir des conséquences sur la néoglucogenèse, la lipogenèse et la céto-genèse. En atténuant le déficit énergétique et en stimulant la sécrétion d'insuline, le glucose permet l'arrêt de la lipolyse dans le tissu adipeux et freine l'entrée et l'accumulation des AGNE dans le foie et la mitochondrie (par inhibition de la CPT1). L'utilisation des AGNE dans les hépatocytes sera ainsi orientée vers leur stockage sous forme de triglycérides et non vers la céto-genèse intra mitochondriale.

De plus, le glucose entre dans les hépatocytes et va être responsable d'une inhibition de la néoglucogenèse. Le métabolisme du glucose sera orienté vers la glycolyse entraînant une formation massive d'AOA. Ce métabolite sera pris en charge dans le cycle de Krebs où il s'associera avec un acétyl-CoA, intermédiaire de la céto-genèse. Il en résulte une diminution de la céto-genèse.

La voie privilégiée d'administration du glucose est **la voie intraveineuse**. Il faut apporter la dose de 0,05 g par kg de poids vif soit en général 500 mL de glucose à 30% et ne pas dépasser 0,1g par kg de poids vif au risque de provoquer une hyper-insulinémie qui conduirait vers une hypoglycémie réflexe plus sévère qu'avant le traitement.

D'autres auteurs préconisent de perfuser en général une solution de 250 ml à 500 mL de sérum glucosé hypertonique à 50% légèrement tiédi avant administration. Le débit de perfusion ne doit pas dépasser 0,5 g de glucose par minute. Le traitement permet d'atteindre rapidement une hyperglycémie transitoire à 3 g/l pour une durée de 2h et doit être répété pendant 2 à 3 jours.

L'utilisation seule du sérum glucosé, dans le cas de stéatose hépatique (cétose de type 2), est controversé. Une insulinothérapie associée serait plus adaptée.

Malgré la forte utilisation de cette thérapeutique, l'apport de glucose chez la vache céto-sique reste controversé en raison de son action inhibitrice, d'une part sur la motricité du rumen, et d'autre part sur les enzymes intervenant dans la néoglucogenèse hépatique. De plus, il augmente la production lactée favorisant une demande rapide de glucose, d'où un risque de rechute.

L'apport oral de 500 à 1000 g de glucose est déconseillé car la majeure partie du glucose est dégradée dans le rumen par les fermentations intra-ruminales. Bien que dans ces conditions, une quantité notable d'acide propionique (C₃) apparaisse, une bonne partie du glucide est inefficace et on risque d'accentuer l'état d'acidose digestive.

- **Les sucres autres que le glucose**

Les sucres simples et les polyols, dérivés du glucose, sont aussi utilisés pour lutter contre l'acétonémie. Le fructose et le sorbitol sont les plus populaires. Ces substances sont en effet métabolisées en glucose dans le foie et utilisées uniquement par ce même organe alors que le glucose peut être prélevé par d'autres tissus périphériques que le foie. Ainsi, à dose égale, ces sucres auront une meilleure action sur la céto-genèse par rapport au glucose.

Les solutions à base de sorbitol, fructose et dérivées seront donc à préférer dans le traitement de l'acétonémie.

- **Les précurseurs de glucose**

Beaucoup de précurseurs de glucose à administration orale peuvent être utilisés pour le traitement de l'acétonémie. On peut citer : le glycérol, le propylène glycol (PG) et les sels d'acide propionique.

Le propylène glycol (PG), après administration orale, est absorbé par le rumen à hauteur de 40% par heure. Sa demi-vie est de 3 heures. Il peut être, aussi, transformé en acide propionique (C₃) suite aux fermentations bactériennes intra-ruminales. Une infime partie (0,1%) passe dans les intestins et sera éliminé par les selles.

- Le PG est à l'origine d'une forte production d'acide propionique (C₃).
- Cet acide sera orienté vers le foie et sera à l'origine d'une augmentation de la production d'AOA. Cet AOA va entrer dans le cycle de Krebs et utiliser l'acétyl-CoA, intermédiaire métabolique des corps cétoniques, pour former le citrate. Il y aura ainsi une diminution de la céto-genèse.
- Il va aussi être à l'origine d'une augmentation de la néoglucogenèse, à l'origine d'une augmentation de la glycémie, et par conséquent de l'insulinémie. Il sera donc responsable indirectement de la diminution de l'apport d'AGNE au foie par activation de la lipogenèse.
- Le PG non dégradé dans le rumen peut être transformé en lactate et entrera dans le cycle de Krebs par une autre voie.

Le PG est à administrer à la dose de 225 g deux fois par jour pendant deux jours puis 110 g par jour pendant deux jours.

La voie d'administration est très importante à prendre en compte. Il a été démontré que l'administration orale de PG ou l'administration dans une faible quantité de concentrés était plus efficace par rapport à l'ajout de celui-ci dans la ration. On remarque une plus rapide augmentation de la glycémie, une diminution de la lipomobilisation et de la production de BHB.

D'autres précurseurs de glucose sont aussi utilisés. Le propionate de sodium peut être administré à la dose de 125 à 250g deux fois par jour. Les lactates de sodium et calcium sont peu utilisés à cause de leur moindre efficacité et de leur effet laxatif.

1.3.1.2 Traitement Hormonal

- **Glucocorticoïdes**

Ils représentent actuellement une thérapeutique de routine des cétozes. Ils ne sont pas responsables d'une activation de la néoglucogenèse. Cependant, ils vont apporter indirectement du glucose par apport d'acides aminés glucoformateurs provenant essentiellement de la dégradation des protéines musculaires et vont avoir un effet dépresseur sur la production lactée. Moins de glucose sera utilisé dans la production de lactose du lait et donc plus de glucose sera disponible.

Plusieurs glucocorticoïdes ont été comparés pour leur efficacité dans le traitement des cétozes chez la vache laitière, les plus efficaces semblant être la dexaméthasone et la fluméthasone .

Leurs effets sur l'augmentation de la glycémie dépendent du type de glucocorticoïdes utilisés. Les glucocorticoïdes non estérifiés vont avoir une action rapide mais une durée d'action courte sur l'augmentation de la glycémie alors que les glucocorticoïdes estérifiés vont avoir une action plus tardive mais une durée d'action plus longue. Une association des deux types de molécules est donc recommandée. L'idée d'implants à relargage lent a déjà été soumise dans la littérature pour éviter des injections répétées.

Les effets négatifs de l'utilisation de ces molécules sont leurs effets immunodépresseur voire immunosuppresseur et les déséquilibres électrolytiques qu'ils peuvent engendrer. L'utilisation des glucocorticoïdes est donc à proscrire chez les animaux présentant des maladies infectieuses telles que les mammites, métrites sauf si une antibiothérapie ciblée y est associée. L'utilisation de ces molécules sont contre indiquées chez la femelle gestante dans son dernier tiers de gestation sous peine de déclencher la parturition.

L'utilisation de ces molécules dans le traitement de la stéatose hépatique reste controversée. Les glucocorticoïdes ont un rôle hyperglycémiant mais n'ont aucun effet sur la

lipolyse. En contre partie, ils stimulent la production de VLDL permettant la sécrétion des triglycérides du foie vers les tissus périphériques. Ils sont tout de même utilisés mais les taux de guérison de la stéatose hépatique sont plus faibles que ceux de la cétose de type I.

Les animaux traités avec les glucocorticoïdes sont moins sujets aux rechutes par rapport aux animaux traités par une simple perfusion de glucose intraveineux. Leur utilisation en association avec l'insuline donne de meilleurs résultats.

- **Insuline**

L'utilisation de l'insuline comme traitement de la cétose peut paraître paradoxale puisqu'elle va entraîner une hypoglycémie alors que nous sommes déjà dans un contexte d'hypoglycémie. Cependant, elle est reconnue comme ayant un fort pouvoir anticétogène. En effet, elle active la lipogenèse et est donc à l'origine d'une diminution de la concentration des AGNE dans le sang, précurseurs des corps cétoniques. Elle favorise l'utilisation des corps cétoniques par les tissus périphériques. Elle va inhiber l'entrée des AGNE dans le foie et dans les mitochondries des cellules hépatiques par inhibition de l'activité de la CPT1. Elle inhibe ainsi la cétogenèse.

Son utilisation nécessite donc l'adjonction d'agents hyperglycémiant, tels que des solutés de glucose hypertonique et/ou de glucocorticoïdes.

La protamine zinc insuline est conseillée. Elle permet un relargage lent de l'insuline quand elle est administrée en sous cutanée. La dose utilisée est de 200 à 300 UI par animal. Les injections sont à renouveler à 24/48 heures d'intervalles. Certains auteurs ont montré l'efficacité de l'utilisation de 500 mL de glucose isotonique à 50% par voie intraveineuse associé à une injection de 200 UI d'insuline par voie sous cutanée chez des vaches en acétonémie.

L'intérêt de l'insuline dans le cas de lipidose hépatique est controversé. En inhibant la lipolyse, elle semble être bénéfique puisqu'elle limite l'apport d'AGNE dans le foie. Cependant, en inhibant le CPT1 elle oriente les AGNE vers leur estérification en triglycérides aggravant ainsi la lipidose. Ce traitement ne doit pas être préconisé en première intention. Il est à utiliser en cas de non réponse au traitement utilisant le glucose associé aux glucocorticoïdes.

- **Le glucagon**

L'utilisation du glucagon dans le traitement de la cétose semblerait peu adaptée puisque cette hormone augmente la lipomobilisation ainsi que la production de corps cétoniques. Cependant, il augmente aussi la néoglucogenèse et certains auteurs ont émis l'hypothèse que la cétose de lactation et la stéatose hépatique étaient liées à une résistance au glucagon

associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline. En apportant une quantité suffisante de glucagon pour surpasser cette résistance, les effets bénéfiques sur la néoglucogénèse représenteraient une thérapie potentielle dans ce type de cétose, d'autant que l'activation de la synthèse de glucose semble être prépondérante par rapport aux effets lipolytiques et cétogéniques lorsqu'on ne dépasse pas 20 mg par jour de glucagon.

1.3.1.3 Traitement adjuvant

- **La niacine ou acide nicotinique (vitamine B3 ou PP)**

La niacine est un précurseur de la coenzyme NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) qui participe à de nombreuses réactions d'oxydoréduction. On la trouve sous 2 formes, l'acide nicotinique (NA) et nicotinamide (NAM), qui ont les mêmes propriétés pour la synthèse de NAD mais sont métabolisées différemment et ont des propriétés différentes quand elles sont utilisées à des niveaux supra physiologiques.

L'acide nicotinique se fixe sur des récepteurs à acide nicotinique nombreux dans le tissu adipeux. Cette fixation active la protéine inhibitrice G, inhibe l'adényl-cyclase et réduit la concentration en AMPc, inactive la protéine kinase A et réduit l'activité de la lipase hormono-sensible. Ainsi, l'acide nicotinique à dose supra-physiologique (voie intraveineuse ou orale) inhibe la lipolyse et réduit les AGNE plasmatiques de façon marquée. Il est aussi responsable de l'augmentation de l'insulinémie et de la glycémie. Il réduit donc la cétogénèse. Cependant, l'acide nicotinamique doit être utilisé avec précaution. Certains chercheurs ont montré qu'à l'arrêt du traitement, une augmentation brutale en AGNE est systématique pouvant conduire à un arrêt d'alimentation de la vache, aggravation de la stéatose et d'une hyper production de corps cétoniques. Par ailleurs, le nicotinamide n'a aucun effet.

Les doses actuellement recommandées sont de 3 à 6 g pour un bovin de 600 kg de nicotinate de sodium par jour par voie orale pendant 10 jours. Son emploi semble plus adapté pour la prévention que pour le traitement de la cétose.

- **Les autres vitamines**

Les vitamines du groupe B sont souvent recommandées dans le traitement de la cétose. La vitamine B12 est un cofacteur de l'enzyme activant la conversion du propionate (C₃) en succinate. Elle est normalement synthétisée par les bactéries du rumen mais sa production peut être insuffisante d'où sa supplémentation.

L'apport de cobalt est nécessaire puisqu'il intervient dans la structure de la vitamine B12. Son efficacité est accentuée avec l'apport d'acide folique. Leur utilisation est responsable d'une augmentation de la glycémie et d'une diminution de l'engorgement hépatique en triglycérides.

- **Les facteurs lipotropes**

Ils concernent principalement la méthionine, le chlorure de choline et l'acétyl-méthionate de calcium.

Ces composés sont des sources majeures de groupements méthyles nécessaires à la formation de phosphatidylcholine, phospholipide indispensable à la synthèse de VLDL permettant l'exportation des triglycérides hors des hépatocytes. Leur rôle semble prépondérant dans le traitement de la stéatose hépatique. Ils sont responsables d'une diminution de la concentration sanguine des AGNE et des triglycérides hépatiques. Ils diminuent donc le risque de cétogenèse.

Leur apport oral nécessite l'utilisation de formes protégées. En effet, La choline présente dans les aliments est dégradée à 80% dans le rumen. La choline non protégée pure est, elle, dégradée à 95-99%.

- **Les ionophores**

Les ionophores sont principalement recommandées pour la prévention de la cétose.

En résumé

- Le traitement de première intention en cas de cétose repose sur un apport direct de glucose par voie intraveineuse, une injection de glucocorticoïdes par voie intramusculaire et un apport oral de précurseurs de glucose (propylène glycol).
- Le glucose est à apporter soit à la dose de 500 mL de solution glucosée à 30% , soit à la dose de 250 mL à 500 mL de solution glucosée à 50%. Les spécialités à base de fructose ou sorbitol seront à préférer à ces dernières puisque ces molécules ne présentent qu'un métabolisme hépatique.
- Le glucocorticoïde le plus conseillé est la dexaméthasone. Il est apporté à la dose de 3 mg/100 kg. Les produits associant des formes galéniques à action rapide et à action lente seront préférés car ils ne nécessiteront pas d'injections quotidiennes.
- Le propylène glycol permet de relayer l'action du glucose apporté par voie intraveineuse. Il est utilisé à la dose de 225 g deux fois par jour pendant deux jours puis 110 g par jour pendant deux jours. Le propionate de sodium peut aussi être utilisé à la dose de 125 à 250 g deux fois par jour
- En cas d'échec du traitement, l'utilisation d'insuline à la dose de 200 UI par voie sous cutanée est recommandée, en association systématique avec un apport de glucose par voie intraveineuse.

- Le glucagon a montré son efficacité en cas de cétose de type 2 mais n'est pas aujourd'hui utilisé.
- L'apport de vitamines (B12, B3) et de facteurs lipotropes (choline, méthionine,etc.) peuvent être aussi utilisés.

1.3.2 Prévention

L'acétonémie se développe dans les premières semaines après vêlage et est la conséquence d'un déficit énergétique. La prévention reposera en premier lieu sur la gestion de la période de tarissement où l'on va chercher à maximiser la prise alimentaire, et donc minimiser le déficit énergétique en début de lactation. On veillera toutefois à limiter l'engraissement de la vache.

a) Gestion alimentaire de la période ante-partum

- **Séparation des vaches tarées en deux lots**

Pour une gestion alimentaire optimale en période sèche, il est recommandé de séparer le troupeau en deux lots de vaches en fonction de leur date de vêlage.

- Lot incluant les vaches loin du part : Les vaches seront nourries avec des aliments de faible digestibilité (paille, foin de moins bonne qualité, etc..) assurant une bonne activité de la microflore.
- Lot incluant les vaches proches du part, c'est-à-dire celles qui sont à 3 semaines et moins du part. Une observation méticuleuse est importante. Un contrôle de la quantité d'aliment ingéré est nécessaire pour prévenir toutes les maladies du peri partum.

Le rumen va devoir être progressivement adapté à la ration des vaches en lactation afin que la microflore responsable des fermentations des AGV s'adapte elle aussi. Cette adaptation se fera par l'utilisation d'aliments présents dans la ration des vaches en lactation pour la ration des vaches en fin de tarissement. Le passage brutal d'une ration à une autre peut entraîner un stress pour l'animal, conduisant ainsi à une sous-alimentation et prédisposant donc l'animal à un déficit énergétique.

Les concentrés utilisés en fin de tarissement devront être similaires aux concentrés utilisés pour les vaches en lactation. Leur apport est progressif. Ils commencent en général 4 semaines avant la mise bas. Une quantité de 1 à 1,5 kg de concentrés par jour pendant la première semaine jusqu'à 4 à 5 kg pendant la semaine avant le part pourra être apportée à l'animal.

Environ 15 à 25% des fourrages apportés aux vaches en lactation doivent être donnés aux vaches en fin de tarissement. Ces fourrages doivent être grossiers, et encombrants permettant ainsi au rumen de se distendre et aux papilles de se développer afin d'assurer une prise alimentaire suffisante et une surface d'absorption considérable.

De même, il faut s'assurer que l'alimentation soit constamment disponible et que l'accès à l'auge soit possible pour toutes les vaches présentes dans l'exploitation.

b) Prise en compte de l'état corporel

Les vaches ayant une note d'état corporel supérieure ou égale à 3,5 au moment du part avaient 2,5 fois plus de chance de développer une acétonémie subclinique par rapport aux vaches ayant une note d'état corporel de 3,25.

L'objectif est d'avoir des vaches en fin de lactation avec une NEC proche de 3,5, avec un maintien de cette NEC pendant toute la période sèche. Une durée trop importante de cette période prédisposerait les vaches à devenir trop grasses et donc les prédisposerait au développement de stéatose hépatique par mobilisation importante des graisses en début de lactation. De même les vaches maigres sont prédisposées à l'acétonémie car elles ne sont pas capables de pallier le déficit énergétique en début de lactation.

La durée de la période sèche peut être modulée. Elle peut être réduite chez les vaches en bon état d'embonpoint en fin de lactation, dans le but d'éviter un engraissement excessif en fin de tarissement.

c) Suppléments alimentaires pendant la période prepartum

Les suppléments alimentaires sont à utiliser de façon raisonnée. Ils sont souvent utilisés chez les animaux à risque de développement de cette affection. Ils sont notamment utilisés chez les vaches obèses en fin de tarissement ou ne mangeant pas assez, les vaches ayant une portée gémellaire, les vaches ayant développé des maladies infectieuses ou métaboliques dans la période du péripartum.

- Les précurseurs de glucose : Propylène glycol et Propionate de sodium

Déjà utilisé dans le traitement de la cétose, le PG peut aussi être utilisé en période prepartum pour prévenir le risque de cétose.

Bien que le PG semble prévenir le développement de la cétose par augmentation de la disponibilité en glucose, il n'augmente pas la production de lait et ne modifie pas sa composition. Une augmentation de la production est la conséquence d'une augmentation de la densité énergétique de la ration apportée à la vache en période de lactation.

Il est recommandé de distribuer à partir de 10 jours avant le part, 150 ml deux fois par jour de PG, directement par voie orale ou ajouté aux concentrés.

L'apport de 110 grammes de propionate de sodium pendant les 6 semaines post partum diminue également le risque de développement d'une cétose et semble plus efficace que le propylène glycol.

- L'acide nicotinique

Il est à utiliser à raison de 3 à 6 grammes par jour en période prepartum chez les animaux à risque de cétose, principalement les vaches obèses.

Il permet une diminution de la concentration sanguine en BHB. Il inhibe aussi la lipolyse, et diminue la mobilisation protéique. Il influence aussi les fermentations ruminales en augmentant la production d'acide propionique (C₃), la production et l'apport de protéines d'origine microbienne.

- Matières grasses alimentaires

L'utilisation de matières grasses alimentaires peut prévenir le développement de cétose. Ces graisses peuvent être apportées sous des formes susceptibles d'être hydrolysées, hydrogénées par la flore du rumen. Ces formes protégées permettent de fournir une plus grande quantité d'énergie métabolisable. Cependant, leur incorporation dans la ration ne doit pas excéder 5% au risque de diminuer les fermentations ruminales et donc d'accentuer le déficit énergétique.

Les matières grasses sont digérées dans l'intestin et sont incorporées aux VLDL et aux chylomicrons. Elles sont apportées aux tissus périphériques tels que la mamelle et utilisées comme source d'énergie, permettant ainsi d'épargner le glucose.

Les matières grasses alimentaires peuvent augmenter la production laitière. Cependant l'utilisation prolongée de cet additif est à l'origine d'une diminution du temps de la lactation, et d'une altération de la composition du lait (augmentation ou diminution du TB et diminution du TP). Ainsi, les matières grasses ajoutées à la ration doivent être utilisées avec précaution.

- Les ionophores

Les ionophores sont des molécules qui vont être à l'origine d'échanges d'ions (sodium, potassium, calcium et hydrogène) au sein des bactéries Gram + principalement conduisant à leur destruction. Ils sont assimilables à des antibiotiques mais ne sont pas des antibiotiques au sens strict. Ils sont conseillés dans la prévention de l'acétonémie subclinique. Ils seraient à l'origine d'une augmentation de 5% de la production de l'acide propionique (C₃) par rapport à l'acétate (C₂) et le butyrate (C₄) dans le rumen, et donc d'une augmentation de l'apport de précurseurs de glucose. Ils stimuleraient de même la néoglucogenèse et diminueraient donc la cétogenèse. Ils diminueraient aussi la production de méthane de plus de 30% permettant une économie d'énergie importante. Ils sont à administrer plusieurs semaines avant la date de parturition prévue. Leurs utilisations, tels que le Monensin et le Lasalocide, ont été interdites en Europe depuis 2006 car ils disposent d'une activité antibiotique.

- Autres additifs

Les études utilisant des additifs pouvant avoir une action sur la production de VLDL et la sécrétion des triglycérides du foie ont donné peu de résultats sur la prévention de la cétose.

En conclusion

La prévention de l'acétonémie repose sur une maîtrise de l'alimentation en période de tarissement en évitant le surengraissement des femelles. L'objectif est d'augmenter au fur et à mesure la densité énergétique de la ration pour pallier la diminution de la capacité d'ingestion due à la croissance du fœtus.

De plus, une adaptation de l'alimentation des vaches en lactation par apport de concentrés ou fourrages identiques doit être entreprise dans les semaines précédant le part afin d'habituer le rumen à sa future alimentation. Une séparation en deux lots distincts vaches tarées loin du part des vaches tarées près du part est incontournable.

Le recours à des suppléments alimentaires doit se faire de manière raisonnée. Ils sont recommandés principalement pour les vaches à risque de développement de la maladie. Le propylène glycol, le propionate de sodium et l'acide nicotinique sont les plus utilisés aujourd'hui. L'utilisation de matières grasses alimentaires est controversée car elle peut être à l'origine d'une diminution du temps de lactation malgré une augmentation de la production.