

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE, AGROALIMENTAIRE
ET DE L'ALIMENTATION NANTES ATLANTIQUE – ONIRIS

ANNEE 2019

**CONTRIBUTION
A LA COMPREHENSION
DES VARIATIONS DE LA LACTOSEMIE
CHEZ LA VACHE LAITIERE**

THESE
pour le
diplôme d'Etat de
DOCTEUR VETERINAIRE
présentée et soutenue publiquement
le 6 septembre 2019
devant
la Faculté de Médecine de Nantes
par

Nicolas DECOOPMAN

Né le 28 juillet 1993 à Tarbes (65)

JURY

Président	Monsieur Patrick LUSTENBERGER, Professeur émérite à la Faculté de Médecine de Nantes
Rapporteur	Madame Nathalie BAREILLE, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique – ONIRIS
Assesseur	Madame Laëtitia JAILLARDON, Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique – ONIRIS

Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment**Responsable : Hervé POULIQUEN – Adjoint : Emmanuel JAFFRES**

Nutrition et Endocrinologie	Henri DUMON (Pr) Lucile MARTIN (Pr) Patrick NGUYEN (Pr)	
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr)	Martine KAMMERER (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr)	Julie HERVE (MC) Grégoire MIGNOT (MC)
Histologie et anatomie pathologique	Jérôme ABADIE (MC) Laetitia JAILLARDON (MC)	Marie-Anne COLLE (Pr) Frédérique NGUYEN (MC)
Pathologie générale, microbiologie et immunologie	François MEURENS (Pr) Jean-Louis PELLERIN (Pr)	Emmanuelle MOREAU (MC HDR) Hervé SEBBAG (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Clément CATANEO (MC) Laurent LE THUAUT (MC) Thierry SEROT (Pr)	Joëlle GRUA (MC) Carole PROST (Pr) Florence TEXIER (MC)
Microbiotech	Géraldine BOUE (MC) Emmanuel JAFFRES (MC) Hervé PREVOST (Pr) Raouf TAREB (MCC)	Nabila HADDAD (MC) Mathilde MOSSER (MC) Bénédicte SORIN (IE)

Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique**Responsable : Alain CHAUVIN – Adjoint : Raphaël GUATTEO**

Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Michel FEDERIGHI (Pr) Catherine MAGRAS (Pr) Fanny RENOIS-MEURENS (MC)	Eric DROMIGNY (MC HDR) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)
Médecine des animaux d'élevage	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Alain DOUART (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC)	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MCC)
Parasitologie, Aquaculture, Faune Sauvage	Albert AGOULON (MC) Guillaume BLANC (MC HDR) Alain CHAUVIN (Pr)	Suzanne BASTIAN (MC) Ségolène CALVEZ (MC) Nadine RAVINET (MC)
Maladies réglementées, zoonoses et réglementation sanitaire	Carole PEROZ (MC)	Nathalie RUVOEN (Pr)
Zootecnie	Nathalie BAREILLE (Pr) Christine FOURICHON (MC HDR) Nora NAVARRO-GONZALEZ (MCC)	François BEAUDEAU (Pr) Aurélien MADOUASSE (MC)

Département DSC Sciences cliniques**Responsable : Catherine IBISCH – Adjoint : Vincent BRUET**

Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC)	Claire DOUART (MC)
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (MC HDR) Eric GOYENVALLE (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC)	Olivier GAUTHIER (Pr) Béatrice LIJOUR (MC) Caroline TESSIER* (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Patrick BOURDEAU (Pr)	Vincent BRUET (MC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Nora BOUHSINA (MCC) Anne COUROUCE (Pr) Amandine DRUT (MC) Catherine IBISCH (MC) Françoise ROUX (Pr)	Nicolas CHOUIN (MC) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Marion FUSELLIER-TESSON (MC) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Djemil BENCHARIF (MC HDR) Jean-François BRUYAS (Pr)	Lamia BRIAND (MC HDR) Francis FIENI (Pr)

Département GPA Génie des procédés alimentaires**Responsable : Olivier ROUAUD – Adjoint : Sébastien CURET-PLOQUIN**

Lionel BOILLEREAUX (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Vanessa JURY (MC) Alain LEBAIL (Pr) Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)	Sébastien CURET PLOQUIN (MC) Dominique DELLA VALLE (MC HDR) Michel HAVET (Pr) Emilie KORBEL (MCC) Catherine LOISEL (MC) Olivier ROUAUD (Pr) Eve-Anne NORWOOD (MCC)
---	--

Département MSC Management, statistiques et communication**Responsable : Sibylle DUCHAINE – Adjointe : Samira ROUSSELIERE (MC)**

Mathématiques, Statistiques, Informatique	Véronique CARIOU (MC) El Mostafa QANNARI (Pr) Chantal THORIN (Pr Ag.)	Philippe COURCOUX (MC) Michel SEMENOU (MC) Evelyne VIGNEAU (Pr)
Economie, gestion	Pascal BARILLOT (MC) Florence BEAUGRAND (MC) Sonia EL MAHJOUB (MC) Samira ROUSSELIERE (MC)	Ibrahima BARRY (MCC) Sibylle DUCHAINE (MC) Jean-Marc FERRANDI (Pr)
Langues et communication	Fabiola ASENSIO (PCEA) David GUYLER (Ens. cont.) Linda MORRIS (PCEA)	Marc BRIDOU (PLPA) Franck INSIGNARES (IE) Shaun MEEHAN (Ens. cont.)

A Monsieur Patrick LUSTENBERGER,
Professeur émérite à la Faculté de Médecine de Nantes,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.
Hommages respectueux.

A Madame Nathalie BAREILLE,
Professeur à ONIRIS,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être l'enseignant-tuteur de cette thèse.
Sincères remerciements.

A Madame Laëtitia JAILLARDON,
Maître de Conférences à ONIRIS,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse.
Sincères remerciements.

A Madame Jocelyne FLAMENT,
Enseignant-Chercheur à Agrocampus Ouest,
Pour m'avoir proposé ce sujet et acceptée de diriger cette thèse.
Sincères salutations.

A Madame Florence GARCIA-LAUNAY, Ingénieur de Recherches,
A Madame Sophie LEMOSQUET, Chercheur,
A Monsieur Rémi RESMOND, Biostatisticien,
Pour votre disponibilité dans la réponse à mes questions,
Sincères remerciements.

A l'équipe de l'UMR PEGASE,
Pour l'accueil chaleureux dans vos locaux,
Amitiés.

A mes parents,

pour votre éducation,

pour votre soutien dans mes études, moral et financier,

pour votre amour depuis toujours,

merci de m'avoir donné les éléments pour débiter dans la vie d'adulte.

Nicolas.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	16
PARTIE I – CONTEXTE SCIENTIFIQUE	18
1 LA MAMELLE : L'ORGANE SECRETANT DU LACTOSE DANS LE LAIT	19
1.1 ANATOMIE DE LA MAMELLE	19
1.2 HISTOLOGIE DE LA MAMELLE	19
1.2.1 <i>La matrice extracellulaire : structure de maintien de l'épithélium</i>	<i>19</i>
1.2.2 <i>Les cellules épithéliales mammaires forment un épithélium sécrétoire.....</i>	<i>20</i>
1.2.3 <i>Un complexe jonctionnel permettant à l'épithélium d'être étanche</i>	<i>20</i>
1.3 LA SECRETION DU LACTOSE PAR LA MAMELLE	22
1.3.1 <i>La galactopoïèse</i>	<i>22</i>
1.3.2 <i>La synthèse du lait</i>	<i>24</i>
1.3.2.1 La composition du lait.....	24
1.3.2.2 Le lactose : un agent régulateur de la composition et de la production du lait	25
1.3.2.3 Le lactose : un composant stable dans le lait	25
1.3.3 <i>La synthèse et la régulation du lactose</i>	<i>25</i>
2 COMMENT ET POURQUOI RETROUVE-T-ON DU LACTOSE DANS LE SANG ?.....	28
2.1 UN PASSAGE PAR LA MEMBRANE BASALE INVALIDE	28
2.2 LE PASSAGE PARACELLULAIRE	29
2.3 L'ELIMINATION DU LACTOSE SANGUIN	29
2.4 LES INDICATEURS DE LA PERMEABILITE DE L'EPITHELIUM MAMMAIRE	29
3 LES FACTEURS DE VARIATION DE LA LACTOSEMIE	30
3.1 FACTEURS PROPRES AUX INDIVIDUS.....	30
3.1.1 <i>La lactosémie augmente avec le rang de lactation</i>	<i>30</i>
3.1.2 <i>La lactosémie augmente avec l'inflammation mammaire</i>	<i>30</i>
3.1.3 <i>Variabilité interindividuelle.....</i>	<i>30</i>
3.2 CONDUITE D'ELEVAGE : LA TRAITE ET LA RESTRICTION ALIMENTAIRE.....	31
3.2.1 <i>La traite induirait une perméabilité transitoire de l'épithélium</i>	<i>31</i>
3.2.2 <i>La fréquence de traite : effet de la monotraite.....</i>	<i>32</i>
3.2.3 <i>La restriction alimentaire.....</i>	<i>34</i>
3.3 LA LACTOSEMIE : QUELLES INFORMATIONS TIRER DE CET INDICATEUR ?	34
4 FACTEURS DE VARIATIONS DU TAUX DE LACTOSE DU LAIT	34
4.1 EFFET DE LA GENETIQUE	35
4.2 EFFETS INDIVIDUELS	35
4.2.1 <i>Effet de l'âge au vêlage</i>	<i>35</i>
4.2.2 <i>Effet de la parité</i>	<i>35</i>
4.2.3 <i>Effet du stade de lactation.....</i>	<i>35</i>

4.2.4	<i>Effet de la santé</i>	35
4.3	EFFETS ENVIRONNEMENTAUX.....	36
4.3.1	<i>Effet de la saison</i>	36
4.3.2	<i>Les conduites d'élevage : la traite et la restriction alimentaire</i>	36
5	CONCLUSION	37
PARTIE II – ETUDE STATISTIQUE		38
1	MATERIELS ET METHODES	39
1.1	DONNEES UTILISEES.....	39
1.1.1	<i>Expérimentations</i>	39
1.1.2	<i>Conduite d'élevage</i>	39
1.1.3	<i>Description des mesures, prélèvements et analyses</i>	39
1.2	CONSTRUCTION DE LA BASE DE DONNEES	41
1.2.1	<i>Validation et sélection des données</i>	41
1.2.2	<i>Calculs des variables</i>	42
1.3	OUTILS STATISTIQUES UTILISES	42
1.3.1	<i>Identification des facteurs de variation de la lactosémie</i>	42
1.3.2	<i>Quantification des facteurs de variation de la lactosémie</i>	43
2	RESULTATS	44
2.1	ANALYSE STATISTIQUE DESCRIPTIVE DE LA LACTOSEMIE.....	44
2.1.1	<i>Paramètres de dispersion</i>	44
2.1.2	<i>Paramètres de distribution</i>	44
2.2	IDENTIFICATION DES FACTEURS DE VARIATION DE LA LACTOSEMIE	44
2.2.1	<i>Relation entre la lactosémie et les variables sélectionnées</i>	44
2.3	QUANTIFICATION DES FACTEURS DE VARIATION DE LA LACTOSEMIE	45
2.3.1	<i>Potentiel de prédiction du modèle</i>	45
2.3.2	<i>Le comptage cellulaire somatique</i>	46
2.3.3	<i>Le taux de lactose du lait</i>	46
2.3.4	<i>La parité en interaction avec le stade de lactation</i>	46
2.3.5	<i>La matière grasse du lait</i>	47
2.4	COMPARAISON AVEC LES VARIATIONS DU TAUX DE LACTOSE DU LAIT	47
3	DISCUSSION	47
PARTIE III – MODELISATION MECANISTE		52
1	LE MODELE	53
1.1	CONSTRUCTION DU MODELE	53
1.2	PARAMETRES ET FLUX D'ENTRES ET DE SORTIES DU MODELE	53
1.3	PARAMETRAGE DU MODELE	54
1.4	VARIABLES ET CONSTANTES D'ENTREES DU MODELE	55
1.5	AJUSTEMENTS DES PARAMETRES DU MODELE	55
1.6	VARIABLES DE SORTIE ET EVALUATION DU MODELE	56

1.7	DONNEES UTILISEES.....	56
1.7.1	<i>Expérimentation</i>	56
1.7.2	<i>Description des mesures, prélèvements et analyses</i>	56
1.7.3	<i>Sélection des individus</i>	57
2	RESULTATS.....	57
2.1	ETAPE 1 : AJUSTEMENT DE LA PRODUCTION LAITIERE ET DU TAUX DE LACTOSE DU LAIT.....	57
2.1.1	<i>Intervalle 12h</i>	57
2.1.2	<i>Intervalle 24h</i>	57
2.1.3	<i>Vérification</i>	57
2.2	ETAPE 2 : AJUSTEMENT DE LA LACTOSEMIE.....	58
2.2.1	<i>Intervalle 12h</i>	58
2.2.2	<i>Intervalle 24h</i>	58
2.2.3	<i>Vérification</i>	59
2.3	EVALUATION DE LA CAPACITE DE PREDICTION DU MODELE.....	59
3	DISCUSSION	59
3.1	BASE SCIENTIFIQUE DU MODELE	59
3.2	PERFORMANCES DE SIMULATION	60
	CONCLUSION.....	62
	RÉFÉRENCES.....	65
	ANNEXE I - ÉTUDE STATISTIQUE	77
	ANNEXE II - MODELISATION MECANISTE	90

TABLE DES TABLEAUX

PARTIE I – CONTEXTE SCIENTIFIQUE

- Tableau 1.** Effet de la traite sur la teneur du sang en lactose
- Tableau 2.** Plages physiologiques de la teneur du sang en lactose
- Tableau 3.** Effet de la monotraite sur la teneur du sang en lactose
- Tableau 4.** Effet de la génétique sur la composition du lait en lactose
- Tableau 5.** Effet de la parité sur la composition du lait en lactose
- Tableau 6.** Effet du stade de lactation sur la composition du lait en lactose
- Tableau 7.** Effet du comptage cellulaire somatique sur la composition du lait en lactose
- Tableau 8.** Effet de la saison sur la composition du lait en lactose
- Tableau 9.** Effet de la traite sur la composition du lait en lactose

PARTIE II – ETUDE STATISTIQUE

- Tableau 1.** Description des jours où les mesures ont été effectuées
- Tableau 2.** Coefficient de variation de la répétabilité et la reproductibilité du dosage du lactose dans le sang
- Tableau 3.** Description des données utilisées pour l'analyse
- Tableau 4.** Pour chacune des variables de performances laitières, corrélations entre la lactosémie et les données moyennées à la semaine ou les valeurs à la traite du matin et du soir le jour de la prise de sang pour le dosage de la lactosémie
- Tableau 5.** Table des corrélations des variables utilisées pour l'analyse
- Tableau 6.** Description de la lactosémie
- Tableau 7.** Répartition de la lactosémie dans la population
- Tableau 8.** Description chiffrée de la lactosémie et des variables choisies pour l'analyse suivant les groupes obtenus par HCPC
- Tableau 9.** Résultat du modèle linéaire à effets mixtes sur la lactosémie
- Tableau 10.** Résultat du modèle linéaire à effets mixtes sur le taux de lactose du lait

PARTIE III – MODELISATION MECANISTE

- Tableau 1.** Variables descriptives de l'individu et de la traite, constantes déterminant le niveau de production et paramètres à ajuster sur la production laitière, le taux de lactose et la lactosémie de l'individu
- Tableau 2.** Paramètres ajustés pour la production laitière et le taux de lactose du lait pour une traite deux fois par jour et une fois par jour
- Tableau 3.** Paramètres ajustés pour la lactosémie pour une traite deux fois par jour. Sans l'ajout de l'espace interstitiel et avec l'ajout de l'espace interstitiel
- Tableau 4.** Valeurs finales des paramètres d'ajustement du modèle pour une traite deux fois par jour
- Tableau 5.** Résultat du modèle final pour une traite deux fois par jour

TABLE DES FIGURES

PARTIE I – CONTEXTE SCIENTIFIQUE

- Figure 1.** Coupe transversale des quartiers antérieurs en vue crâniale de la mamelle de vache
D'après Budras et Jahrmärker (2008)
- Figure 2.** Anatomie d'un lobule de la glande mammaire
D'après Frandson *et al.* (2009)
- Figure 3.** Organisation d'une cellule épithéliale mammaire différenciée
D'après Lollivier *et al.* (2014)

PARTIE II – ETUDE STATISTIQUE

- Figure 1.** Intervalle de confiance d'un dosage de lactose dans le sang
- Figure 2.** Boîte à moustache de la lactosémie
- Figure 3.** Histogramme et courbe de distribution des effectifs en fonction de la lactosémie
- Figure 4.** Cercle de corrélation des variables utilisées pour l'analyse
- Figure 5.** Cercle de corrélation des variables et des individus suivant leur groupe obtenu par HCPC
- Figure 6.** Comparaison des effets de la parité, de la variation d'une unité du score cellulaire somatique, du taux de lactose du lait et de 100 g de matière grasse sur la lactosémie
- Figure 7.** Comparaison des effets de la parité, de la variation d'une unité du score cellulaire somatique, de 10 mg/L de lactosémie et de 100 g de matière grasse sur le taux de lactose du lait

PARTIE III – MODELISATION MECANISTE

- Figure 1.** Compartiments et paramètres du modèle (1)
- Equation 1.** Formule de la fonction de prélèvement à la traite
- Figure 2.** Etapes d'ajustements des paramètres du modèle

- Figure 3.** Lactosémie prédite et réelle en fonction du temps pour une traite deux fois par jour sans compartiment interstitiel et sans fonction de degré d'ouverture de l'épithélium mammaire
- Figure 4.** Compartiments et paramètres du modèle (2)
- Figure 5.** Lactosémie prédite et réelle en fonction du temps pour une traite une fois par jour avec compartiment interstitiel et fonction de degré d'ouverture de l'épithélium mammaire
- Figure 6.** Lactosémie prédite et réelle en fonction du temps pour une traite deux fois par jour avec compartiment interstitiel et fonction de degré d'ouverture de l'épithélium mammaire

GLOSSAIRE

Δ	Variation
ACP	Analyse en Composante Principale
AIC	Akaike information criterion (Critère d'information d'Akaike)
ANOVA	ANalysis Of Variance (Analyse de la variance)
CCS	Comptage Cellulaire Somatique
CEM	Cellules Epithéliales Mammaires
CV	Coefficient de Variation
FIL	Feedback Inhibitor of Lactation (facteur inhibiteur de la lactation)
GH	Growth Hormone (hormone de croissance)
G6P	Glucose-6-Phosphate
HCPC	Hierarchical Clustering on Principal Components (Classification Hiérarchique sur Composantes Principales)
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1 (facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline)
IL-1β	Interleukine 1 bêta
IL-6	Interleukine 6
MG	quantité de Matières Grasses
MP	quantité de Matières Protéiques
MS	Matière Sèche
NEC	Note d'Etat Corporel
PRL	PRoLactine

PL	Production laitière
PV	Poids vif
QL	Quantite de Lactose
R²	Coefficient de détermination
r	Coefficient de corrélation
RMSE	Root-Mean-Square Error (erreur quadratique moyenne)
SCS	Somatic Cell Score (score cellulaire somatique)
SD	Standard Error (écart-type)
SEM	Standard Error of the Mean (erreur-type de la moyenne)
TB	Taux Butyreux
TL	Taux de Lactose
TNF-α	Tumor necrosis factor alpha (facteur de nécrose tumorale alpha)
TP	Taux Protéique
UDP-galactose	Uridine DiPhosphate-galactose

INTRODUCTION

La mamelle est une glande exocrine présente chez tous les mammifères (Macias et Hinck 2012). C'est un système dynamique qui se remplit et se vide régulièrement pendant la lactation. Elle est tapissée de cellules épithéliales mammaires constituant un épithélium qui joue le rôle de barrière, maintenue par des jonctions serrées (Stelwagen *et al.* 1995 ; McManaman et Neville 2003). Sa fonction est la synthèse et la sécrétion du lait. Cette sécrétion est unidirectionnelle, du compartiment sanguin vers le compartiment luminal, et son volume est principalement régulé par le glucide majeur du lait, le lactose, en raison de son important pouvoir osmotique (les autres agents osmotiques du lait sont par ordre décroissant d'importance les minéraux, les protéines et le citrate). Le lactose détermine ainsi le volume de lait produit par les animaux. 4,8% du lait est constitué de lactose (partie bibliographique du présent rapport). Sa synthèse est spécifique de la mamelle et se fait à partir du glucose sanguin capté par la mamelle (Kuhn et Linzell 1970 ; Bleck *et al.* 2009).

Le taux de lactose du lait est le rapport de la quantité de lactose dans le lait sur la quantité de lait dans la mamelle et résulte de la coexistence de différents mécanismes de régulation : 1) la régulation de l'activité métabolique de la glande mammaire, déterminant la captation et la partition du glucose sanguin entre les différentes voies métaboliques mammaires ; 2) la régulation de la pression osmotique du lait en lien avec la concentration des différents agents osmotiques du lait ; 3) la régulation de l'intégrité de l'épithélium mammaire, dont l'altération peut entraîner une fuite de lactose vers le sang et être associée à une diminution de l'activité sécrétoire (Stelwagen *et al.* 1997 ; Guinard-Flament *et al.* 2006 ; Charton *et al.* 2019).

De par son pouvoir osmotique, le taux de lactose du lait a longtemps été considéré comme étant constant dans le lait et donc rarement mesuré dans les études. Mais il existe une variabilité de ce critère (Sneddon *et al.* 2012 ; Haile-Mariam et Pryce 2017). La littérature montre qu'il peut notamment varier en fonction de l'état sanitaire de la mamelle et en cas de déficit énergétique, des situations fréquentes en élevage bovin laitier susceptibles de détériorer les performances de production, voire de reproduction (Stelwagen *et al.* 1994a ; Reist *et al.* 2002 ; Reksen *et al.* 2002 ; Buckley *et al.* 2003 ; Dessauge *et al.* 2011 ; Haile-Mariam et Pryce 2017 ; Sheehy *et al.* 2017). Aujourd'hui, certains organismes de conseil en élevage bovin laitier (BCEL Ouest, Eilyps, Conseil Elevage 25-90) mesurent ce critère en routine dans les laits individuels et étudient la possibilité de l'intégrer comme indicateur dans leurs outils de conseil en élevage. La bibliographie propose elle aussi d'utiliser le taux de lactose comme un indicateur, à l'exemple de Reist *et al.* (2002) pour identifier le déficit énergétique en début de lactation.

La qualité de cet indicateur repose sur la connaissance et la compréhension qu'on a de ses variations en lien avec la diversité des mécanismes physiologiques impliqués

dans la construction du taux de lactose du lait et de ses facteurs de variation (génétique et environnementaux).

Du lactose est systématiquement retrouvé dans le sang chez les vaches laitières en lactation (Stelwagen *et al.* 1997) et ses variations ont été rarement étudiées, hormis dans les essais consistant à étudier les effets de l'accumulation du lait dans la mamelle, lors d'une traite par jour (au lieu des deux traites habituelles ; Rémond et Pomiès 2005 ; Brocard *et al.* 2015). La lactosémie est la concentration de lactose dans le sang qui est le rapport de la quantité de lactose dans le sang sur le volume de sang de l'animal. Aussi l'objectif de cette étude est de déterminer **en quoi la lactosémie contribue à expliquer la variabilité du taux de lactose du lait**. Elle doit donc aider à déterminer les conditions d'usage du taux de lactose du lait dans les outils de conseil en élevage.

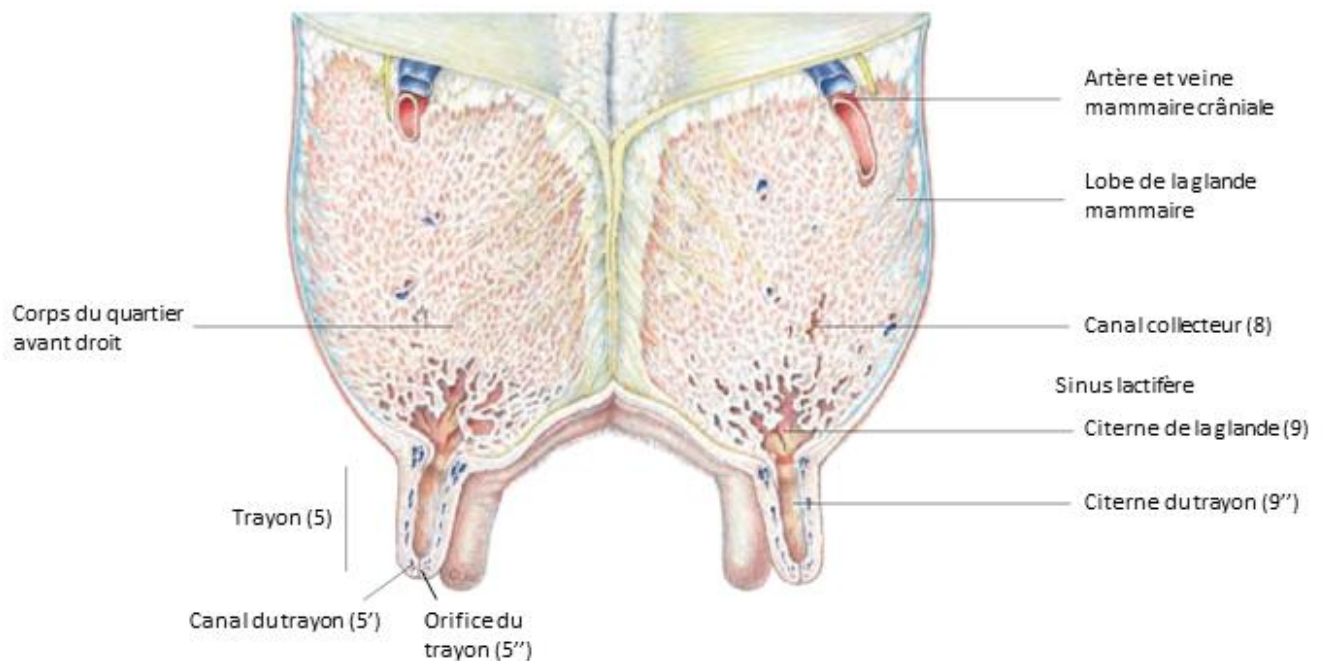
Le taux de lactose du lait et la lactosémie sont liés à des compartiments de volumes inconnus : la mamelle et le sang. Pour savoir si les variations du taux de lactose du lait sont entièrement expliquées par des variations de lactosémie, il faut approcher quantitativement les réservoirs mammaires et sanguins et estimer les flux de lactose entre ces compartiments. Deux approches complémentaires ont donc été utilisées pour réaliser cela : 1) une modélisation statistique de la résultante des mécanismes qui permet de quantifier les facteurs de variation de la lactosémie afin d'expliquer les variations du taux de lactose du lait ; 2) une modélisation dynamique mécanistique qui permet de quantifier chacun de ces facteurs de variation et déterminer en quoi ils expliquent tout ou partie des variations du taux de lactose du lait.

Concrètement, cette étude consiste à décrire et expliquer la variabilité de la lactosémie chez des vaches laitières en lactation. Elle se décompose en deux parties. La première partie vise à : 1) identifier et hiérarchiser les facteurs de variation de la lactosémie et 2) mettre en parallèle ces variations avec celles observées sur le taux de lactose du lait. Elle doit permettre de déterminer dans quelles circonstances, les variations de lactosémie se traduisent par des variations du taux de lactose du lait. La deuxième partie de ce travail consiste à estimer la quantité de lactose transférée du lait vers le sang afin de déterminer si ce transfert explique tout ou partie des variations du taux de lactose dans le lait. Pour ces deux parties, une base de données issue d'expérimentations menées en 1999 et de 2009 à 2013 à l'installation expérimentale INRA de Méjusseau sera analysée.

Le présent rapport rappelle dans un 1^{er} temps les éléments du contexte scientifique sur les mécanismes de synthèse du lactose du lait et les observations déjà effectuées sur les facteurs de variation du taux de lactose du lait et de la lactosémie. Il présente ensuite pour chacune des 2 parties étudiées, la méthodologie, les résultats et discute ces derniers. Le document s'achève par une conclusion générale faisant la synthèse des 2 travaux menés lors de cette étude.

PARTIE I – CONTEXTE SCIENTIFIQUE

Coupe transversale des quartiers antérieurs, surface crâniale



Glande mammaire et trayon

10 Lobule
11 Plis longitudinaux

12 Alvéole
13 Canaux alvéolaires
14 Canal intralobulaire

a Plexus veineux du trayon
b Muscle du sphincter du trayon
c Cellule épithéliale mammaire

d Gouttelette lipidique
e Cellules myoépithéliales
f Membrane basale

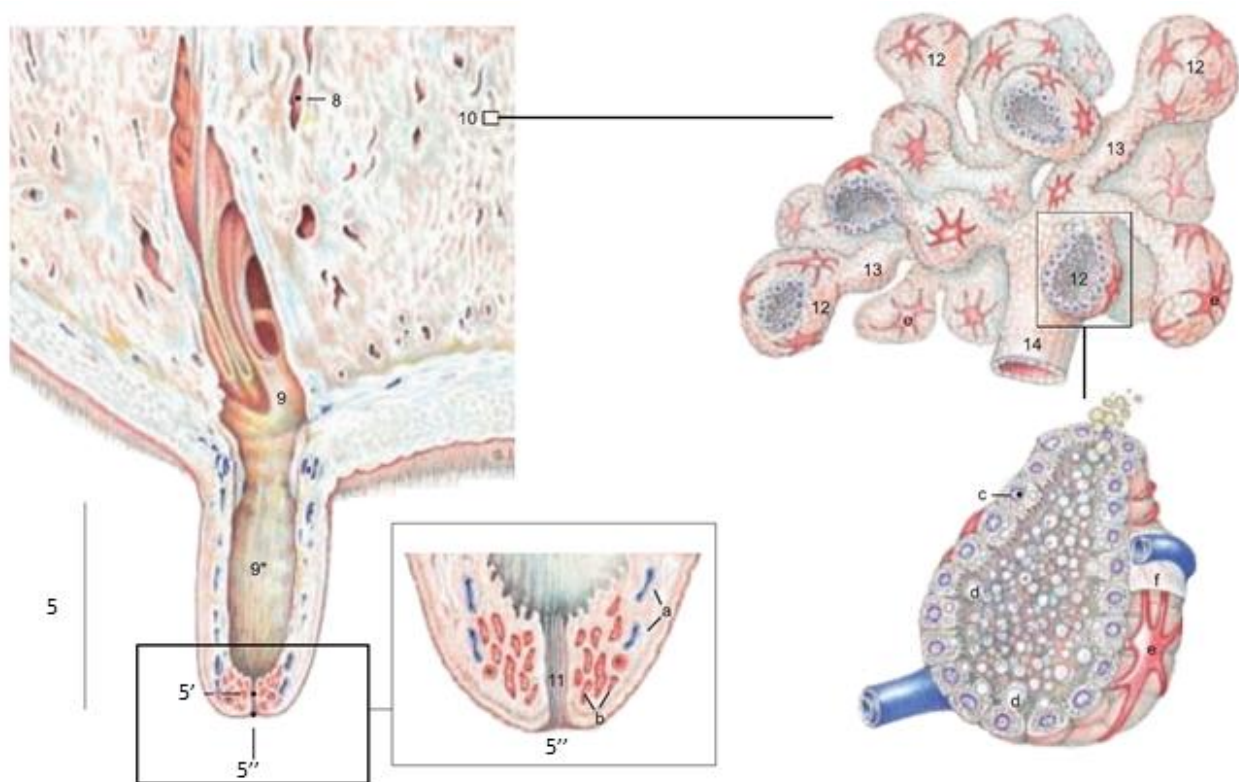


Figure 1 : Coupe transversale des quartiers antérieurs en vue crâniale de la mamelle de vache. D'après Budras et Jahrmärker (2008).

1 La mamelle : l'organe sécrétant du lactose dans le lait

La mamelle est l'organe responsable de la sécrétion de lait chez les mammifères. Elle est aussi appelée glande mammaire. C'est une glande exocrine d'origine ectodermique, développée chez la femelle pubère (Nickerson et Akers 2011).

1.1 Anatomie de la mamelle

La mamelle des bovins est composée de quatre glandes mammaires, appelées quartiers. Ces quartiers sont rattachés à l'animal dans la région inguinale (Budras et Jahrmärker 2008). Chaque quartier correspond à une mamelle. Il est composé d'un canal excréteur unique qui débouche sur l'extrémité du corps du quartier : le trayon (Frandsen *et al.* 2009) (Figure 1). Le corps du quartier contient un tissu glandulaire associé à un système de conduits. Le trayon comporte un orifice et un canal étroit. Il draine le sinus du trayon, qui constitue le réservoir du trayon, et le sinus de la glande, qui correspond à la citerne de la glande (Budras et Jahrmärker 2008 ; Frandsen *et al.* 2009). Dans le sinus de la glande, il existe de grands canaux collecteurs (*ductus lactiferi colligentes*). Ces derniers reçoivent du lait provenant des lobes (Budras et Jahrmärker 2008). Les lobes contenant le tissu sécrétant conduisent le lait vers la citerne via un réseau de canaux.

La vascularisation de la glande mammaire est primordiale car elle permet de soutenir la fonction de lactation en apportant les éléments indispensables à l'expression de cette fonction (nutriments, hormones) et en éliminant les déchets produits par le métabolisme cellulaire. Environ 600 L de sang sont nécessaires pour la production d'un litre de lait (Budras et Jahrmärker 2008). La vascularisation de la mamelle se fait par demi-mamelle : chaque demi-mamelle a son propre système vasculaire. Les artères mammaires qui irriguent le tissu mammaire (Budras et Jahrmärker 2008) se ramifient dans les espaces interlobaires, puis dans les septa des conjonctifs intralobulaires. On obtient alors un réseau capillaire autour des alvéoles mammaires (Tagand 1932). Le réseau capillaire aboutit au système veineux. Le drainage veineux est en grande partie assuré par un cercle veineux (Budras et Jahrmärker 2008).

1.2 Histologie de la mamelle

La glande mammaire est une glande tubulo-alvéolaire composée d'un interstitium de tissu conjonctif, du parenchyme sécrétoire qui constitue l'épithélium, des canaux, des vaisseaux et des nerfs (Frandsen *et al.* 2009).

1.2.1 La matrice extracellulaire : structure de maintien de l'épithélium

Le lobe constitue l'unité sécrétrice (Figure 1). Il est formé d'un groupe de lobules dans un compartiment de tissu conjonctif (Frandsen *et al.* 2009). Le lobule est, quant à lui, composé d'environ 200 alvéoles chez le bovin (Budras et Jahrmärker 2008) entourées d'une cloison de tissu conjonctif (Frandsen *et al.* 2009) (Figure 2).

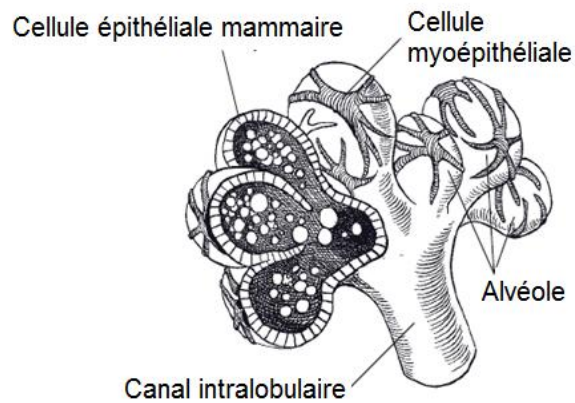


Figure 2 : Anatomie d'un lobule de la glande mammaire. D'après Frandson *et al.* (2009).

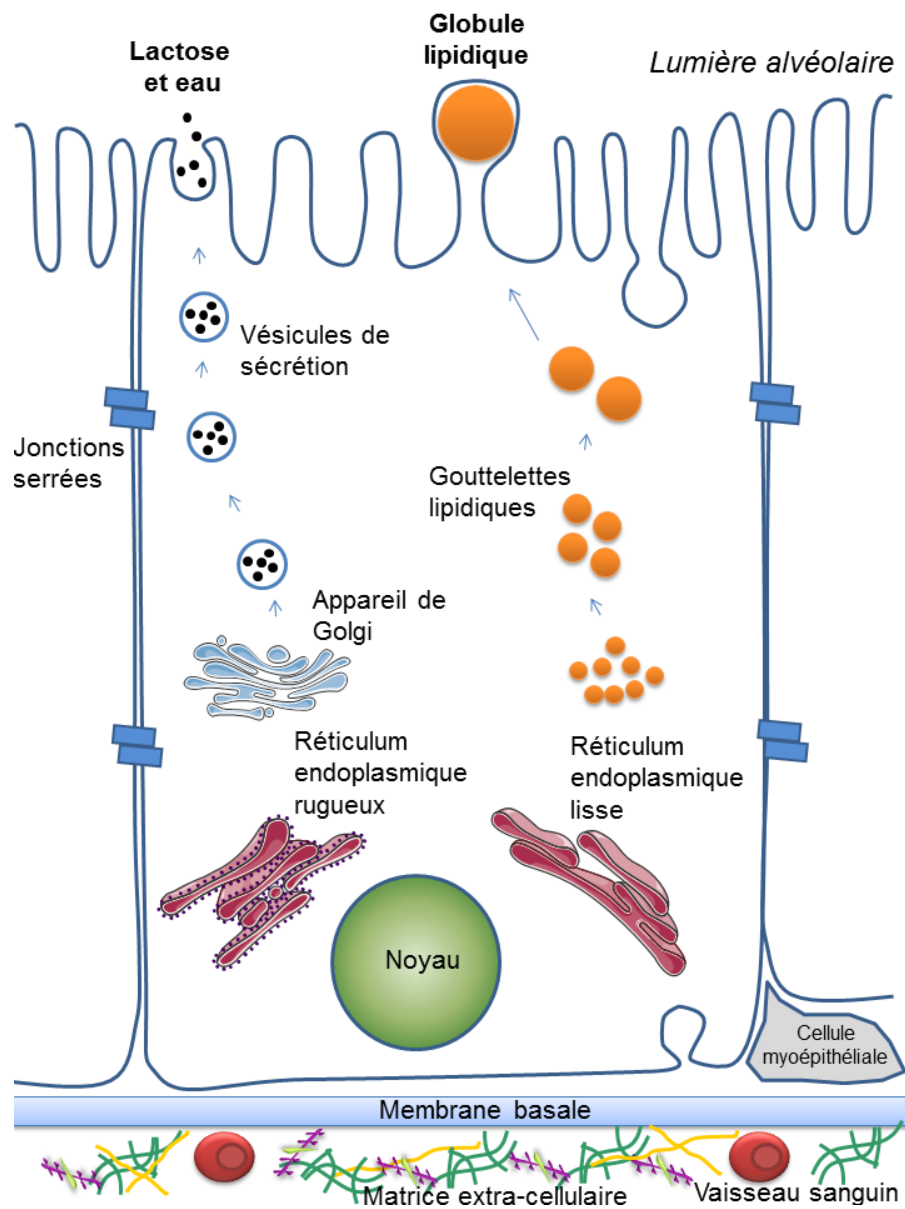


Figure 3 : Organisation d'une cellule épithéliale mammaire différenciée. D'après Lollivier *et al.* (2014).

L'alvéole est constituée d'un épithélium, reposant sur une couche basale, constituée de collagène IV. Cet épithélium comporte deux couches cellulaires : 1) une couche de cellules épithéliales glandulaires cubiques ou pyramidales, appelées cellules épithéliales mammaires (CEM) ou lactocytes (Figure 3) et 2) une couche de cellules myoépithéliales, interposées entre les CEM. Cette dernière couche, appelée « cellule panier » est aplatie et entoure l'ensemble de l'épithélium (McManaman et Neville 2003).

1.2.2 Les cellules épithéliales mammaires forment un épithélium sécrétoire

Chez la femelle en lactation, ce sont les CEM situées dans les alvéoles mammaires qui synthétisent et sécrètent le lait (Figure 3). Les CEM sont des cellules polarisées, avec un pôle basal et un pôle apical et leur structure témoigne d'une activité de synthèse et de sécrétion très développée. Elles sont constituées d'un cytoplasme qui contient un noyau, un réticulum endoplasmique rugueux (ergastoplasme) situé dans la partie adjacente à la membrane basale et près du noyau, des mitochondries et un appareil de Golgi, situé dans une position supranucléaire et constitué de réticulum endoplasmique à surface lisse (Hollmann 1974 ; Nickerson et Akers 2011 ; Lollivier *et al.* 2014) (Figure 3). Des fibres longitudinales, constitutives du cytosquelette, appelées microtubules, permettent le transport des produits de sécrétion vers la lumière alvéolaire (Nickerson et Akers 2011).

1.2.3 Un complexe jonctionnel permettant à l'épithélium d'être étanche

L'épithélium mammaire constitue une barrière entre le milieu intérieur (liquide interstitiel et sang), d'un côté, et le lait, de l'autre (Stelwagen *et al.* 1995). Cette barrière est permise par la formation tridimensionnelle des CEM. Les CEM se lient les unes aux autres via des complexes jonctionnels et se lient aussi à la matrice extracellulaire par des jonctions focales à leur pôle basal (Stelwagen et Ormrod 1998). Le complexe jonctionnel comporte 3 types d'adhérence qui permettent la liaison cellule-cellule (Gumbiner 1996). Les desmosomes, ou *macula adherens*, attachent la cellule et son cytosquelette à la cellule voisine. Les jonctions intermédiaires, ou *zonula adherens*, forment une ceinture à l'extrémité apicale de la cellule. Les desmosomes et les jonctions intermédiaires protègent les jonctions serrées (Pitelka 1983). Les jonctions serrées, ou *zonula occludens*, englobent l'épithélium et l'endothélium des cellules, dans leur partie distale. Elles permettent l'ancrage entre le cytosquelette et la membrane (Stelwagen et Singh 2014) et séparent la cellule en une partie basale et une partie apicale. Nous étudierons plus précisément les jonctions serrées, en raison de leurs rôles dans la sécrétion de lait et leur lien avec la lactosémie.

a) Fonctions des jonctions serrées

Une des fonctions des jonctions serrées est de maintenir une différence de potentiel électrique, de 30 à 35 mV, entre le côté basal (le sang) et le côté apical (le lait) dans la lumière alvéolaire. Cette différence permet la sécrétion de lait (Berga 1984 ; Stelwagen et Singh 2014). L'autre fonction des jonctions serrées est d'empêcher le passage paracellulaire (entre les cellules) de petites molécules ou d'ions (Linzell et Peaker 1973 ; Stelwagen 1998 ; Stelwagen *et al.* 1998). Elles assurent le maintien d'une composition distincte entre le lait et le sang en formant une barrière fonctionnelle imperméable (Berga 1984). Les jonctions serrées contribuent aussi à maintenir la structure tridimensionnelle du tissu (Berga 1984).

b) Composition des jonctions serrées

Les jonctions serrées sont constituées de 2 protéines transmembranaires : les claudines et les occludines. Les occludines permettent de protéger les jonctions serrées. Leur rupture génère une initiation de l'apoptose cellulaire. Ces protéines sont, en partie, régulées par le calcium (Stelwagen et Singh 2014). Les claudines sont responsables de la formation et du maintien de la barrière paracellulaire (Stelwagen et Singh 2014).

c) Formation et maintien des jonctions serrées

La formation des jonctions serrées est permise par le passage d'un état cellulaire de croissance à un état cellulaire différencié puis polarisé (Stelwagen et Ormrod 1998). Ce changement s'établit autour de la parturition par la chute de la progestéronémie (Stelwagen et Singh 2014). Les jonctions serrées se ferment lorsque la lactation commence (Linzell et Peaker 1973). Le taux de calcium extracellulaire conditionne le maintien des jonctions serrées à l'état fermé. Dans la mamelle en lactation, ce maintien est permis par le lait (Stelwagen *et al.* 1995) qui contient des substances permettant le renforcement (substances anti-inflammatoires) ou la désorganisation des jonctions serrées (sérotonine). Le mécanisme détaillé de l'action de ces molécules n'est actuellement pas compris dans son intégralité (Stelwagen et Singh 2014).

Des facteurs chimiques, tel que l'EDTA (acide éthylènediaminetétraacétique) ou le lactose, induirait une rupture des jonctions serrées par des mécanismes de la transcription (Ben Chedly *et al.* 2010). L'EDTA est un agent chélateur qui abaisse la teneur en calcium du lait et perturbe l'équilibre ionique membranaire. Son action s'établit entre 7 et 50h après le traitement, *in vitro* et *in vivo*. Lors de bolus d'EDTA dans la glande mammaire, on observe une augmentation rapide et significative de la concentration en lactose dans le sang (Stelwagen *et al.* 1995). La diminution du calcium dans le lait entraînerait la rupture de l'intégrité de l'épithélium mammaire par perturbation des jonctions serrées, calcium dépendante (Ben Chedly *et al.* 2010).

Cette rupture serait associée à une diminution des niveaux protéiques de E-cadhérines et d'occludines. Dans les cellules rénales des chiens, l'épuisement en calcium entraîne aussi un décrochage de calcium ionisé des boucles extracellulaires de protéines, comme l'E-cadhérine (Ben Chedly *et al.* 2010). Il y a alors changements de conformation ou de localisation de ces protéines. Il serait possible que ces changements soient à l'origine de la rupture de l'intégrité épithéliale.

Ben Chedly *et al.* (2010)¹ rapportent que la perfusion intramammaire de solution de lactose perturbe les jonctions cellulaires et induit une diminution du lactose du lait et une apoptose des CEM par une régulation positive des transcrits pro-apoptotiques. La mesure *in vitro* de la résistance de l'épithélium mammaire confirme la perturbation de l'épithélium mammaire par le lactose à de fortes concentrations.

1.3 La sécrétion du lactose par la mamelle

La glande mammaire est un organe dont le fonctionnement est cyclique, basé sur le cycle de reproduction de la femelle (Jammes et Djiane 1988). Quatre étapes sont à noter dans ce cycle : la mammogenèse qui correspond au développement et à la différenciation du tissu mammaire, la lactogenèse qui correspond à la synthèse du lait, la galactopoïèse qui permet l'entretien de la lactation et l'involution mammaire, marquée par l'arrêt de la fonction sécrétoire, qui correspond à la phase de régression de la glande mammaire. Dans notre étude, nous nous intéressons seulement à la phase de lactation, c'est-à-dire de galactopoïèse.

1.3.1 La galactopoïèse

La quantité de lait produite dépend du nombre et de l'activité des CEM. Selon Capuco *et al.* (2001), l'augmentation de la production laitière observée jusqu'au pic de lactation serait plus due à l'augmentation de l'activité de synthèse des CEM qu'à l'augmentation de leur nombre. Après le pic de lactation, la diminution de production laitière serait surtout due à une diminution du nombre de CEM plutôt qu'à une réduction de leur activité sécrétoire. Cette diminution du nombre de CEM serait due à des phénomènes continus de mort cellulaire par apoptose. L'apoptose est une mort cellulaire programmée régulée par des protéines effectrices de mort cellulaire, des protéases, appelées caspases apoptotiques. Elles clivent les molécules de structures matricielles et cellulaires (Elmore 2007). Les taux d'apoptose et de prolifération moyens des CEM sont, au cours de la lactation, respectivement de l'ordre de 0,3% et 0,56% par jour (Capuco *et al.* 2001), soit de $2,1 \cdot 10^{-4}$ % et $3,9 \cdot 10^{-4}$ % par minute. Le renouvellement cellulaire serait considérable durant la lactation (Capuco *et al.* 2001). Ces auteurs estiment que 92% des cellules mammaires restantes à 240 jours de lactation auraient été formées durant la lactation. D'après les données de Dessauge *et al.* (2011) et Capuco *et al.* (2001), on peut estimer que la mamelle compte $5,86 \cdot 10^{12}$ CEM à 77 jours de lactation. L'exfoliation des CEM ne contribuerait pas

¹ Chez la chèvre.

significativement à la diminution du nombre de CEM au cours de la lactation ($9,73 \cdot 10^9$ CEM exfoliées/jour).

La galactopoïèse est régie par un ensemble d'hormones. La prolactine (PRL), l'hormone de croissance (GH), les glucocorticoïdes et l'ocytocine participent au contrôle de la galactopoïèse (Jammes et Djiane 1988 ; Dessauge *et al.* 2011). Ces hormones sont issues d'une stimulation de l'hypothalamus. Le trayon de la mamelle comporte des mécanorécepteurs, des thermorécepteurs et des nocicepteurs qui constituent un ensemble de récepteurs sensoriels. Ceux-ci agissent sur l'hypothalamus par voie nerveuse ascendante. L'hypothalamus est également sensible à l'ambiance, la vue, l'odorat et l'audition et agit via deux mécanismes d'action : 1) les facteurs de sécrétion, TRH (hormone thyroïdienne) et VI (peptide vasoactif intestinal) ; 2) les facteurs d'inhibition, PIF (dopamine). Ces facteurs agissent sur la sécrétion de PRL, d'ocytocine, de GH et de l'Insulin-like growth factor-1 (IGF-1).

a) La prolactine favorise la synthèse par la mamelle

La PRL, libérée par les cellules lactotropes de l'adénohypophyse, joue un rôle clé dans l'entretien de la lactation (Jammes et Djiane 1988 ; Dessauge *et al.* 2011) pour diverses raisons : elle active la différenciation des CEM (Thibault et Levasseur 2001) ; elle participe au maintien de l'activité de synthèse des CEM (Thibault et Levasseur 2001) en stimulant notamment l'expression des gènes codant pour les caséines et l' α -lactalbumine ; elle favorise l'étanchéité de l'épithélium en ayant un effet synergique avec les glucocorticoïdes (Stelwagen et Singh 2014). *In vitro*, elle stimule la formation des jonctions serrées, via l'expression des occludines (Stelwagen *et al.* 1999) et réduit leur perméabilité chez le rat et le lapin (Hervé *et al.* 2017). Elle limite aussi l'apoptose des CEM (Accorsi *et al.* 2002) en inhibant, selon Flint et Knight (1997), la production locale d'IGFBP-5, un inhibiteur de l'action anti-apoptotique des IGF-1.

b) L'ocytocine permet la vidange de la mamelle et contribue à l'entretien de la lactation

L'ocytocine stimule la contraction des cellules myoépithéliales (Jammes et Djiane 1988) selon le réflexe d'éjection du lait décrit par Ely et Petersen (1940). Cette contraction des cellules myoépithéliales permet le transfert du lait contenu dans les alvéoles et fins canaux de la mamelle vers les canaux plus larges et la citerne de la glande mammaire.

c) L'hormone de croissance nourrit et renouvelle la mamelle

La GH ou somatotropine bovine (bST ou STB) est nécessaire à la galactopoïèse (Cowie et Tindal 1971). Elle intervient dans le contrôle de la partition des nutriments

entre les différents tissus de l'organisme (Bauman 1999). Pendant la lactation, elle augmente le flux sanguin mammaire et la captation des nutriments par la mamelle et modifie simultanément le métabolisme des autres tissus de sorte à accroître l'utilisation des nutriments par la mamelle pour la synthèse de lait. Elle augmente l'activité de synthèse des CEM et limite la diminution du nombre de CEM (Bauman 1999). Pour Capuco *et al.* (2001), cet effet sur le nombre de cellules passerait via la stimulation de la prolifération des cellules. L'action de la GH sur la glande mammaire serait médiée par le système des IGF en stimulant la production d'IGF-1 au niveau du foie. Cette stimulation serait modulée selon le statut nutritionnel des animaux, la GH n'ayant plus la capacité de stimuler la production d'IGF-1 lors d'un déficit énergétique important (Bauman 1999).

d) L'IGF-1 nourrit et renouvelle la mamelle

L'IGF-1 est majoritairement sécrétée par le foie suite à une stimulation de la GH et provoque une augmentation du flux sanguin mammaire associée à un accroissement de la production de lait² (Prosser *et al.* 1990). Si les IGF-1 peuvent induire la prolifération cellulaire dans des modèles d'étude du tissu mammaire, ils jouent un rôle pivot dans la survie des cellules en inhibant l'apoptose (Dessauge *et al.* 2011) par activation de la voie anti-apoptotique AKT-PI3-K (Peruzzi *et al.* 1999).

e) Les glucocorticoïdes renforcent la perméabilité épithéliale

Les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdes. La principale hormone stéroïdienne chez les bovins est le cortisol. Ce dernier est sécrété par les glandes surrénales. C'est un régulateur de l'intégrité de l'épithélium mammaire : il stimule et maintient les jonctions serrées à l'état serré (Hervé *et al.* 2017). Ces hormones permettent de réduire la perméabilité épithéliale mammaire *in vivo* chez les bovins et de renforcer le rôle de barrière de l'épithélium.

1.3.2 La synthèse du lait

1.3.2.1 La composition du lait

Le lait est composée d'eau (900 à 910 g/L) et de matière sèche (125 à 135 g/L) : matières grasses, matière azotées, matières minérales, vitamines et glucides (Jensen 1995). Le lactose est le principal glucide du lait. Il représente 38% de la matière sèche du lait avec un poids variant de 4,4 à 5,2 % pour Kaufmann et Hagemeister (1987), de 4,7 à 5,2 % pour Jensen (1995), de 4,8 à 5,2 % pour Ptak *et al.* (2012)³ et de 4,0 à 4,2 % pour Haile-Mariam et Pryce (2017)⁴.

² Chez la chèvre.

³ Population d'Holstein Friesian polonaises

⁴ Population d'Holstein et de Jersey australiennes

1.3.2.2 *Le lactose : un agent régulateur de la composition et de la production du lait*

Le lactose est l'une des principales composantes osmo-régulantes du lait (50% de la pression osmotique totale ; Boutinaud *et al.* 2008). C'est un agent hautement osmotique qui participe au drainage de l'eau vers le compartiment alvéolaire (Linzell et Peaker 1971 ; Jensen 1995 ; Knight *et al.* 2000 ; Rémond et Pomiès 2005 ; Bleck *et al.* 2009 ; Ptak *et al.* 2012). Sans lactose, le lait est visqueux (Bleck *et al.* 2009). Environ 18 g d'eau sont sécrétés pour 1 g de lactose (Fayolle 2015). Les taux de sécrétion de lactose et de lait sont ainsi très fortement et positivement corrélés ($r = 0,94$, Pollott 2004 ; $r = 1,00$, Haile-Mariam et Pryce 2017 ; $r = 0,98$, Miglior *et al.* 2007 ; $r = 0,99$, NW Sneddon *et al.* 2012). Une augmentation de la synthèse de lactose entraîne une augmentation de la production laitière. La synthèse du lactose dans le lait régule donc indirectement la teneur en matières grasses et protéiques dans le lait (Miglior *et al.* 2006).

1.3.2.3 *Le lactose : un composant stable dans le lait*

Le taux de lactose du lait est stable d'un jour à l'autre pour un individu donné (Roca Fernandez 2014). Forsbäck *et al.* (2010) rapportent que sa variation journalière d'un jour à l'autre ne dépasse pas 0,9%. C'est le composé le moins variable dans le lait (coefficient de variation = 5,7% ; Roca Fernandez 2014). Sa teneur varie moins que celle des matières grasses ou protéiques sous l'effet des facteurs environnementaux (Ptak *et al.* 2012).

1.3.3 La synthèse et la régulation du lactose

Le lactose est un disaccharide, constitué d'une molécule de glucose et d'une molécule de galactose liées par une liaison $\beta(1 \rightarrow 4)$. Le glucose est le principal précurseur de la synthèse de lactose. Au niveau de la mamelle, cette synthèse est la moins coûteuse en énergie : il faut la même quantité d'énergie pour synthétiser 4,8% de lactose, 3,4% de matière protéique (Rensing *et al.* 2002) et 4,1% de matière grasse (Ptak *et al.* 2012).

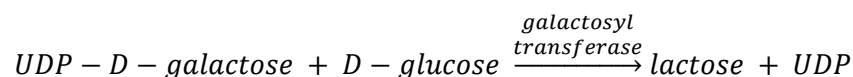
Chez les ruminants, les micro-organismes du rumen fermentent les glucides pariétaux et intracellulaires (la cellulose, l'hémicellulose, l'amidon, les sucres solubles) contenus dans les fourrages et les concentrés (Wattiaux et Armentano 2000). Les acides gras volatils formés (en majorité l'acétate, le propionate et le butyrate) et le lactate sont les produits terminaux de cette fermentation. Ces acides gras volatils et le lactate diffusent dans le sang et sont transportés via le système porte vers le foie. Ainsi, chez les ruminants, le glucose n'est pas un produit terminal de la digestion. Le flux de glucose transitant dans l'intestin est faible, voire nul avec certaines rations. Les besoins en glucose de l'organisme sont donc couverts par la

néo-synthèse de glucose au sein de l'organisme. Cette néo-synthèse se fait via la voie de néoglucogenèse essentiellement au niveau du foie. Le propionate, le lactate et les acides aminés glucoformateurs en sont les précurseurs. Le glucose néosynthétisé circule dans le sang vers les tissus périphériques et peut être capté par la mamelle. Il traverse alors la membrane plasmique et se retrouve dans le cytoplasme des CEM (Rulquin 1997) où il est rapidement phosphorylé en glucose-6-phosphate (G6P) par l'hexokinase II. Le glucose capté et converti en G6P est la seule source de glucose pour les CEM qui ne peuvent synthétiser de glucose (Scott *et al.* 1976). Le G6P diffuse moins vite que le glucose à travers la membrane plasmique et ne peut pas être converti à nouveau en glucose, la glucose-6-phosphatase n'étant pas présente dans le tissu mammaire. De plus, les substrats gluconéogènes sont rares dans la mamelle.

Le G6P peut être utilisé dans différentes voies métaboliques au sein des CEM (Guinard-Flament *et al.* 2006) :

- transformé en glucose-1-phosphate, il participe à la formation d'UDP-galactose, impliqué dans la synthèse de lactose.
- transformé en fructose-6-phosphate, il est métabolisé : 1) selon la voie d'Embden-Meyerhof et sert à la production d'ATP ; 2) selon la voie des trioses phosphates pour produire du glycérol servant à la synthèse des triglycérides.
- transformé en 6-phosphogluconolactone, il contribue à la régénération du NADPH indispensable à la synthèse *de novo* des acides gras.

La réaction finale de la synthèse de lactose est catalysée par une enzyme, la lactose synthase, appelée aussi N-acétyllactosamine synthase⁵ (Watkins 1962) :



Cette enzyme existe sous forme d'enzyme microsomale dans les glandes mammaires de bovins en lactation (Watkins 1962) et sous une forme soluble dans le lait de vache (Babad et Hassid 1966). Historiquement, Brodbeck et Ebner (1966) décrivent deux composants, appelés protéines « A » et « B » qui, individuellement, n'ont aucune activité catalytique, mais qui associés ensemble, présentent les propriétés connues de la lactose synthase. La protéine B correspond à l'α-lactalbumine (Brodbeck *et al.* 1967). Cette protéine est synthétisée dans le réticulum endoplasmique granuleux, puis transférée au niveau de l'appareil de Golgi (Huppertz et Kelly 2009). La protéine A correspond à la β-1,4-galactosyltransférase (Brew *et al.* 1968). Cette protéine est exprimée en abondance dans l'appareil de Golgi de la glande mammaire. La synthèse de lactose n'est possible qu'en présence de l'α-lactalbumine (Stinnakre *et al.* 1994). L'α-lactalbumine est une sous-unité régulatrice, modifiant la spécificité de la β-1,4-galactosyltransférase pour son substrat. La

⁵ Code CE 2.4.1.22

galactosyltransférase préfère généralement la N-acétylglucosamine plutôt que l' α -lactalbumine et transfère le galactose de l'UDP-D-galactose à la N-acétylglucosamine. L' α -lactalbumine accroît l'affinité de l'enzyme vis à vis du glucose aux concentrations intracellulaires du glucose dans les CEM (Andrews 1970 ; Fitzgerald *et al.* 1970 ; Prieels et Barel 1975 ; Jensen 1995). L' α -lactalbumine est une protéine spécifique du lait. Son gène est exprimé uniquement dans les CEM : la lactose synthase est donc spécifique de cet organe. Elle ne s'exprime qu'au niveau de la glande mammaire (Berger et Rohrer 2003).

Si le lactose n'est synthétisé que dans le tissu mammaire et est sécrété dans la lumière alvéolaire, on peut en trouver en quantités non négligeables dans le sang et les urines (Wheelock et Rook 1966 ; Stelwagen *et al.* 1997). Ce lactose provient de la mamelle. Le retrait de la mamelle fait disparaître toutes traces de lactose dans le corps entier (Marshall et Kirkness 1907 ; Kuhn et Linzell 1970).

55 à 76% du glucose capté par la glande mammaire est transformé en lactose (Faulkner et Peaker 1987 ; Hanigan 1995 ; Hanigan *et al.* 2001 ; Guinard-Flament *et al.* 2006, 2007). Les atomes de carbone du lactose proviennent à 80 à 85% du glucose (Baxter *et al.* 1956 ; Annison *et al.* 1974), ce qui fait du glucose le principal précurseur de la synthèse du lactose (Lemosquet *et al.* 2009 ; Bjerre-Harpøth *et al.* 2012). L'utilisation mammaire du glucose est déterminante pour la synthèse du lait car le glucose est le principal précurseur du lactose, agent corrélé positivement et étroitement au volume de lait produit. La production de lait par la mamelle est basée sur l'extraction du glucose circulant dans le plasma sanguin par la mamelle et sa conversion en lactose (Guinard-Flament *et al.* 2006 ; Lemosquet *et al.* 2009), toutes deux déterminées par le nombre de CEM et leur activité (Forsyth 1986 ; Knight *et al.* 2000).

Les vésicules de Golgi, lieu de synthèse du lactose, migrent vers le pôle apical de la cellule et libèrent leur contenu dans la lumière alvéolaire par exocytose (Rulquin 1997). Le lactose, de part son action osmotique, attire l'eau de la cellule dans les vésicules tout au long de son acheminement (Stelwagen *et al.* 1995).

La synthèse du lactose est régulée par 1) la captation du glucose ; 2) sa phosphorylation qui contrôle 80% du métabolisme du glucose en lactose (Xiao et Cant 2005) et serait une des étapes limitantes de la synthèse du lactose en début de lactation (Zhang *et al.* 2018) ; 3) l'interconversion glucose-galactose ; 4) le transport du glucose et de l'UDP-galactose vers les vésicules de Golgi ; 5) l'activité de la lactose synthase qui serait une des autres étapes limitantes de la synthèse du lactose (Zhang *et al.* 2018)⁶. Le lait accumulé dans la mamelle régulerait négativement la synthèse de lactose (Boutinaud *et al.* 2008), par des mécanismes physique ou hormonal (par le biais du FIL, Feedback Inhibitor of Lactation) (Charton 2017).

⁶ Chez la truie.

Ainsi, la mamelle est l'organe spécialisé dans la synthèse et sécrétion du lait. Le glucide majeur du lait est le lactose. Il est synthétisé spécifiquement dans les CEM à partir du glucose sanguin. Il est le principal régulateur osmotique du lait et participe à la détermination du volume de lait produit. On peut alors se demander : comment et pourquoi on retrouve du lactose dans le sang ?

2 Comment et pourquoi retrouve-t-on du lactose dans le sang ?

Le taux de lactose dans le sang est appelé lactosémie. Nous avons vu que le lactose est spécifiquement synthétisé et sécrété par les CEM dans la lumière alvéolaire mais qu'il est possible de retrouver du lactose dans le sang et dans les urines. Une expérience de Kuhn et Linzell (1970) a montré que chez les boucs castrés et les chèvres tarées, il n'y a aucune trace de lactose plasmatique. Cependant, chez les chèvres en lactation, le lactose est présent dans le sang, suggérant que cette présence est liée à l'expression de la fonction de lactation. La glande mammaire étant le seul organe synthétisant le lactose, le lactose du sang est donc issu des CEM ou du lait par un passage par la membrane basale (Kuhn et Linzell 1970) ou un passage paracellulaire ou une fuite à travers des cellules épithéliales endommagées (McFadden *et al.* 1987). Une source digestive de lactose par absorption au niveau du tube digestif est écartée puisque le lactose est fermenté dans le rumen chez l'adulte (Stelwagen *et al.* 1998). Nous verrons de façon détaillée que le passage du lactose à travers l'épithélium mammaire ne peut se faire que par passage paracellulaire, suite à une rupture des jonctions serrées (Hervé *et al.* 2017).

2.1 Un passage par la membrane basale invalidé

La sécrétion des constituants du lactose, des caséines et de l' α -lactalbumine se fait via les vésicules de sécrétion. Si ces vésicules de sécrétion migraient vers le pôle basal des CEM, il y aurait alors fusion des vésicules avec la membrane basale et le contenu des vésicules serait déversé dans le liquide interstitiel et pourrait y être mesuré (Stelwagen *et al.* 1998)⁷. Ces auteurs ont relevé la présence d' α -lactalbumine dans le liquide interstitiel avant et après perfusion mammaire de solutions de saccharose mais ils n'ont pas relevé de présence de caséines dans ce liquide. Si l' α -lactalbumine plasmatique provenait d'une sécrétion basolatérale, par fusion des vésicules sécrétoires avec la membrane basale, alors les caséines auraient été aussi retrouvées dans le liquide interstitiel. Selon ces auteurs, le passage de l' α -lactalbumine dans le liquide interstitiel serait permis par un passage paracellulaire. Le traitement à l'EGTA (acide éthylènediaminetétraacétique), connu pour ouvrir les jonctions serrées, confirme ce phénomène par l'augmentation

⁷ Etude réalisée sur des chèvres, soumises à une augmentation de la pression mammaire par perfusions intramammaires de bolus isosmotique de solutions de contrôle de saccharose ou d'acide éthylèneglycolbis (b-aminoéthyléther) -N,N,N',N'- tétraacétique. Le régime alimentaire des chèvres ne contenaient pas de protéines dérivées du lait. L'absorption intestinale est à exclure.

significative de la concentration de l' α -lactalbumine dans le liquide interstitiel (Stelwagen *et al.* 1997).

A l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve du passage du lactose du lait vers le sang via la membrane basale des CEM.

2.2 Le passage paracellulaire

Après la parturition, les jonctions serrées se referment (Linzell et Peaker 1973). Le passage de l' α -lactalbumine vers le sang diminue rapidement après le part suggérant la formation d'un complexe jonctionnel fonctionnel, réduisant le transfert paracellulaire de la molécule (McFadden *et al.* 1987).

Les jonctions serrées empêchent normalement tout passage paracellulaire. Lorsque les jonctions serrées se relâchent, la perméabilité de l'épithélium augmente et le passage paracellulaire est alors possible. Sous certaines circonstances, comme en cas de mammites, l'épithélium perd de son imperméabilité par rupture des jonctions serrées. On détecte alors du lactose, de l' α -lactalbumine et de la caséine dans le sang. Les taux plasmatiques d' α -lactalbumine et de caséines⁸ sont corrélés avec le taux de cellules somatiques dans le lait ($r = 0,60$; McFadden *et al.* 1987, 1988). Le taux de lactose du lait diminue alors. Cette diminution pourrait être liée au passage du lactose du lait vers le sang, par rupture des jonctions serrées ou à la diminution de synthèses.

2.3 L'élimination du lactose sanguin

Le lactose serait rapidement éliminé par les reins, dans les urines (Wheelock et Rook 1966). Stelwagen *et al.* (1997) ont estimé la demi-vie du lactose dans le plasma sanguin à 44 minutes et la clairance du lactose à $24,7 \pm 0,7$ L/h. Ces résultats suggèrent que le lactose est rapidement excrété par les reins sans être métabolisé dans l'organisme.

2.4 Les indicateurs de la perméabilité de l'épithélium mammaire

Dans le lait, une perméabilité accrue de l'épithélium mammaire s'accompagne de modifications de la composition du lait (Fleet et Peaker 1978). Le lait change pour ressembler au liquide interstitiel. C'est ainsi que les composés passés du compartiment alvéolaire dans le sang et inversement ont été analysés. Les molécules solubles dans la phase aqueuse du lait et le plasma sanguin sont éligibles, à savoir le lactose, l' α -lactalbumine (Stelwagen *et al.* 1998), la sérumalbumine (Stelwagen *et al.* 1994b), les ions, les immunoglobulines, la lactopéroxydase et le plasminogène (Cai *et al.* 2018). Les caséines sous forme de micelles ne passent pas dans le sang (Stelwagen *et al.* 1998). Dans le lait, sont généralement analysés le ratio Na/K (compte tenu de leur variations inverses, le ratio

⁸ r non donné.

est un indicateur plus sensible que chaque minéral étudié séparément et est inversement corrélé à l'intégrité de l'épithélium mammaire) (Sorensen *et al.* 2001 ; Bernier-Dodier *et al.* 2010) et le taux de sérumbumine (Stelwagen *et al.* 1994b). Dans le sang, sont analysés les taux plasmatiques du lactose (Stelwagen *et al.* 1998 ; Hervé *et al.* 2017 ; Albaaj *et al.* 2018) et d' α -lactalbumine (Stelwagen *et al.* 1998). Ces derniers permettent d'étudier l'évolution de la perméabilité de l'épithélium mammaire en cinétique (Stelwagen *et al.* 1998), contrairement aux analyses réalisées dans le lait collecté à la traite, analyses qui témoignent de ce qui s'est passé pendant l'intervalle entre traites.

3 Les facteurs de variation de la lactosémie

Les travaux concernant les facteurs de variation de la lactosémie restent limités. Les effets des facteurs propres aux individus et des facteurs d'élevage ont très peu été étudiés et ne sont pas ou peu connus.

3.1 Facteurs propres aux individus

3.1.1 La lactosémie augmente avec le rang de lactation

Wheelock et Rook (1966)⁹ observent que plus le rang de lactation est élevé, plus la lactosémie est élevée. Selon Kuhn et Linzell (1970)¹⁰, la concentration artérielle du lactose et le nombre de lactations précédentes seraient corrélés chez la chèvre ($r = 0,57$). Pour ces auteurs, l'élimination du lactose serait plus lente chez les animaux plus âgés expliquant des teneurs plus élevées de lactose dans le sang. La perméabilité accrue de l'épithélium n'expliquerait pas cette observation.

3.1.2 La lactosémie augmente avec l'inflammation mammaire

L'inflammation de la mamelle est associée à une augmentation du taux de lactose sanguin (Stelwagen *et al.* 1995). Il y aurait une rupture des jonctions serrées entre les CEM entraînant une perméabilité et le passage du lactose du compartiment alvéolaire vers le compartiment sanguin. Les observations de Kobayashi *et al.* (2013) vont dans le sens de cette hypothèse. Ils ont induit une mammite chez la souris et ont montré une modification de la composition des claudines des jonctions serrées.

3.1.3 Variabilité interindividuelle

Selon Kuhn et Linzell (1970)¹¹, la proportion de lactose passée du lait dans le sang représenterait $2,7\% \pm 0,25$ du lactose du lait produit sur l'intervalle entre deux traites

⁹ En début de lactation

¹⁰ En début de lactation

¹¹ Sur 5 chèvres et 1 vache.

Tableau 1 : Effet de la traite sur la teneur du sang en lactose

Etude	Race	Moment dans la journée	Schéma expérimental	Effectif	Parité	Stade de lactation	Alim	NEC	PL moyenne (kg/j)	Taux de lactose du sang (mg/L)	SD
(Guinard-Flament <i>et al.</i> 2011a ; données non publiées) ¹	Holstein x Normande	Traite du matin	C	86	2	D	Ad	-	31		
		- 10 min								21,4	11,1
		+ 5h								- 6,1	5,9
(Hervé <i>et al.</i> 2017)	Holstein	Traite du matin	C	9	2 – 5	Pic	Ad	-	40,6		
		- 5 et - 2 min								29,1	10,5
		+ 13,7 min								+ 4,9	2,1
		+ 35 min								+ 0,0	-

Tableau 2 : Plages physiologiques de la teneur du sang en lactose

Etude	Race	Schéma expérimental	Effectif	Parité	Stade de lactation	Alim	NEC	PL moyenne (kg/j)	Taux de lactose du sang (mg/L)		SD
									Minimum	Maximum	
(Guinard-Flament <i>et al.</i> 2011a ; données non publiées)	Holstein x Normande	C	86	2	D	Ad	-	31	7,7	33,5	5,9

La SD correspond à l'écart type de la moyenne calculée. Les lettres allant de ^a à ^c révèlent les différences significatives entre les données ($p - value < 0,05$). Lorsque ^{NS} est noté, la différence entre toutes les valeurs, n'est pas significative. Lorsqu'il n'y a pas de lettre, l'information n'est pas disponible. Les abréviations utilisées sont les suivantes : Ad, *Ad libitum* ; Alim, type d'alimentation ; C, schéma expérimental continu ; D, début de lactation, 0 à 120 jours ; F, fin de lactation, plus de 220 jours ; HP, Haute Productrice ; LP : Faible Productrice ; M, milieu de lactation, 121 à 220 jours ; P, pâturage ; P+, pâturage avec complémentation ; PL : production laitière ; T, totalité de la lactation ; -, donnée non relevée.

¹ Croisement Holstein x Normande

dans des conditions physiologiques. Cette proportion ne serait pas corrélée à la quantité de lactose produite par la mamelle. Cette variabilité du flux de lactose dans le sang se traduirait par une variabilité interindividuelle de la lactosémie. Guinard-Flament *et al.* (2011a) ont mesuré le taux de lactose sanguin de vaches croisées Holstein x Normande à même rang de lactation (2^{ème} lactation) et stade de lactation (environ 40 jours). Ils ont observé des valeurs de lactosémie de $21,4 \pm 11,06$ mg/L juste avant la traite du matin et de $15,3 \pm 5,90$ mg/L 5-6h après la traite du matin (basale) (Tableau 1). Les valeurs minimales et maximales allaient de 10,1 à 67,3 mg/L et de 7,7 à 33,5 mg/L, respectivement (Tableau 2). De même, Charton *et al.* (2019) observent une lactosémie de l'ordre de $28,8 \pm 6,0$ mg/L (289 vaches présentant des stades et rangs de lactation variables).

3.2 Conduite d'élevage : la traite et la restriction alimentaire

Les variations de la lactosémie ont surtout été mesurées dans les essais consistant à étudier les effets de l'accumulation du lait dans la mamelle, c'est-à-dire les essais consistant à ne traire les animaux qu'une seule fois par jour (au lieu des 2 traites habituelles). Il s'avère que la lactosémie varie au cours de la traite et en fonction de la fréquence de traite des animaux.

3.2.1 La traite induirait une perméabilité transitoire de l'épithélium

La lactosémie augmente au cours de la traite (Hervé *et al.* 2017). Elle est de $29,1 \pm 10,5$ mg/L, 5 et 2 minutes avant la traite (9 vaches ; Tableau 1) et devient maximale après la fin de la traite, au bout de 13,7 min ($+4,9 \pm 2,1$ mg/L). Une fois la traite finie, la lactosémie retrouve progressivement son niveau basal, 35 min après le début de la traite (Hervé *et al.* 2017). L'évolution du ratio Na/K du lait au cours de la traite est similaire à celle du taux de lactose sanguin. L'augmentation du ratio est progressive durant la traite et la valeur maximale est atteinte en fin de traite. Selon Hervé *et al.* (2017), la traite provoquerait une augmentation de la perméabilité de l'épithélium mammaire.

L'ouverture des jonctions serrées pendant la traite est synchrone de la concentration plasmique élevée en ocytocine (Hervé *et al.* 2017). La traite, via le réflexe d'éjection du lait, induit la libération d'ocytocine qui entraînerait une perte de l'intégrité de l'épithélium mammaire sous l'effet des contractions des cellules myoépithéliales. L'effet de l'ocytocine, comme inducteur de l'ouverture des jonctions serrées, a déjà été rapporté à des doses supra-physiologiques (Stelwagen et Singh 2014) en lien avec la contraction mécanique excessive des cellules myoépithéliales. Cette perméabilité serait transitoire, les jonctions serrées se refermant après la traite. La perturbation transitoire de l'intégrité de l'épithélium mammaire induite par l'ocytocine pourrait même être associée à une augmentation de l'exfoliation des CEM selon ces auteurs.

Le cortisol restaure l'étanchéité de l'épithélium mammaire. Il atteint une concentration sanguine maximale 24 min après le début de la traite et la lactosémie basale est

Tableau 3 : Effet de la monotraite sur la teneur du sang en lactose (race Holstein)

Etude	Nombre de traite/24h	Schéma expérimental	Effectif	Parité	Stade de lactation	Alim	NEC	PL moyenne (kg/j)	Taux de lactose du sang (mg/L)	SD
(Delamaire et Guinard-Flament 2005)	2	C	4	2	D	Ad	-	28,4	~ 7,2 ^a	-
	1	C	4	2	D	Ad	-		~ + 1,9 ^b au bout de 16h	-
(Guinard-Flament <i>et al.</i> 2011a)	2	C	3	2 – 3	M		-	34,0	21 ^a	-
	1	C	3	2 – 3	M		-		+ 162 ^b au bout de 15h	-
(Guinard-Flament <i>et al.</i> 2011b)	2	C	3	2 – 3	M		-	34,0	~ 20 ^a	-
	1	C	3	2 – 3	M		-		~ + 285 ^b au bout de 21,5h	-
(Stelwagen <i>et al.</i> 1997) ²	2	C	8	2 – 3	D	Ad	-	~ 12,5	~ 10 ^a	-
	1	C	8	2 – 3	D	Ad	-		~ + 120 ^b au bout de 18h	-

La SD correspond à l'écart type de la moyenne calculée.
Les lettres allant de ^a à ^c révèlent les différences significatives entre les données ($p - value < 0,05$). Lorsque ^{NS} est noté, la différence entre toutes les valeurs, n'est pas significative. Lorsqu'il n'y a pas de lettre, l'information n'est pas disponible.
Les abréviations utilisées sont les suivantes : Ad, *Ad libitum* ; Alim, type d'alimentation ; C, schéma expérimental continu ; D, début de lactation, 0 à 120 jours ; F, fin de lactation, plus de 220 jours ; HP, Haute Productrice ; LP : Faible Productrice ; M, milieu de lactation, 121 à 220 jours ; P, pâturage ; P+, pâturage avec complémentation ; PL : production laitière ; T, totalité de la lactation ; -, donnée non relevée.

² Vache de race Jersey

obtenue 35 min après le début de la traite (Hervé *et al.* 2017)¹². Le retour de l'intégrité épithéliale a lieu après le pic de cortisol, suggérant que le cortisol limiterait la perméabilité des jonctions serrées en les resserrant. Cette hypothèse est cohérente avec les résultats de Stelwagen (1998) montrant que les vaches passées en monotraite et soumises à une augmentation du taux de cortisol endogène¹³, n'ont pas d'augmentation de la lactosémie par rapport aux vaches traites 2 fois par jour.

3.2.2 La fréquence de traite : effet de la monotraite

La monotraite a pour conséquence d'allonger l'intervalle entre deux traites et met en jeu des mécanismes de régulation dont ceux liés à la perméabilité de l'épithélium mammaire. La lactosémie augmente, au cours du 1^{er} intervalle de 24h, au bout de 15h (Tableau 3). Au troisième jour de monotraite, la lactosémie mesurée 1h avant la traite est redevenue plus faible (41 mg/L) mais reste supérieure au 21 mg/L mesuré initialement à 2 traites par jour. Elle se maintient à ce niveau jusqu'à la fin de la période de monotraite. La lactosémie retrouve ensuite son niveau initial au retour à 2 traites par jour (Wheelock et Rook 1966 ; Guinard-Flament *et al.* 2011a). Lorsque la mamelle est distendue au maximum, 50% du lactose produit par la mamelle passerait dans l'urine (Wheelock et Rook 1966¹⁴ ; Kuhn et Linzell 1970¹⁵).

L'accumulation de lait dans la mamelle accroît la perméabilité de l'épithélium, provoquant la fuite du lactose du lait vers le sang (Stelwagen *et al.* 1997 ; Stelwagen 2001). La capacité de stockage de la citerne limite l'accumulation de lait (Stelwagen *et al.*, 1996). Le compartiment alvéolaire de la mamelle est rempli à 90% 16h après la traite (Davis *et al.*, 1998). Les jonctions serrées s'ouvrent 17 à 24h après la traite (Stelwagen *et al.* 1994a, 1995, 1997, 2008 ; Stelwagen 2001 ; Stelwagen et Singh 2014). Albaaj *et al.* (2018) ont étudié l'effet de l'accumulation du lait en utilisant différents degrés de traites incomplètes pour étudier l'effet de la quantité de lait stocké dans la mamelle, indépendamment de la durée de l'intervalle entre traites. Ils observent une augmentation significative de la lactosémie au bout de 18,5h d'accumulation de lait dans la mamelle chez les animaux non traités le matin. Chez les animaux traités seulement à 60% à la traite du matin, l'augmentation de la lactosémie est retardée : elle survient 6h plus tard à l'augmentation observée chez les animaux non traités le matin. Leurs travaux suggèrent qu'il existe une association entre l'accroissement de la perméabilité de l'épithélium mammaire et la réduction de l'activité métabolique et sécrétoire de la glande mammaire, ces deux phénomènes étant concomitants.

¹² Chez la vache.

¹³ Par injection de 40 UI d'ACTH dans la veine jugulaire.

¹⁴ Chez la vache.

¹⁵ Chez la chèvre.

Les jonctions serrées peuvent s'adapter à une accumulation de lait dans les alvéoles par étirement des brins protéiques qui composent la jonction serrée (Pitelka 1983). Les tensions mécaniques provoqueraient une contraction cytoplasmique des CEM entraînant une tension membranaire et un déplacement des brins protéiques intramembranaires à l'origine d'une déstabilisation des jonctions serrées qui conduit à un remodelage des bordures cellulaires. Cette désorganisation des jonctions serrées augmenterait la perméabilité de l'épithélium mammaire.

La diminution de la fréquence de traite diminue la libération de PRL (Stelwagen 2001 ; Boutinaud *et al.* 2008). Cette diminution associée à la distension de l'épithélium mammaire diminuerait le relargage du peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne dans le lait, bloquant les canaux calciques apicaux ce qui empêcherait le réapprovisionnement des réserves de calcium intracellulaires, réserves importantes pour le maintien des jonctions serrées (Stelwagen 2001).

Les effets négatifs de l'accumulation du lait dans les alvéoles pourraient aussi être contrés par des mécanismes de renforcement des jonctions serrées. Ben Chedly *et al.* (2009) observent une régulation positive de la transcription de la protéine E-cadhérine impliquée dans le maintien des jonctions serrées lors d'une accumulation de 36h chez la chèvre.

Charton *et al.* (2018) ont étudié la variabilité interindividuelle des réponses des vaches laitières à l'omission d'une seule traite. Ils observent que les animaux qui présentent une perte de lait plus importante ont une augmentation plus faible de la distance entre les trayons pendant l'intervalle de 24h et sont moins nombreux à présenter une augmentation de la lactosémie supérieure à 100 mg/L. De même, Albaaj *et al.* (2018)¹⁶ rapportent que les vaches présentant les augmentations de lactosémie les plus précoces et modérés sont celles qui perdent le plus de lait. Guinard-Flament *et al.* (2011a) observent une corrélation de 0,21 entre la lactosémie au 1^{er} jour de monotraite mesurée 1h avant la traite et les pertes de lait : plus la lactosémie est faible au premier jour de monotraite, plus les pertes de lait (qui sont des valeurs négatives) sont élevées. L'hypothèse mise en avant serait une moindre capacité de la mamelle à se distendre avec des jonctions serrées plus serrées et donc moins perméables. Au bout d'une semaine de monotraite, la relation est inversée. Plus la lactosémie est élevée, plus les pertes sont importantes ($r = -0,30$ à J21 ; Guinard-Flament *et al.* 2011a). Les animaux présentant une perte de lait supérieure pendant toute la période de monotraite (3 semaines) auraient une restauration incomplète de l'étanchéité de l'épithélium mammaire et donc une lactosémie plus élevée, peut-être à relier à l'apoptose irréversible des CEM. Ben Chedly *et al.* (2009)¹⁷, Bernier-Dodier *et al.* (2010), Boutinaud *et al.* (2008)¹⁸ et Singh *et al.* (2005)¹⁹ remarquent une augmentation de l'apoptose ou de l'activation des

¹⁶ Echantillon de 16 vaches.

¹⁷ 36h d'accumulation de lait chez la chèvre.

¹⁸ 24h d'accumulation de lait chez la vache.

¹⁹ 36 à 72h d'accumulation de lait chez la vache.

Tableau 4 : Effet de la génétique sur la composition du lait en lactose

Etude	Race	Schéma expérimental	Effectif	Parité	Stade de lactation	Alim	NEC	PL moyenne (kg/j)	Taux de lactose du lait (g/kg)	SD
Bleck <i>et al.</i> (2009)	Holstein	C	136	2,32 ^{ab}	T	Ad	-	32,9 ^a	48,9	-
	Jersey	C	31	2,45 ^{ab}	T	Ad	-	- 8,7 ^b	- 0,3	-
	Brown Swiss	C	14	2,71 ^a	T	Ad	-	- 5,7 ^b	+ 0,6	-
	Ayrshire	C	12	1,58 ^b	T	Ad	-	- 5,6 ^b	- 1,0	-
Bleck <i>et al.</i> (2009)	Mélange race – HP	C	58	1 – 3	T	Ad	-	30,4 ^a	48,0 ^a	-
	Mélange race – LP	C	27	1 – 3	T	Ad	-	- 15,1 ^b	- 2,0 ^b	-
Hickson <i>et al.</i> (2006)	Holstein	C	85	-	T	P	-	15,6 ^a	48,6 ^a	-
	Jersey	C	101	-	T	P	-	- 5,5 ^b	+ 1,3 ^b	-
Lucy <i>et al.</i> (2009)	N. Am. – HP	C	74	1 – 3	D	P	-	26,2 ^a	49,2 ^a	0,86
	Holstein	C	81	1 – 3	D	P	-	- 2,1 ^b	- 0,8 ^b	0,90
	N. Z. – LP	C	45	1 – 3	D	P	-	- 6,1 ^c	- 0,6 ^c	1,3
Miglior <i>et al.</i> (2006)	Holstein	C	1.568.952	T	T	Ad	-	30,5	45,8	2,4
	Ayrshire	C	79.036	T	T	Ad	-	- 6,5	- 0,9	3,0
Prendville <i>et al.</i> (2009)	Holstein	C	37	1,57	T	P+	2,76 ^a	18,3 ^a	44,9 ^a	1,2
	Holstein x Jersey	C	36	1,72	T	P+	3,00 ^b	- 1,6 ^b	- 1,1 ^b	1,2
	Jersey	C	37	1,76	T	P+	2,93 ^b	- 4,5 ^c	- 0,4 ^{ab}	1,2
Welper et Freeman (1992)	Holstein	C	5.246	1	M - F	Ad	-	49,1	50,2	-
	Jersey	C	2.048	1	M - F	Ad	-	- 19,3	- 3,4	-
	Brown Swiss	C	304	1	M - F	Ad	-	- 12,0	+ 1,8	-

La SD correspond à l'écart type de la moyenne calculée.

Les lettres allant de ^a à ^c révèlent les différences significatives entre les données ($p - value < 0,05$). Lorsque ^{NS} est noté, la différence entre toutes les valeurs, n'est pas significative. Lorsqu'il n'y a pas de lettre, l'information n'est pas disponible.

Les abréviations utilisées sont les suivantes : Ad, *Ad libitum* ; Alim, type d'alimentation ; C, schéma expérimental continu ; D, début de lactation, 0 à 120 jours ; F, fin de lactation, plus de 220 jours ; HP, Haute Productrice ; LP : Faible Productrice ; M, milieu de lactation, 121 à 220 jours ; P, pâturage ; P+, pâturage avec complémentation ; PL : production laitière ; T, totalité de la lactation ; -, donnée non relevée.

voies de signalisation de l'apoptose. Il y aurait une régulation positive de signaux pro-apoptotiques (Ben Chedly et al. 2013²⁰; Boutinaud et al. 2008; Singh et al. 2005). Ben Chedly *et al.* (2009) suggèrent que l'apoptose serait liée à la rupture des jonctions cellulaires.

3.2.3 La restriction alimentaire

La lactosémie a été très peu mesurée dans les essais consistant à décrire les effets de modification de l'alimentation. Dans le cas de la restriction alimentaire, Guinard-Flament *et al.* (2007) n'ont pas observé de modifications de la lactosémie après 15 et 21 jours de 30% de restriction alimentaire. *A contrario*, Arnaud (2018) a observé dès la 1^{ère} semaine une augmentation significative de la lactosémie de $+3,4 \pm 1,4$ mg/L lors d'une sous-alimentation induite par l'ajout de paille (12% de la matière sèche) dans la ration de 54 vaches laitières.

3.3 La lactosémie : quelles informations tirer de cet indicateur ?

Ainsi la lactosémie est liée à l'intégrité de l'épithélium mammaire et sa perméabilité. L'ouverture des jonctions serrées entraîne des modifications du cytosquelette (Schneeberger et Lynch 1992) à l'origine d'une perturbation de la migration des vésicules sécrétoires (Nickerson et Akers 2011) par les microtubules. La lactosémie donnerait ainsi des informations sur l'interaction jonctions serrées – cytosquelette, qui conditionne le processus de sécrétion du lait (Stelwagen *et al.* 1994a).

L'exfoliation des CEM augmente lors d'une perturbation de l'intégrité de l'épithélium mammaire (Hervé *et al.* 2016). Selon ces auteurs, l'exfoliation ne serait pas que liée à l'apoptose cellulaire car la moitié des cellules exfoliées sont vivantes. La lactosémie pourrait aussi apporter des informations sur l'exfoliation des CEM.

Plus la lactosémie est élevée au 1^{er} jour de monotraite, plus le taux de récupération observé au retour à 2 traites par jour après une période de monotraite est faible (Guinard-Flament *et al.* 2011a). Ce résultat suggère que la lactosémie serait un indicateur précoce de l'aptitude à regagner en lait après la monotraite, lors du retour à 2 traites par jour. Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé sur un plus grand nombre d'individus (Charton 2017).

4 Facteurs de variations du taux de lactose du lait

De nombreux facteurs de variation du taux de lactose du lait ont été identifiés et revus dans la synthèse de Fayolle (2015). Dans cette partie, nous présenterons ces facteurs et discuterons les variations de lactosémie lorsque étudiés.

²⁰ Chez la chèvre.

Tableau 5 : Effet de la parité sur la composition du lait en lactose (race Holstein)

Etude	Parité	Schéma expérimental	Effectif	Stade de lactation	Alim	NEC	PL moyenne (kg/l)	Taux de lactose du lait (g/kg)	SD
Haile-Mariam et Pryce (2017) ³	1	C	97.342	T	P+	-	22,1	50,3	2,1
	2	C	59.717	T	P+	-	+ 3,7	- 0,6	2,0
	3	C	34.933	T	P+	-	+5,3	- 0,9	2,0
Miglior <i>et al.</i> (2006)	1	C	150.614	T	Ad	-	26,9	46,9	1,8
	2	C	128.359	T	Ad	-	+ 4,3	- 1,2	2,2
	3	C	91.201	T	Ad	-	+ 5,9	- 1,7	2,4
	4	C	59.456	T	Ad	-	+ 6,3	- 2	2,5
	5	C	35.233	T	Ad	-	+ 6,1	- 2,3	2,6
	6	C	18.907	T	Ad	-	+ 5,7	- 2,4	2,7
	7	C	9.907	T	Ad	-	+ 5,2	- 2,6	2,7
	8	C	4.795	T	Ad	-	+ 4,4	- 2,7	2,7
	9	C	2.081	T	Ad	-	+ 3,4	- 2,7	2,8
	≥ 10	C	1.332	T	Ad	-	+ 2,2	- 2,7	2,8
Ptak <i>et al.</i> (2012)	1	C	2.737	T	Ad		15,4	48,3	-
	2 – 6	C	5.843	T	Ad		+ 2,1	- 1,3	-

Tableau 6 : Effet du stade de lactation sur la composition du lait en lactose (race Holstein)

Etude	Stade de lactation	Schéma expérimental	Effectif	Parité	Alim	NEC	PL moyenne (kg/l)	Taux de lactose du lait (g/kg)	SD
Pape-Zambito <i>et al.</i> (2007)	1 – 140	C	47	-	Ad	-	18,7	48	2,7
	141 – 210	C	21	-	Ad	-	- 2,9	- 2,0	1,83
Pollott (2004)	1 – 47	Modèle	1	Modèle			23,7	46,7	-
	47 – Fin						+ 8,8	+ 2,2	-

La SD correspond à l'écart type de la moyenne calculée.

Les lettres allant de ^a à ^c révèlent les différences significatives entre les données ($p - value < 0,05$). Lorsque ^{NS} est noté, la différence entre toutes les valeurs, n'est pas significative. Lorsqu'il n'y a pas de lettre, l'information n'est pas disponible. Les abréviations utilisées sont les suivantes : Ad, *Ad libitum* ; Alim, type d'alimentation ; C, schéma expérimental continu ; D, début de lactation, 0 à 120 jours ; F, fin de lactation, plus de 220 jours ; HP, Haute Productrice ; LP : Faible Productrice ; M, milieu de lactation, 121 à 220 jours ; NS, différence non significative ; P, pâturage ; P+, pâturage avec complémentation ; PL : production laitière ; T, totalité de la lactation ; -, donnée non relevée.

³ 10% de la population est composée de race Jersey

4.1 Effet de la génétique

Plusieurs travaux de recherche étudiant l'effet de différentes races rapportent une différence du taux de lactose du lait variant de 0,04 à 0,13% suivant la race étudiée (Tableau 4). Il n'existe pas de données de lactosémie comparant des races différentes.

4.2 Effets individuels

4.2.1 Effet de l'âge au vêlage

Lorsque l'âge au 1^{er} vêlage augmente, le taux de lactose du lait diminue (Reksen *et al.* 2002 ; Buckley *et al.* 2003 ; Haile-Mariam et Pryce 2017). L'effet de ce facteur n'a pas été décrit sur la lactosémie.

4.2.2 Effet de la parité

Le taux de lactose du lait est supérieur chez les vaches primipares et décroît quand la parité augmente (Tableau 5). Chez les primipares il est plus stable au cours de la lactation. Selon la bibliographie, la lactosémie serait plus faible chez les primipares ce qui expliquerait les taux de lactose plus élevés chez ces animaux.

4.2.3 Effet du stade de lactation

Le taux de lactose du lait suit une courbe en cloche au cours de la lactation : il atteint une valeur maximale avant 60 jours puis diminue progressivement et modérément au cours de la lactation (Tableau 6). A l'inverse, Bjerre-Harpøth *et al.* (2012) rapportent des taux de lactose similaires entre les différents stades de lactation. A ce jour, les variations de lactosémie au cours de la lactation sont inconnues.

4.2.4 Effet de la santé

a) Etat corporel

La variation de note d'état corporel (NEC) est la résultante d'une phase de mobilisation ou de reconstitution des réserves corporelles liées à une sous-alimentation ou sur-alimentation. La diminution de la NEC observée en début de lactation est associée à un taux de lactose du lait plus faible (Sheehy *et al.* 2017). Les vaches ayant un moins bon état corporel dans les 15 jours qui précèdent le vêlage présentent un taux de lactose dans le lait plus faible et des concentrations plasmatiques diminuées en insuline et en IGF-1. La lactosémie n'a pas été décrite en parallèle des variations de NEC.

Tableau 7 : Effet du comptage cellulaire somatique sur la composition du lait en lactose

Etude	Race	Comptage cellulaire somatique	Schéma expérimental	Effectif	Parité	Stade de lactation	Alim	NEC	PL moyenne (kg/l)	Taux de lactose du lait (g/kg)	SD
Forsbäck <i>et al.</i> (2010)	Pie rouge de Suède	< 100.00	C	9	-	D	Ad	-	23,13	47,4	1,9
		+ individu à > 500.00	C	10	-	D	Ad	-	+ 0,22	- 0,3	2,0
Rezamand <i>et al.</i> (2007)	Holstein	< 50 000	C	16	1 – 4	D	Ad	3.71 ± 0.12	34,8	47,9	0,2
		> 400 000	C	14	1 – 4	D	Ad	3.71 ± 0.12	+ 2,4	- 2,0	0,2
Sarikaya <i>et al.</i> (2006)	5 Holstein, 8 Simmental et 20 Brown Swiss	< 12 000	C	6	1 – 5	T	Ad	-	23	50,0 ^a	0,2
		12 000 – 100 000	C	8	1 – 5	T	Ad	-	-	- 2,0 ^{ab}	0,6
		100 000 – 350 000	C	7	1 – 5	T	Ad	-	-	- 2,0 ^{bc}	0,3
		> 350 000	C	8	1 – 5	T	Ad	-	-	- 6,0 ^c	0,6

Tableau 8 : Effet de la saison sur la composition du lait en lactose (race Holstein)

Etude	Mois ou saison	Schéma expérimental	Effectif	Parité	Stade de lactation	Alim	NEC	PL moyenne (kg/l)	Taux de lactose du lait (g/kg)	SD
Heck <i>et al.</i> (2009)	A l'année	C	17	-	-	Ad	-	-	45,1	-
	Octobre	C	17	-	-	Ad	-	-	- 0,5 ^a	-
	Mai	C	17	-	-	Ad	-	-	+ 0,4 ^b	-
Malek dos Reis <i>et al.</i> (2013) ⁴	A l'année	C	221	2.9 ± 1.8	T	P+	-	14,0	44,8	0,1
	Été	C	221	2.9 ± 1.8	T	P+	-	-	- 0,5 ^a	-
	Hiver	C	221	2.9 ± 1.8	T	P+	-	-	+ 1,9 ^b	-

La SD correspond à l'écart type de la moyenne calculée.

Les lettres allant de ^a à ^c révèlent les différences significatives entre les données ($p - value < 0,05$). Lorsque ^{NS} est noté, la différence entre toutes les valeurs, n'est pas significative. Lorsqu'il n'y a pas de lettre, l'information n'est pas disponible.

Les abréviations utilisées sont les suivantes : Ad, *Ad libitum* ; Alim, type d'alimentation ; C, schéma expérimental continu ; D, début de lactation, 0 à 120 jours ; F, fin de lactation, plus de 220 jours ; HP, Haute Productrice ; LP : Faible Productrice ; M, milieu de lactation, 121 à 220 jours ; NS, différence non significative ; P, pâturage ; P+, pâturage avec complément ; PL : production laitière ; T, totalité de la lactation ; -, donnée non relevée.

⁴ Vaches croisées Gyr x Holstein

b) Santé mammaire

L'inflammation mammaire est associée à une diminution du taux de lactose du lait (Tableau 7) et une augmentation de la lactosémie (Stelwagen *et al.* 1995).

4.3 Effets environnementaux

4.3.1 Effet de la saison

Le taux de lactose du lait varierait légèrement entre les saisons (Tableau 8). Il serait plus faible à la fin de l'été et à l'automne. Les effets de ce facteur sur la lactosémie n'ont pas été étudiés.

4.3.2 Les conduites d'élevage : la traite et la restriction alimentaire

Comme pour la lactosémie, il s'avère que le taux de lactose du lait varie au cours de la traite et en fonction de la fréquence de traite des animaux. Le taux de lactose du lait mesuré à la traite du soir serait plus élevé que celui mesuré à la traite du matin (Tableau 9). Le taux de lactose du lait diminuerait au cours de la traite (Tableau 9). Parallèlement, la lactosémie augmenterait au cours de la traite et pourrait expliquer les taux de lactose plus faibles en fin de traite.

Concernant la fréquence de traite, de nombreuses études se sont intéressées à l'effet de la monotraite sur le taux de lactose du lait et les mécanismes sous-jacents (Pitelka 1983 ; Rennison *et al.* 1993 ; Singh *et al.* 2005 ; Delamaire et Guinard-Flament 2006 ; Bernier-Dodier *et al.* 2010 ; Littlejohn *et al.* 2010 ; Guinard-Flament *et al.* 2011a ; b ; Ben Chedly *et al.* 2013 ; Charton *et al.* 2016 ; Albaaj *et al.* 2018). La réduction de la fréquence de traite est associée à une diminution du taux de lactose du lait. La diminution observée dépend du stade de lactation (plus importantes au début de la lactation), de la parité (les primipares présentent plus de pertes), du potentiel de production. Selon la bibliographie, la lactosémie augmenterait avec la réduction de la fréquence de traite et pourrait expliquer ces taux de lactose plus faibles.

L'alimentation (taille des particules de fourrages, apport de glucides fermentescibles, complémentation en acide folique, vitamine B12 ou acide linoléique conjugué) a peu, voire pas d'effet sur le taux de lactose du lait (Fayolle 2015). Il n'existerait pas d'effet sur le taux de lactose du lait d'une alimentation au pâturage comparativement à une alimentation en bâtiment (Haile-Mariam et Pryce 2017). La restriction alimentaire entraînerait une diminution du taux de lactose dans le lait (Davis et Collier 1985 ; Dessauge *et al.* 2011) qui n'est pas toujours observée (Guinard-Flament *et al.* 2007), tout comme il n'est pas toujours observé sur la lactosémie.

Etude	Effet	Schéma expérimental	Effectif	Parité	Stade de lactation	Alim	NEC	PL moyenne (kg/l)	PL moyenne (kg/min)	Taux de lactose du lait (g/kg)	SD
Essai projet Longhealth (2018, données non publiées)	Traite du							32,1			
	Matin	-	-	-	-	-	-		-	49,4 ^a	-
	Soir	-	-	-	-	-	-		-	+ 0,6 ^b	-
Rico <i>et al.</i> (2014)	Traite du	C	8	3,3 ± 1,4	D	Ad	-	54,9 ± 6,8			
	Matin								-	50,7 ^a	-
	Soir								-	+ 0,4 ^b	-
Hervé <i>et al.</i> (2017)	Moment de la traite (min)	C	9	2 – 5	Pic	Ad	-	40,6			
	1								2,9 ^e	51,8 ^a	1,17
	2								+ 0,7 ^{ce}	+ 0,4 ^a	1,17
	3								+ 1,0 ^{cd}	- 0,2 ^a	1,17
	DT/2								+ 0,4 ^{ce}	- 1,8 ^b	1,17
	DT-2								- 1,7 ^b	- 3,4 ^c	1,17
	DT-1								- 2,4 ^{ab}	- 3,9 ^c	1,17
	DT								- 2,6 ^{ab}	- 4,6 ^d	1,17

Tableau 9 : Effet de la traite sur la composition du lait en lactose (race Holstein)

La SD correspond à l'écart type de la moyenne calculée.
 Les lettres allant de ^a à ^c révèlent les différences significatives entre les données ($p - value < 0,05$). Lorsque ^{NS} est noté, la différence entre toutes les valeurs, n'est pas significative. Lorsqu'il n'y a pas de lettre, l'information n'est pas disponible.
 Les abréviations utilisées sont les suivantes : Ad, *Ad libitum* ; Alim, type d'alimentation ; C, schéma expérimental continu ; D, début de lactation, 0 à 120 jours ; DT, durée de la traite ; F, fin de lactation, plus de 220 jours ; HP, Haute Productrice ; LP : Faible Productrice ; M, milieu de lactation, 121 à 220 jours ; NS, différence non significative ; P, pâturage ; P+, pâturage avec complémentation ; PL : production laitière ; T, totalité de la lactation ; -, donnée non relevée.

5 Conclusion

Cette partie a permis de rappeler les mécanismes de synthèse et de sécrétion du lactose du lait et de présenter les résultats obtenus sur les facteurs de variation du taux de lactose du lait et du sang. Elle montre clairement que la lactosémie a été très peu décrite et que seuls, quelques facteurs ont été étudiés (parité, inflammation mammaire, fréquence de traite). Ces facteurs ont toujours été étudiés isolément, ce qui ne permet pas de les hiérarchiser, et sans caractériser en parallèle et de façon systématique les variations du taux de lactose du lait (limitant l'interprétation de ces variations).

Le taux de lactose du lait est mesuré en routine dans les laits individuels et pourrait être intégré comme indicateur dans les outils de conseil en élevage. La qualité de cet indicateur repose sur la connaissance et la compréhension qu'on a de ses variations. La compréhension du rôle joué par la lactosémie dans la construction du taux de lactose du lait doit contribuer à une utilisation pertinente du taux de lactose du lait comme indicateur. L'objectif est de déterminer en quoi la lactosémie contribue à expliquer la variabilité du taux de lactose du lait. L'étude doit donc aider à déterminer les conditions d'usage du taux de lactose du lait dans les outils de conseil en élevage. Dans cet objectif, cette étude vise à 1) quantifier et hiérarchiser les facteurs de variation de la lactosémie en lien avec les variations observées ou non du taux de lactose dans le lait (partie statistique du rapport) et 2) estimer la quantité de lactose transféré du lait vers le sang afin de déterminer si ce transfert explique tout ou seulement une partie des variations du taux de lactose du lait (modèle mécanistique).

PARTIE II – ETUDE STATISTIQUE

Jour	Lactosémie 15h30	PL		TL		TB			TP			SCS	PV	Stade
		M	S	M	S	Jour	M	S	Jour	M	S	S	S	
J1		x	x	x	x	x			x			x	x	
J2		x	x	x	x	x			x			x		
J3		x	x											
J4		x	x											
J5		x	x											
J6	x	x	x	x	x		x	x		x	x	x	x	
J7		x	x	x	x	x			x			x	x	
J8														x

Tableau 1 : Description des jours où les mesures ont été effectuées. La traite du matin a lieu à 6h30 et celle du soir à 16h30. Les abréviations utilisées sont les suivantes : PL, production laitière ; TL, taux de lactose du lait ; TB, taux butyreux ; TP, taux protéique ; SCS, score cellulaire somatique ; PV, poids vif ; Stade, stade de lactation ; M, traite du matin ; S, traite du soir ; Jour, moyenne de la valeur de la traite du matin et du soir.

L'objectif de l'étude statistique est de déterminer les facteurs de variations de la lactosémie et d'identifier ceux en commun avec les variations du taux de lactose du lait.

1 Matériels et méthodes

1.1 Données utilisées

1.1.1 Expérimentations

Les données utilisées pour l'analyse sont issues d'expérimentations réalisées de 2009 à 2013 à la ferme expérimentale INRA de Méjusseume (48,11 ° N, 1,71 ° W, Bretagne, France). Ces expérimentations consistaient à étudier la variabilité individuelle des réponses des vaches laitières Prim'Holstein à l'omission d'une seule traite (Charton *et al.* 2016). Les données analysées proviennent de la période témoin de cet essai où les animaux étaient traités deux fois par jour, à environ 6h30 et 16h30. La traite est réalisée en salle de traite rotative, avec un compteur de lait MM25, DeLaval France (Elancourt, France). Cette période d'une semaine, codée de J1 à J7, comprenait 766 observations. La législation nationale sur la protection animale en expérimentation a été respectée (certification du Ministère de l'Agriculture n°C35-275-23).

1.1.2 Conduite d'élevage

Les vêlages sont répartis de septembre à janvier avec un âge au premier vêlage centré à 24 ± 5 mois ou 34 ± 5 mois. L'alimentation se fait :

- soit à l'auge dans la stabulation : la ration complète est alors composée, sur la base de la MS, de 65% d'ensilage de maïs, de 16% de concentré énergétique, de 10% de luzerne déshydratée, de 8% de tourteau de soja traité au formaldéhyde et de 1% de minéraux.
- soit au pâturage avec une complémentation à l'auge (4 expérimentations). Les conditions d'alimentation au pâturage variaient selon les expérimentations²¹.

1.1.3 Description des mesures, prélèvements et analyses

Le tableau 1 récapitule les jours où les mesures ont été effectuées. Le stade de lactation est déterminé au jour de l'omission de la traite (c'est-à-dire à J8).

²¹ *Expérience 1* : apports de 13 kg brut par jour d'ensilage de maïs et 2 kg par jour de concentré énergétique ; *Expérience 3* : apports de 10 kg brut par jour d'ensilage de maïs et 3 kg brut par jour de concentré énergétique en début de parcelle et de 21 kg brut par jour d'ensilage de maïs et 3 kg brut par jour de concentré énergétique en fin de parcelle ; *Expérience 5* : apports de 3 kg brut par jour de concentré énergétique, 1 kg par jour de tourteau de soja 48, 3 kg de MS d'ensilage de maïs et 200g brut de CMV « Kéomine herbe » ; *Expérience 6* : apports de 3 kg brut par jour de concentré énergétique et 1 kg de tourteau de soja 48.

Valeur témoin (mg/L)	CV de répétabilité (%)	CV de reproductibilité (%)	IC (mg/L)
10	3,1	6,8	9,0 – 11,0
35	0,9	1,5	34,2 – 35,8

Tableau 2 : Coefficient de variation (CV) de la répétabilité et la reproductibilité du dosage du lactose dans le sang. Les intervalles de confiance (IC) sont le résultat de l'addition des incertitudes de répétabilité et de reproductibilité.

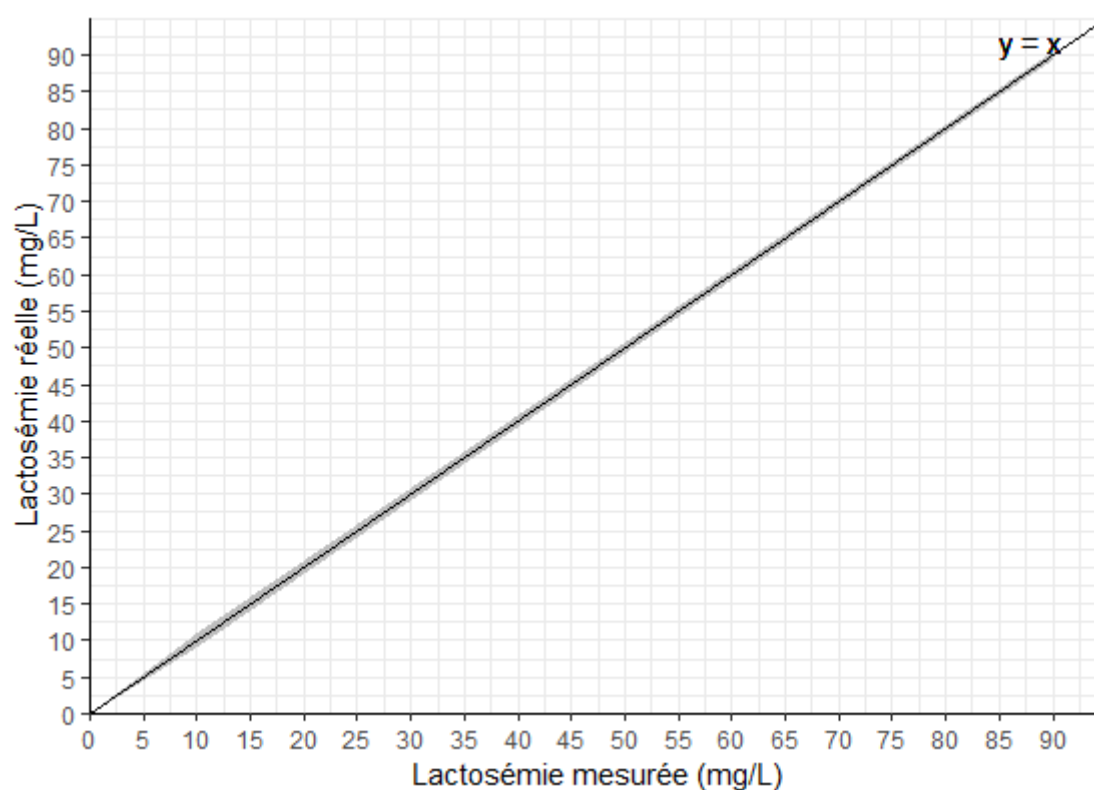


Figure 1 : Intervalle de confiance d'un dosage de lactose dans le sang. La zone grisée représente l'addition des incertitudes liées à la répétabilité et la reproductibilité du dosage.

a) Constituants du lait

Les taux butyreux, protéique, de lactose du lait et le comptage cellulaire somatique (CCS) sont déterminés à partir de prélèvements de lait réalisés systématiquement à la traite du matin et du soir pour les taux butyreux, protéique et de lactose, et alternativement à la traite du matin ou du soir pour le CCS, sur 2 à 4 jours par semaine selon les critères (2 jours/semaine pour le CCS). Ces échantillons sont analysés au laboratoire interprofessionnel situé à Châteaugiron (Bretagne, France). Les taux butyreux, protéique, de lactose du lait sont déterminés par une analyse infrarouge par spectrométrie (Milkoscan, Foss Electric, Hillerød, Denmark). Le CCS est déterminé par un compteur cellulaire Fossomatic (Foss Electric).

b) Lactosémie – précision du dosage – et variabilité liée à la prise de sang

La lactosémie a été mesurée à partir d'échantillons de sang prélevés dans la veine coccygienne, sur des tubes héparinés de 10 mL, l'avant dernier jour de l'expérimentation (à J6), 1h avant la traite du soir, soit environ moins de 9h après la traite du matin. Les échantillons ont ensuite été centrifugés à 3000 x g pendant 10 min à 4°C. Le plasma a été congelé à -20°C pendant 1 an maximum jusqu'à analyse. La concentration plasmatique en lactose a été mesurée avec une réaction enzymatique colorimétrique (kit lactose / D-galactose ; Roche R-BIOPHARM GmbH, Darmstadt, Allemagne) sur un analyseur à paramètres multiples (Konelab 20i ; KONE Instruments Corporation, Espoo, Finlande).

Pour étudier la variabilité de la lactosémie, il était important de connaître la précision du dosage du lactose dans le plasma sanguin et la variabilité liée aux prises de sang.

- le dosage du lactose sanguin réalisé à l'UMR PEGASE a été validé (validation réalisée avant mon stage). Sa répétabilité et sa reproductibilité ont été déterminées pour 2 niveaux de concentrations (10 et 35 mg/L). La répétabilité a été mesurée par le même opérateur, 5 fois d'affilées, sur un même jour. La reproductibilité a été mesurée avec le même opérateur ou un opérateur différent, 5 fois d'affilées, sur 3 jours différents. 20 valeurs ont été obtenues pour chacun des 2 niveaux de concentration (10 et 35 mg/L), montrant des coefficients de variations variant respectivement de 3,07 à 0,88% pour la répétabilité et de 6,78 à 1,53% pour la reproductibilité (Tableau 2). Ce dosage étant supposé linéaire, l'intervalle de confiance pour une mesure donnée reste réduit (< 2 mg/L) sur toute la plage de validité du dosage (Tableau 2, Figure 1). Le dosage de la lactosémie est donc précis.
- Pour caractériser la variabilité liée aux prises de sang, j'ai étudié la variabilité des valeurs de lactosémie pour des prises de sang réalisées à 3 min d'intervalle sur un jour donné et pour des prises de sang réalisées à la même heure mais à 3 jours d'intervalle. Dans le 1^{er} cas (3 min d'intervalle sur un jour donné), les prises de sang avaient eu lieu 5 et 2 min avant la traite du matin sur 9 Prim'Holstein multipares au pic de lactation (57 ± 5 j) (Hervé *et al.* 2017). Dans le 2^{ème} cas (même heure mais à 3 jours d'intervalle), deux prises de

Numéro d'expérience	Nombre d'observation	Année	Mois	Alim	Parité (rang de lactation) ¹	Stade de lactation (j) ¹
1	93	2009	Avril	P	2,33 ± 1,48	150 ± 52
2	41	2009	Décembre	Ad	1,78 ± 1,51	56 ± 26
3	125	2010	Juin	P	2,46 ± 1,50	207 ± 51
4	41	2010	Décembre	Ad	1,10 ± 0,37	76 ± 17
5	129	2011	Avril	P	2,16 ± 1,41	179 ± 45
6	92	2011	Juin	P	2,05 ± 1,42	242 ± 44
7	34	2011	Décembre	Ad	2,35 ± 1,30	48 ± 20
8	29	2012	Avril	Ad	2,41 ± 1,38	180 ± 19
9	26	2012	Décembre	Ad	1,38 ± 1,02	85 ± 14
10	30	2013	Mars	Ad	1,67 ± 1,27	173 ± 17
Total	640				2,10 ± 1,42	164 ± 72

Tableau 3 : Description des données utilisées pour l'analyse. Les abréviations utilisées sont les suivantes : Ad, *Ad libitum* ; Alim, type d'alimentation ; P, pâturage. 1 : Moyenne ± Ecart-type.

sang avaient été réalisées sur 116 Prim'Holstein x Normande en 2^{ème} lactation au début de la lactation (79 ± 16 j), à 3 jours d'écart, le matin (1h à 1h30 avant la traite du matin) et l'après-midi (5h à 6h après la traite du matin) (Guinard-Flament *et al.* 2011a ; Charton *et al.* 2018). A chaque fois, les moyennes des valeurs absolues des différences et des écart-types entre les 2 valeurs pour chaque individu ont été calculées.

La moyenne des valeurs absolues des différences entre les mesures réalisées 5 et 2 minutes avant la traite est de 0,8 mg/L et la moyenne des écart-types est de 0,6 mg/L ($n = 18$). L'acte lié à la prise de sang n'est pas un facteur de variation de la lactosémie car la variation de la lactosémie entre 2 prises de sang faites le même jour à 3 min d'intervalle est négligeable. Concernant la variabilité inter-jour, la moyenne des valeurs absolues des différences entre 3 jours est de 5,5 mg/L 1h à 1h30 avant la traite du matin et de 1,7 mg/L 5h à 6h après la traite du matin et la moyenne des écart-types est de 3,9 mg/L avant la traite et de 1,2 mg/L après la traite ($n = 232$). Il ressort donc qu'il existe une variabilité inter-jour de la lactosémie pour un même individu et que cette variabilité est plus importante dans les deux 1^{ères} heures qui précèdent la traite du matin, que 5 – 6h après chez les animaux traits à 6h30 et 18h30. Ainsi, cette variabilité inter-jour reste modérée lorsque la prise de sang est effectuée 5 – 6h après la traite du matin avec des intervalles de traite 10h – 14h.

1.2 Construction de la base de données

1.2.1 Validation et sélection des données

126 des 766 données que contenaient la base de données initiales, ont été écartés :

- Les individus ayant une production laitière à la traite du matin inférieure à 1 kg ($n = 8$) et les individus n'ayant pas de valeur de production soit à la traite du matin soit à la traite du soir ($n = 2$).
- Les individus ayant un stade de lactation supérieur à 44 semaines (soit 308 jours) ($n = 33$).
- Les individus présentant une modification de l'état de santé de leur mamelle au cours de la semaine ($n = 83$), cela afin de pouvoir analyser des données (lactosémie, production et composition du lait) cohérentes entre elles, c'est-à-dire issues d'un état sanitaire inchangé de la mamelle. Seuls les individus ayant toujours des CCS $\leq 300\,000$ cellules/mL ($n = 583$) ou toujours des CCS $> 300\,000$ cellules/mL ($n = 57$) au cours de la semaine ont été gardés.

Le tableau 3 récapitule le descriptif des expérimentations utilisées dans la construction de la base de données ($n = 640$ observations ; 279 vaches). L'âge au premier vêlage était de 24 ± 5 mois pour 485 observations et de 34 ± 5 mois pour 155 observations. L'alimentation était uniquement à l'auge pour 201 observations et en partie au pâturage pour 439 observations.

Corrélations entre la lactosémie et la donnée	Variables							
	PL	TL	QL	TB	MG	TP	MP	SCS
Moyennée	-0,150 ^{***}	-0,319 ^{***}	-0,175 ^{***}	-0,045	-0,131 ^{***}	0,054	-0,104 ^{**}	0,356 ^{***}
Traite matin	-0,170 ^{***}	-0,367 ^{***}	-0,226 ^{***}	-0,026	-0,157 ^{***}	0,072	-0,147 ^{***}	
Traite soir	-0,038	-0,348 ^{***}	-0,098 [*]	-0,042	-0,051	-0,035	-0,037	0,354 ^{***}

Tableau 4 : Pour chacune des variables de performances laitières, corrélations entre la lactosémie et les données moyennées à la semaine ou les valeurs à la traite du matin et du soir le jour de la prise de sang pour le dosage de la lactosémie. Les abréviations utilisées sont les suivantes : MG, matière grasse ; MP, matière protéique ; PL, production laitière ; QL, quantité de lactose ; SCS, score cellulaire somatique ; TB, taux butyreux ; TL, taux de lactose du lait ; TP, taux protéique. (N= 640).

* $p \leq 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Les corrélations sont calculées avec la méthode de Pearson.

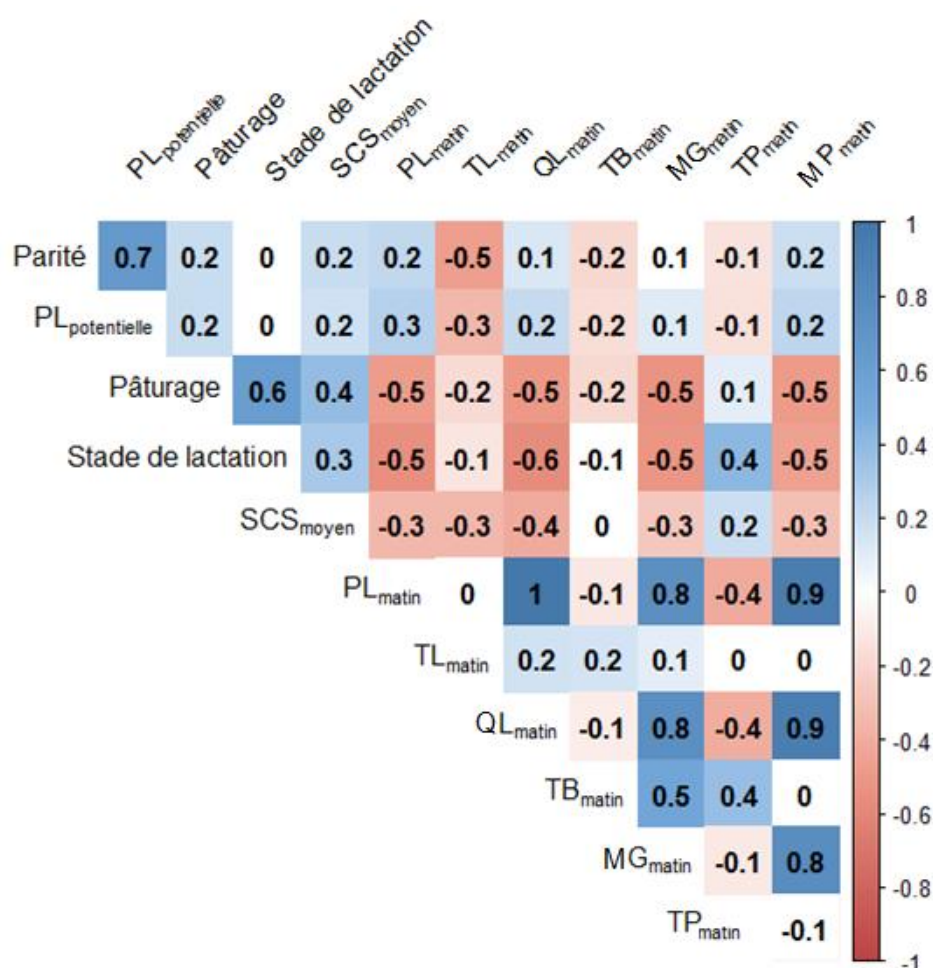


Tableau 5 : Table des corrélations des variables utilisées pour l'analyse. Les variables qualitatives (Parité et Pâturage) sont transformées en variables binaires (primi- ou multipares et sans ou avec pâturage). Le stade de lactation correspond au stade physiologique exprimé en jours. Les abréviations utilisées sont les suivantes : MG, matière grasse ; MP, matière protéique ; PL, production laitière ; QL, quantité de lactose ; SCS, score cellulaire somatique ; TB, taux butyreux ; TL, taux de lactose du lait ; TP, taux protéique. (N= 640).

Le fond est blanc pour une corrélation nulle ou non significative ($p \leq 0,05$). Les corrélations sont calculées avec la méthode de Pearson.

1.2.2 Calculs des variables

Les données journalières de production laitière, de taux de lactose, butyreux et protéique et de score cellulaire somatique (SCS) ont été calculées à partir des données issues des deux traites journalières puis moyennées sur la semaine (formules en Annexe I – Tableau 1). La formule utilisée pour le calcul du SCS (Annexe I – Tableau 1.C) permet de multiplier par 2 le CCS par unité de SCS (Rupp et Boichard 1997).

1.3 Outils statistiques utilisés

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel RStudio. Les packages utilisés sont cités en annexe I.

1.3.1 Identification des facteurs de variation de la lactosémie

Les facteurs renseignés et étudiés dans ce travail permettaient de décrire :

1. Le statut physiologique de l'animal (parité, stade de lactation, NEC, poids vif) et son niveau de production laitière potentiel (PL potentielle, INRA 2007).
2. La conduite alimentaire (présence ou non de pâturage).
3. La production et la composition du lait : production laitière, taux et quantité de lactose, taux butyreux et quantité de matières grasses, taux et quantité de matière protéique et score cellulaire somatique.

L'étude de la distribution et des paramètres de dispersion de la lactosémie dans la population a permis de décrire la variabilité de cette variable.

L'étude des corrélations des variables potentiellement explicatives (calcul du coefficient de Pearson), a permis de décrire la dépendance ou non de la lactosémie avec les variables numériques de la base de données, et de sélectionner les variables les plus pertinentes pour l'Analyse en Composante Principale (ACP). Pour les données de production laitière et de composition du lait, les variables retenues sont celles issues de la traite du matin au jour 6 de la semaine expérimentale (jour de la prise de sang pour la mesure de la lactosémie) car ces données présentaient des coefficients de corrélation avec la lactosémie supérieure comparativement aux valeurs issues de la traite du soir ou moyennées sur la semaine (Tableaux 4 et 5 – Annexe I, Tableau 2). La variable « quantité de lactose dans le lait » est écartée car très hautement et positivement corrélée à la variable « production laitière » ($r = 0,98$). L'ACP a permis de décrire la relation entre la lactosémie (mise en variable illustrative afin qu'elle ne contribue pas à la construction des axes de l'ACP) et les autres variables. La lactosémie n'étant pas liée uniquement à quelques variables spécifiques, une Classification Hiérarchique sur Composantes Principales (HCPC) a été réalisée pour décrire des groupes d'individus pouvant ou non se distinguer du point de vue de leur lactosémie. Trois groupes d'individus se distinguant sur la

lactosémie sont ressortis de l'HCPC. Pour valider et quantifier les variables explicatives issues de l'HCPC, un modèle linéaire à effets mixtes a été utilisé.

1.3.2 Quantification des facteurs de variation de la lactosémie

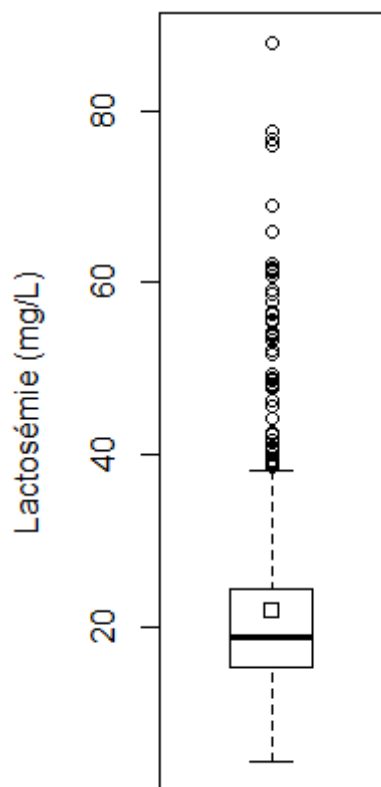
L'analyse de la structure du jeu de données montre un déséquilibre entre les modalités d'un certain nombre de facteurs (Annexe I - Tableau 3) rendant l'étude de certaines interactions non pertinentes ou impossibles (exemple : interaction stade de lactation x pâturage car les vêlages ayant lieu majoritairement à l'automne, les vaches sont en milieu ou fin de lactation lorsqu'elles sont au pâturage).

Le modèle linéaire à effets mixtes utilisé dans cette étude impliquait l'utilisation de données issues d'individus sans données manquantes pour toutes les variables explicatives sélectionnées. 27 individus ayant au moins une valeur manquante pour une variable ont été écartés de l'analyse. Les effets fixes étudiés sont : l'âge au 1^{er} vêlage, la parité, le stade de lactation, la PL potentielle, la PL matin, le TL matin, le TB matin, la MG matin, le TP matin, la MP matin, le rapport TB/TP matin au jour 6 de la semaine expérimentale, le SCS moyen de la semaine, le poids vif et la NEC. La variable « présence de pâturage » est aussi été mise en effet fixe. Les effets aléatoires sont l'individu et l'expérience (Annexe I – Figures 1 et 2). La lactosémie a été transformée en utilisant la fonction log (logarithme népérien) pour améliorer la normalité de la distribution des résidus. Le modèle final retenu est obtenu par une sélection automatique descendante ou « backward » qui ne conserve que les variables ayant un effet significatif sur la lactosémie ($p \leq 0,05$; Annexe I – Tableau 4 : modèle 2). En notant ε_i les effets aléatoires, on obtient le modèle suivant :

$$\begin{aligned} \log(\text{Lactosémie}) = & \text{Parité} + \text{Stade} + TL_{\text{matin}} (g/kg) + MG_{\text{matin}} (kg) + SCS_{\text{moyen}} + \\ & \text{Stade} : \text{Parité} + \text{Stade} : MG_{\text{matin}} (kg) + \\ & \varepsilon_{\text{Vache}} + \varepsilon_{\text{Expérience}} \end{aligned}$$

Les conditions d'application du modèle linéaire (indépendance, homoscedasticité et normalité) sont acceptées graphiquement grâce à l'étude des résidus du modèle (Annexe I – Figure 8, residuals vs. fitted et qqplot).

A partir des mêmes variables explicatives, en remplaçant le taux de lactose du lait par la lactosémie comme variable explicative, un modèle linéaire mixte des variations du taux de lactose du lait est construit par une sélection automatique descendante afin de déterminer si les variables explicatives sont identiques à celle de la lactosémie. Les conditions d'application du modèle linéaire (indépendance, homoscedasticité et normalité) sont validées graphiquement. L'analyse de la variance (Annexe I – Tableau 6) donne les variables du modèle qui ont un effet significatif sur le taux de lactose du lait.



Moyenne	21,9
Ecart-type	11,7
Coefficient de variation	0,53
Ecart moyen à la moyenne	7,9

Médiane	18,8
Minimum	4,3
Maximum	87,9
Etendue	83,6
1 ^{er} quartile	15,3
3 ^{ème} quartile	24,4
Intervalle inter-quartile	9,1
Ecart moyen à la médiane	7,3

Figure 2 : Boite à moustache de la lactosémie. Le trait épais (—) représente la médiane ; le carré (□) représente la moyenne ; les cercles (○) représentent les valeurs extrêmes. Le rectangle s'étale du 1^{er} quartile au 3^{ème} quartile et est coupé par la médiane. Les traits fins (—) sont situés à une distance de 1,5 x IQR. (N = 640).

Tableau 6 : Description de la lactosémie (mg/L). L'écart moyen à la moyenne (ou à la médiane) est la moyenne des valeurs absolues des écarts entre les valeurs et la moyenne (ou à la médiane). L'intervalle inter-quartilaire (IQR) est la différence entre le 3^{ème} et le 1^{er} quartile. (N = 640).

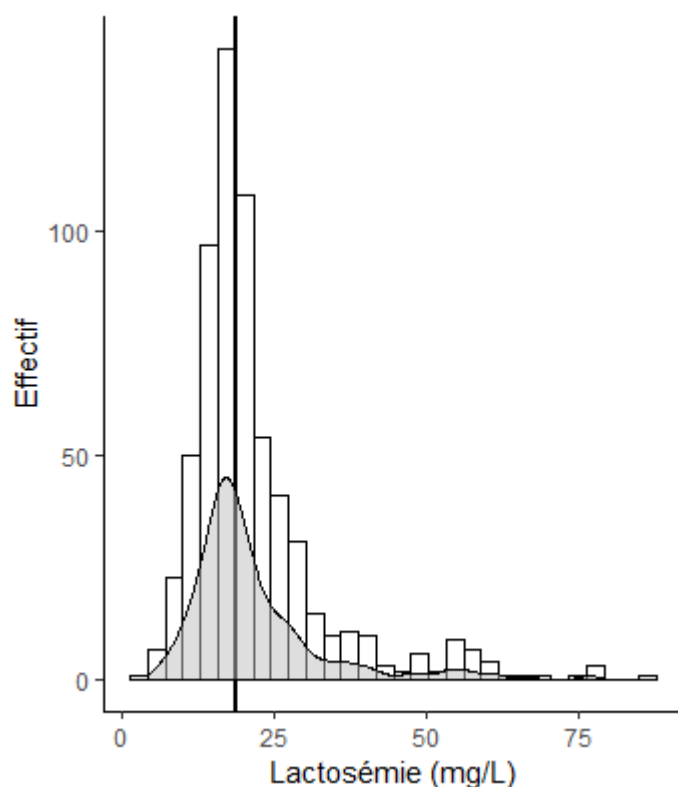


Figure 3 : Histogramme et courbe de distribution (estimation par noyau) des effectifs en fonction de la lactosémie. Le trait épais (—) représente la médiane. (N = 640).

Lactosémie	Intervalle	Moyenne	N	%
Très faible	4,3 – 8,2	7,0 ± 1,0	15	2,3
Faible	8,2 – 15,8	13,1 ± 1,9	162	25,3
Moyenne	15,8 – 24,6	19,2 ± 2,3	304	47,5
Elevée	24,6 – 47,5	31,0 ± 5,5	123	19,2
Très élevée	47,5 – 87,9	59,0 ± 9,7	36	5,6

Tableau 7 : Répartition de la lactosémie (mg/L) dans la population. N, effectif ; %, pourcentage d'individu de la population. (N=640).

2 Résultats

2.1 Analyse statistique descriptive de la lactosémie

2.1.1 Paramètres de dispersion

Le tableau 6 résume les statistiques de dispersion de la lactosémie ($n = 640$). La lactosémie maximale est 22 fois plus grande que la valeur minimale (min. = 4,3 ; max. = 87,9 mg/L). Son coefficient de variation est de 53%. La médiane (18,8 mg/L) est inférieure à la moyenne (- 3,1 mg/L). Certains individus ont une lactosémie très élevée qui augmente la valeur de la moyenne (Figures 2 et 3). Il existe des valeurs extrêmes, supérieures à la moustache supérieure ($n = 54$; 8,4% des individus). A l'inverse, les valeurs inférieures à la médiane sont peu variables. La moitié des individus ont une lactosémie variant de 15,3 à 24,4 mg/L ($\Delta = 9,1$ mg/L).

2.1.2 Paramètres de distribution

Une représentation des quantiles de la lactosémie en comparaison avec les quantiles théoriques de la loi Normale indique des écarts à la normalité, surtout en queue de distribution (Annexe I – Figure 3). Le test de Shapiro-Wilks vient confirmer ce constat ($p < 0,05$), donc la distribution de la lactosémie n'est pas normale. La transformation selon la fonction logarithme népérien réduit la dispersion (Annexe I – Figure 3). Après transformation, la variable se rapproche d'une loi Normale, mais les écarts à la normalité existent toujours en début et en queue de distribution, mais dans une moindre mesure que sans la transformation logarithme. Ces écarts à la normalité semblent tolérables, bien que le test de Shapiro-Wilks rejette l'hypothèse de normalité ($p < 0,05$) en vue de réduire les disparités.

Le tableau 7 montre que les lactosémies très faibles sont peu représentées et peu variables. Les lactosémies très élevées sont peu représentées et disparates. 47,5% des valeurs sont autour $19,2 \pm 2,3$ mg/L (comprises entre 15,8 et 24,6 mg/L).

Ainsi la variabilité observée sur les 640 observations est supérieure à celle liée à la méthode de dosage et aux prises de sang inter-jour. Il importe maintenant d'identifier les facteurs de variation associés à cette variabilité entre les données.

2.2 Identification des facteurs de variation de la lactosémie

2.2.1 Relation entre la lactosémie et les variables sélectionnées

Les conditions d'application de l'ACP ont été vérifiées (Annexe I – Figure 4). Les deux 1^{ères} dimensions expliquent la majorité de la variabilité (56,1%) (Figure 4). Les variables qui contribuent à l'axe 1 (34,3%) sont la PL, les MG et la MP et pour l'axe 2 (21,8%), la parité, la PL potentielle et le TL (Annexe I – Figure 6). L'axe 3 (13,8%) est expliqué par le TB et le TP et l'axe 4 (7,7%) par le stade de lactation. On retrouve les

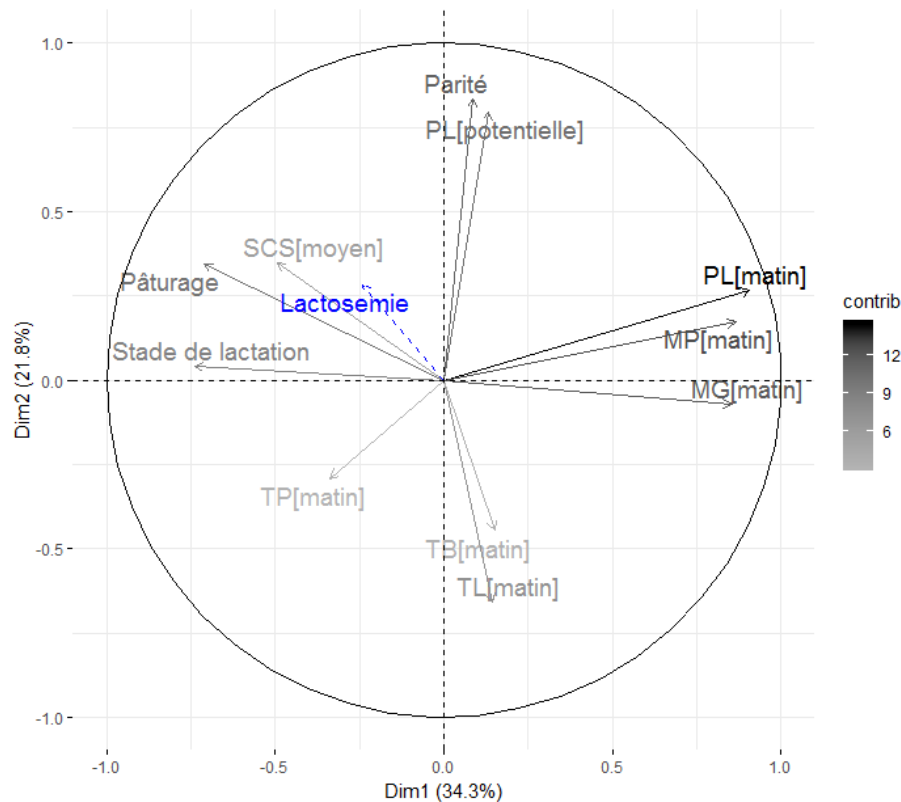


Figure 4 : Cercle de corrélation des variables utilisées pour l'analyse. La *contrib* est la contribution de la variable à l'axe. Les variables qualitatives (Parité et Pâturage) sont transformées en variables binaires (primi- ou multipares et sans ou avec pâturage). Le stade de lactation correspond au stade physiologique exprimé en jours. La lactosémie est représentée en pointillé, c'est une variable illustrative dans l'ACP. Les abréviations utilisées sont les suivantes : MG, matière grasse ; MP, matière protéique ; PL, production laitière ; QL, quantité de lactose ; SCS, score cellulaire somatique ; TB, taux butyreux ; TL, taux de lactose du lait ; TP, taux protéique. (N= 640).

Variable	Groupe								
	1			2			3		
	N = 345			N = 142			N = 153		
	Moy	ET	Méd	Moy	ET	Méd	Moy	ET	Méd
Lactosémie (mg/L)	24,3 ^a	13,3	19,8 ^a	16,5 ^b	5,9	16,9 ^b	21,4 ^c	9,9	19,2 ^c
Parité	1,5 ^a	0,5		1,0 ^b	0,2		2,0 ^c	0,1	
Stade (j)	208 ^a	50	215 ^a	104 ^b	54	88 ^b	119 ^c	61	106 ^c
Pâturage (% d'individus)		98			9			57	
<i>PL</i> _{potentielle} (kg)	34,6 ^a	6,2	34,8 ^a	30,0 ^b	4,1	29,8 ^b	40,0 ^c	5,1	41,0 ^c
<i>PL</i> _{matin} (kg)	14,5 ^a	2,6	14,7 ^a	18,4 ^b	2,2	18,4 ^b	22,1 ^c	3,3	21,3 ^c
<i>TL</i> _{matin} (g/kg)	47,9 ^a	2,1	48,1 ^a	49,8 ^b	1,4	49,9 ^b	47,4 ^c	1,7	47,5 ^c
<i>TB</i> _{matin} (g/kg)	31,7 ^a	5,6	31,1 ^a	34,8 ^b	5,8	35,5 ^b	30,9 ^c	5,8	30,5 ^c
<i>MG</i> _{matin} (g)	457,5 ^a	96,4	465,1 ^a	639,6 ^b	122,8	640,3 ^b	680,1 ^c	161,4	651,2 ^c
<i>TP</i> _{matin} (g/kg)	30,4 ^a	2,5	30,3 ^a	29,7 ^b	2,1	29,6 ^b	28,6 ^c	2,4	28,6 ^c
<i>MP</i> _{matin} (g)	438,4 ^a	76,9	441,2 ^a	546,5 ^b	63,3	549,6 ^b	628,4 ^c	90,7	613,6 ^c
<i>Cellules</i> _{moyen} (milliers/mL)	240,8 ^a	561,1	105,0 ^a	87,1 ^b	290,8	34,3 ^b	118,9 ^c	249,6	57,0 ^c

Tableau 8 : Description chiffrée de la lactosémie et des variables choisies pour l'analyse suivant les groupes obtenus par HCPC. La parité vaut 1 pour les primipares et 2 pour les multipares. ET, écart-type ; Moy, moyenne ; Méd, médiane. (N= 640). *a, b* et *c* représente la p-value avec un seuil de $p < 0,001$. La moyenne et la médiane sont testées par un test de Kruskal-Wallis.

corrélations déjà observées (Tableau 5) entre parité et PL potentielle (positive) ; pâturage et stade (positive) ; PL et MG et MP (positive) du tableau 5. On observe l'indépendance des variables entre : PL et TL ; parité et MG ; TL et MP ; TB et MP comme dans le tableau 5. La lactosémie est mal projetée sur les axes 1 et 2 mais semble corrélée au SCS. La projection de la lactosémie sur les autres axes n'est pas meilleure. L'ACP ne permet pas d'identifier des variables spécifiques qui décrivent la lactosémie.

L'HCPC permet d'obtenir 3 groupes d'individus distincts quant aux variables figurant dans l'ACP présentée précédemment. L'analyse de la variance (ANOVA) permet de mettre en évidence une différence significative entre ces 3 groupes pour la lactosémie ($p < 0,001$; ANOVA type 3 – test Fisher). La lactosémie est plus élevée et plus hétérogène dans les groupes 1 ($24,3 \pm 13,3$ mg/L) et 3 ($21,4 \pm 9,9$ mg/L) et plus faible et homogène dans le groupe 2 ($16,5 \pm 5,9$ mg/L) (Tableau 8 et Annexe I – Figure 7).

Le groupe 2 s'oppose au groupe 1 sur la PL, MP et MG (élevées pour 2 et faibles pour 1), le stade de lactation (faible pour 2 et élevé pour 1), le type d'alimentation (non pâturage pour 2 et pâturage pour 1) (Figure 5). Le groupe 2 s'oppose au groupe 3 sur la parité (primipares pour 2 et multipares pour 3), la PL potentielle (faible pour 2 et élevée pour 3), le TL (élevé pour 2 et faible pour 3). Les groupes 1 et 3 ont peu de points communs : le groupe 1 est plutôt constitué de primi- et multipares, en milieu ou fin de lactation, qui produisent peu et le groupe 3 est constitué plutôt de multipares, en début ou milieu de lactation, qui produisent plus. Le tableau 8 confirme ces observations et oppose le groupe 2 avec les groupes 1 et 3 sur les TL et TB (élevés pour 2 et faibles pour 1 et 3) et le SCS (faible pour 2 et élevé pour 1 et 3).

Ainsi, la lactosémie ne semble pas être influencée par la parité, le stade, la PL, le TP, les MG et MP. La lactosémie semble être supérieure avec le pâturage et/ou l'augmentation de la PL potentielle et/ou l'augmentation du SCS et/ou la diminution du TL et/ou du TB.

2.3 Quantification des facteurs de variation de la lactosémie

L'analyse de la variance précise les variables du modèle qui ont un effet significatif sur la lactosémie : la parité, le stade, le TL, la MG et le SCS (Tableau 9 et Annexe I – Tableau 5).

2.3.1 Potentiel de prédiction du modèle

Ce modèle a été construit à des fins explicatives et non prédictives, d'où la volonté d'obtenir un modèle parcimonieux n'incluant que des variables significatives quant à la lactosémie. Le coefficient de détermination ($R^2 = 0,65$; Annexe I – Tableau 3) intègre les effets fixes et aléatoires. La base de données permet d'analyser le potentiel de prédiction de la lactosémie du modèle ($n = 613$). La moyenne et la



Figure 5 : Cercle de corrélation des variables et des individus suivant leur groupe obtenu par HCPC. La *contrib* est la contribution de la variable à l'axe. Les variables qualitatives (Parité et Pâturage) sont transformées en variables binaires (primi- ou multipares et sans ou avec pâturage). Le stade de lactation correspond au stade physiologique exprimé en jours. La lactosémie est représentée en pointillé, c'est une variable illustrative dans l'ACP. Les abréviations utilisées sont les suivantes : MG, matière grasse ; MP, matière protéique ; PL, production laitière ; QL, quantité de lactose ; SCS, score cellulaire somatique ; TB, taux butyreux ; TL, taux de lactose du lait ; TP, taux protéique. (N= 640).

médiane de la valeur absolue de la différence entre la valeur prédite et la valeur réelle sont de $4,3 \pm 6,0$ mg/L et 2,4 mg/L. La moitié des valeurs prédites ont un écart avec la valeur réelle allant de -2,7 à +2,2 mg/L. La corrélation entre la valeur prédite et la valeur réelle est de 0,80 ($R^2 = 0,64$). Cette corrélation diminue à 0,50 en ne considérant que les effets fixes ($R^2 = 0,25$). La RMSE (root-mean-square error) est de 7,4 mg/L. La qualité de la prédiction dépend du niveau de la lactosémie (Annexe I – Figure 9). La valeur prédite des lactosémies très faibles est légèrement élevée et la valeur prédite des lactosémies très élevées est très largement sous-estimée.

Sur les 766 observations utilisables, 83 individus avaient été écartés de l'analyse car le statut sanitaire de leur mamelle évoluait au cours de la semaine. Ce modèle est testé sur ces 83 individus, ne restant pas sains ($\leq 300\,000$ cellules/mL) ou infectés ($> 300\,000$ cellules/mL) sur la semaine. 2 individus sont retirés de l'analyse en raison de données manquantes. La moyenne et la médiane de la valeur absolue de la différence entre la valeur prédite et la valeur réelle sont de $5,5 \pm 6,9$ mg/L et 2,8 mg/L. La moitié des valeurs prédites ont un écart avec la valeur réelle allant de -2,6 à +3,6 mg/L. La corrélation entre la valeur prédite et la valeur réelle est de 0,68 (*versus* 0,80 précédemment) et la RMSE (root-mean-square error) est de 8,8 mg/L (*versus* 7,4 mg/L précédemment).

2.3.2 Le comptage cellulaire somatique

Le SCS et donc le CCS est le facteur qui contribue le plus à la variation de la lactosémie. Pour une mamelle saine (50 cellules/mL, valeur tendant vers zéro), la lactosémie est égale à $18,6 \pm 1,8$ mg/L. Quels que soient la parité et le stade de lactation, l'augmentation d'une unité du SCS (équivalent à doubler le CCS) augmente la lactosémie de $1,5 \pm 0,2$ mg/L ($p \leq 0,05$; Tableau 9).

2.3.3 Le taux de lactose du lait

Quels que soient la parité et le stade de lactation, l'augmentation d'une unité du taux de lactose du lait (g/kg) diminue la lactosémie de $-0,8 \pm 0,2$ mg/L ($p \leq 0,05$; Tableau 9).

2.3.4 La parité en interaction avec le stade de lactation

Pour les primipares, la lactosémie n'est pas influencée par le stade de lactation ($p > 0,05$; Tableau 9). Elle est égale en moyenne à $18,6 \pm 1,4$ mg/L. Pour les multipares, la lactosémie est significativement plus élevée en milieu et fin de la lactation par rapport au début de lactation ($+5,1 \pm 1,1$ mg/L en moyenne ; $p \leq 0,05$).

Les primipares et multipares présentent des lactosémies comparables en début et milieu de lactation. En fin de lactation, les primipares ont une lactosémie significativement plus faible que les multipares ($-5,1 \pm 1,7$ mg/L ; $p \leq 0,05$).

Tableau 9 : Résultat du modèle linéaire à effets mixtes sur la lactosémie (mg/L). (N = 613).

Effet	R^2	Stade de lactation					
		Début		Milieu		Fin	
		Valeur ¹	Ordonnée ²	Valeur ¹	Ordonnée ²	Valeur ¹	Ordonnée ²
SCS_{moyen}	0,433	1,5 (0,2)*	19,1 (1,8)	1,5 (0,2)*	19,1 (1,8)	1,5 (0,2)*	19,1 (1,8)
TL_{matin} (g/kg)	0,188	-0,8 (0,2)*	134,9 (51,4)	-0,8 (0,2)*	134,9 (51,4)	-0,8 (0,2)*	134,9 (51,4)
$Primipare$	0,163	17,4 ^{ab} (1,6)		20,1 ^{abc} (1,8)		18,4 ^a (1,7)	
$Multipare$		17,6 ^a (1,5)		21,9 ^{bc} (1,9)		23,6 ^c (2,2)	
$Stade$	0,147						
MG_{matin} (kg)	0,069	6,0 ^a (2,5)*	19,1 (2,4)	-2,6 ^{ab} (3,5)	29,6 (3,7)	-8,0 ^b (5,3)	33,9 (5,1)

¹ : Les pentes pour SCS_{moyen} , TL_{matin} et MG_{matin} et les moyennes pour *Parité* sont sous la forme pente ou moyenne (erreur-standard). Les pentes et les moyennes sont issues du modèle, ajustées par la méthode de Tukey. Les pentes sont ajustées sur la parité et le stade.

² : L'ordonnée est l'ordonnée à l'origine issue du modèle, ajustées par la méthode de Tukey sur la parité et le stade.

^{a, b et c} représente la p-value avec un seuil de $p \leq 0,05$.

* représente les pentes différentes de 0 avec un seuil de $p \leq 0,05$.

Début de lactation [0 ; 120] (N = 198) ; Milieu de lactation [121 ; 220] (N = 270) ; Fin de lactation [221 ; 305] (N = 145). Parité : primipares (N = 288) ; multipares (N = 325). Les abréviations utilisées sont les suivantes : MG, matière grasse ; SCS, score cellulaire somatique ; TL, taux de lactose du lait ; R^2 , coefficient de détermination partiel.

Tableau 10 : Résultat du modèle linéaire à effets mixtes sur le taux de lactose du lait (g/kg). (N = 613). Seuls les effets significatifs en commun avec les résultats obtenus sur la lactosémie sont inscrits.

Effet		Stade de lactation					
		Début		Milieu		Fin	
		Valeur ¹	Ordonnée ²	Valeur ¹	Ordonnée ²	Valeur ¹	Ordonnée ²
SCS_{moyen}	P	-0,2 ^a (0,1)*	50,0 (0,8)	-0,2 ^a (0,1)*	50,0 (0,8)	-0,2 ^a (0,1)*	50,0 (0,8)
	M	-0,4 ^b (0,1)*	47,3 (0,5)	-0,4 ^b (0,1)*	47,3 (0,5)	-0,4 ^b (0,1)*	47,3 (0,5)
<i>Lactosémie</i> (mg/L)		-0,04 (0,01)*	49,1 (0,5)	-0,04 (0,01)*	49,1 (0,5)	-0,04 (0,01)*	49,1 (0,5)
<i>Parité</i>	P	49,4 ^b (0,2)		48,9 ^b (0,2)		49,1 ^b (0,3)	
	M	47,7 ^a (0,3)		47,7 ^a (0,2)		47,1 ^a (0,3)	
MG_{matin} (kg)	P	2,5 ^{ab} (7,3)	46,8 (4,2)	5,2 ^{ab} (11,1)	44,8 (6,4)	20,0 ^b (11,4)	36,5 (6,5)
	M	10,1 ^b (3,9)*	40,4 (2,2)	2,4 ^{ab} (3,8)	44,9 (2,2)	-21,6 ^a (7,6)*	58,0 (4,3)

¹ : Les pentes pour SCS_{moyen} , *Lactosémie* et MG_{matin} et les moyennes pour *Parité* sont sous la forme pente ou moyenne (erreur-standard). Les pentes et les moyennes sont issues du modèle, ajustées par la méthode de Tukey. Les pentes sont ajustées sur la parité et le stade.

² : L'ordonnée est l'ordonnée à l'origine issue du modèle, ajustées par la méthode de Tukey sur la parité et le stade.

^{a, b et c} représente la p-value avec un seuil de $p \leq 0,05$.

* représente les pentes différentes de 0 avec un seuil de $p \leq 0,05$.

Début de lactation [0 ; 120] (N = 198) ; Milieu de lactation [121 ; 220] (N = 270) ; Fin de lactation [221 ; 305] (N = 145). Parité : primipares (N = 288) ; multipares (N = 325). Les abréviations utilisées sont les suivantes : MG, matière grasse ; SCS, score cellulaire somatique ; TL, taux de lactose du lait ; R^2 , coefficient de détermination partiel.

2.3.5 La matière grasse du lait

Quelle que soit la parité, l'effet de la matière grasse du lait n'est observé qu'en début de lactation. Il n'est pas différent de zéro en milieu et fin de lactation ($p > 0,05$). En début de lactation, la lactosémie augmente de $0,6 \pm 0,3$ mg/L/100 g de matière grasse dans le lait ($p \leq 0,05$; Tableau 9).

2.4 Comparaison avec les variations du taux de lactose du lait

Les variables significatives communes au modèle de la lactosémie sont la parité, le stade de lactation, la lactosémie, la quantité de MG et le SCS (Tableau 10). Les variables non significatives pour le modèle de la lactosémie mais significatives pour le modèle du taux de lactose du lait sont la PL et le TB (Annexe I – Tableau 6).

- Lorsque le SCS augmente, le taux de lactose du lait diminue et la lactosémie augmente (rapport des pentes : 11 ± 9 , Tableaux 9 et 10 ; Annexe I – Figure 10). Le lactose est transféré du lait vers le sang.
- Lorsque la lactosémie augmente d'1 mg/L, le taux de lactose diminue de $-0,04 \pm 0,01$ g/kg et lorsque le taux de lactose augmente d'1 g/kg, la lactosémie diminue de $-0,8 \pm 0,2$ mg/L (Tableaux 9 et 10 ; Annexe I – Figure 11). Si la lactosémie passe de 10 mg/L à 80 mg/L, le taux de lactose du lait chute de $48,7 \pm 0,5$ g/kg à $46,2 \pm 0,6$ g/kg (Annexe I – Figure 14).
- Les primipares ont un taux de lactose du lait plus élevé que les multipares quel que soit le stade de lactation ($+1,6 \pm 0,3$ g/kg ; $p \leq 0,05$; Tableau 10 et Annexe I – Figure 13). Pour les primipares et multipares, le taux de lactose du lait n'est pas influencée par le stade de lactation ($p > 0,05$), tout comme la lactosémie pour les primipares. Il est égale en moyenne à $49,1 \pm 0,3$ g/kg pour les primipares et $47,5 \pm 0,3$ g/kg pour les multipares.
- Pour les multipares en début de lactation, lorsque la quantité de matière grasse du lait augmente, le taux de lactose du lait et la lactosémie augmentent (rapport des pentes : $0,8 \pm 0,8$, Tableaux 9 et 10). L'effet de la quantité de matière grasse du lait sur le taux de lactose du lait n'est pas significatif pour les autres stades de lactation et parités (Annexe I – Figure 12).

3 Discussion

La base de données utilisée dans cette étude comprenait un nombre conséquent d'individus statistiques (640 pour 279 vaches) mais déséquilibré et avec des effets confondus (exemple du stade de lactation et du pâturage) limitant l'étude des interactions entre certains facteurs et ne permettant pas de conclure sur l'effet propre de certains facteurs (pâturage, PL potentielle, SCS, TL, TB). Néanmoins, il permet de montrer que la parité, le stade de lactation, le taux de lactose du lait, la matière grasse du lait mesurée à la traite précédente et le SCS seraient des facteurs de variation de lactosémie mesurée au moins 9h après la traite du matin chez des vaches laitières Prim'Holstein traitées deux fois par jour à un intervalle 10h – 14h.

Les résultats obtenus montrent l'existence d'une variabilité individuelle de la lactosémie 1h avant la traite du soir qui ne s'explique pas seulement par les biais liés au dosage du lactose et aux prises de sang. La variabilité de la lactosémie n'est pas négligeable (CV = 53%) mais reste modérée comparativement aux valeurs de lactosémie observées 1h avant la traite du matin (CV = 57% ; Guinard-Flament *et al.* 2011 ; Charton *et al.* 2018).

Nous avons la possibilité dans ce travail d'utiliser les données de production et de composition du lait issues de la traite du matin ou du soir au jour 6 des prises de sang ou des données moyennées. L'étude des corrélations 2 à 2 montre que ce sont les données issues de la traite du matin au jour de prise de sang pour la lactosémie qui sont les mieux corrélées à cette dernière (même si la différence de corrélation est faible). Cette observation suggère que la lactosémie mesurée à un instant *t* dépendrait des événements qui ont précédé la prise de sang et notamment de la traite précédente. Hervé *et al.* (2017) ont montré une fuite de lactose vers le sang au moment de la traite avec des valeurs de taux de lactose dans le lait résiduel inférieur, conformément aux résultats d'Albaaj (2010). Selon Hervé *et al.* (2017), la libération de cortisol au moment de la traite contribuerait à la fermeture des jonctions serrées après la traite. Une décharge plus ou moins importante de cortisol au moment de la traite pourrait expliquer des valeurs basales de lactosémie plus ou moins importantes dans les heures qui suivent.

Conformément aux résultats de la littérature, l'inflammation mammaire est associée à une augmentation de la lactosémie et à une diminution du taux de lactose du lait. Ce facteur est celui qui contribue le plus à expliquer la variabilité de la lactosémie. L'augmentation d'une unité du score cellulaire somatique (qui double le comptage cellulaire somatique) augmente la lactosémie de $1,5 \pm 0,2$ mg/L et diminue le taux de lactose du lait de $0,2 \pm 0,1$ à $0,4 \pm 0,1$ g/kg. Selon certains auteurs (Stelwagen *et al.* 1995 ; Kobayashi *et al.* 2013), le profil des claudines au niveau des jonctions serrées des CEM serait modifié, provoquant leur rupture et le passage du lactose du lait vers le sang. Les CEM seraient aussi exposées à des substances inflammatoires (les cytokines TNF- α , IL-1 β et IL-6) qui réguleraient négativement la synthèse de lactose et provoqueraient une baisse du volume de lait produit (Kobayashi *et al.* 2016). Les données ne permettent pas de confirmer cet effet.

Dans cette étude, les vaches primipares et multipares présentent des lactosémies comparables suivant le stade de lactation, hormis les primipares en fin de lactation ($-5,1 \pm 1,7$ mg/L). A l'inverse pour le taux de lactose du lait, celui-ci variait selon la parité avec les vaches primipares qui présentaient des taux supérieurs aux vaches multipares ($+1,6 \pm 0,3$ g/kg). Les taux de lactose du sang et du lait n'ont pas varié au cours de la lactation, hormis pour la lactosémie (plus élevée en milieu et fin de lactation pour les multipares ; $+5,1 \pm 1,1$ mg/L).

Aucune donnée de lactosémie en fonction du stade de lactation n'a été publiée. Selon la bibliographie, le taux de lactose du lait suit une courbe en cloche au cours de la lactation. A contrario, Bjerre-Harpøth *et al.* (2012) et nos résultats montrent des

taux de lactose similaires entre les différents stades de lactation. Dans notre étude, ce résultat est sans doute à mettre en lien avec le jeu de données utilisées où le taux de lactose du lait n'a pas été mesuré tout au long de la lactation sur l'ensemble des animaux.

Selon certains auteurs (Wheelock et Rook 1966 ; Kuhn et Linzell 1970), l'élimination du lactose serait plus lente chez les animaux plus âgés expliquant des teneurs plus élevées de lactose dans le sang. L'étude conjointe de la lactosémie et du taux de lactose invaliderait cette hypothèse. La perméabilité de l'épithélium mammaire resterait constante chez les primipares au cours de la lactation. Les multipares auraient une perméabilité de l'épithélium mammaire similaire aux primipares en début de lactation puis elle augmenterait au cours de la lactation. L'augmentation du transfert du lactose du lait vers le sang au cours de la lactation pourrait être compensée par une baisse de la production laitière en fin de lactation maintenant le taux de lactose du lait constant.

L'augmentation de la quantité de matières grasses dans le lait à la traite précédente est associée à un accroissement proportionnel de la lactosémie et du taux de lactose dans le lait en début de lactation chez les multipares. Ce résultat est original. Il est observé lorsque l'épithélium mammaire est le plus étanche. Une première explication serait que la présence plus grande de matières grasses au niveau des alvéoles mammaires provoquerait une distension plus grande de ces alvéoles et induirait des fuites de lactose du lait vers le sang. Mais cette hypothèse n'est pas corroborée par les variations du taux de lactose du lait qui à l'inverse de diminuer, augmente lorsque la quantité de matières grasses augmente. Une 2^{ème} explication serait que l'augmentation des matières grasses dans le lait serait associée à une augmentation de la sécrétion du lactose dans le lait, qui augmenterait les fuites de lactose du lait vers le sang au niveau des alvéoles. L'augmentation de la sécrétion de lactose dans le lait serait suffisamment élevée pour compenser les pertes du lactose du lait vers le sang et ne pas abaisser le taux de lactose du lait. Le relâchement de l'épithélium mammaire après 120 jours de lactation expliquerait que cet effet n'est observé qu'en début de lactation.

La qualité de la prédiction du présent modèle dépend du niveau de la lactosémie. La valeur prédite des lactosémies très élevées est très largement sous-estimée (écart de $-21,1 \pm 10,8$ mg/L). C'est vrai pour toutes les valeurs élevées de lactosémies ($n = 36$). A cela 3 explications possibles :

- 1) Il n'y a pas assez de valeurs pour que le modèle les prédise correctement.
- 2) L'induction d'une ouverture des jonctions serrées plus grande par les concentrations élevées de lactose sanguin, mécanisme proposé par Ben Chedly *et al.* (2010)²² entraînant l'apoptose des CEM.
- 3) La filtration glomérulaire du lactose au niveau des reins qui serait saturée aux concentrations élevées de lactosémie.

²² Chez la chèvre.

Le taux de lactose du lait diminue de $-0,4 \pm 0,1$ g/kg pour chaque unité de lactosémie supplémentaire ($+10$ mg/L). En cas d'inflammation mammaire, la lactosémie augmente de $1,5 \pm 0,2$ mg/L/SCS ce qui provoquerait une diminution de $-0,06 \pm 0,01$ g/kg/SCS du taux de lactose du lait ($1,5 \times -0,4 / 10 = -0,06$). Le modèle prédit une diminution du taux de lactose du lait de $-0,2$ à $-0,4 \pm 0,1$ g/kg/SCS. Dans cette situation, la variation de lactosémie n'explique en moyenne que $22,5 \pm 10,6\%$ de la chute du taux de lactose du lait ($-0,06 \times 100 / -0,2 = 15\%$ et $-0,06 \times 100 / -0,4 = 30\%$). En fin de lactation, la lactosémie des vaches multipares est supérieure à celle des primipares ($+5,1 \pm 1,7$ mg/L) et le taux de lactose du lait, inférieur de $-2,0 \pm 0,3$ g/kg. La variation de lactosémie n'explique que $10,2 \pm 5,7\%$ de la chute du taux de lactose du lait des vaches multipares en fin de lactation ($5,1 \times -0,4 / 10 = -0,204$ et $-0,204 \times 100 / -2,0 = 10,2\%$).

Cette partie permet de faire le bilan des facteurs de variation communs à la lactosémie et au taux de lactose du lait et donne l'amplitude conjointe de ces variations (Figure 6 et 7). L'objectif est maintenant d'estimer la quantité de lactose transférée du lait vers le sang afin de déterminer si ce transfert explique tout ou partie des variations du taux de lactose dans le lait.

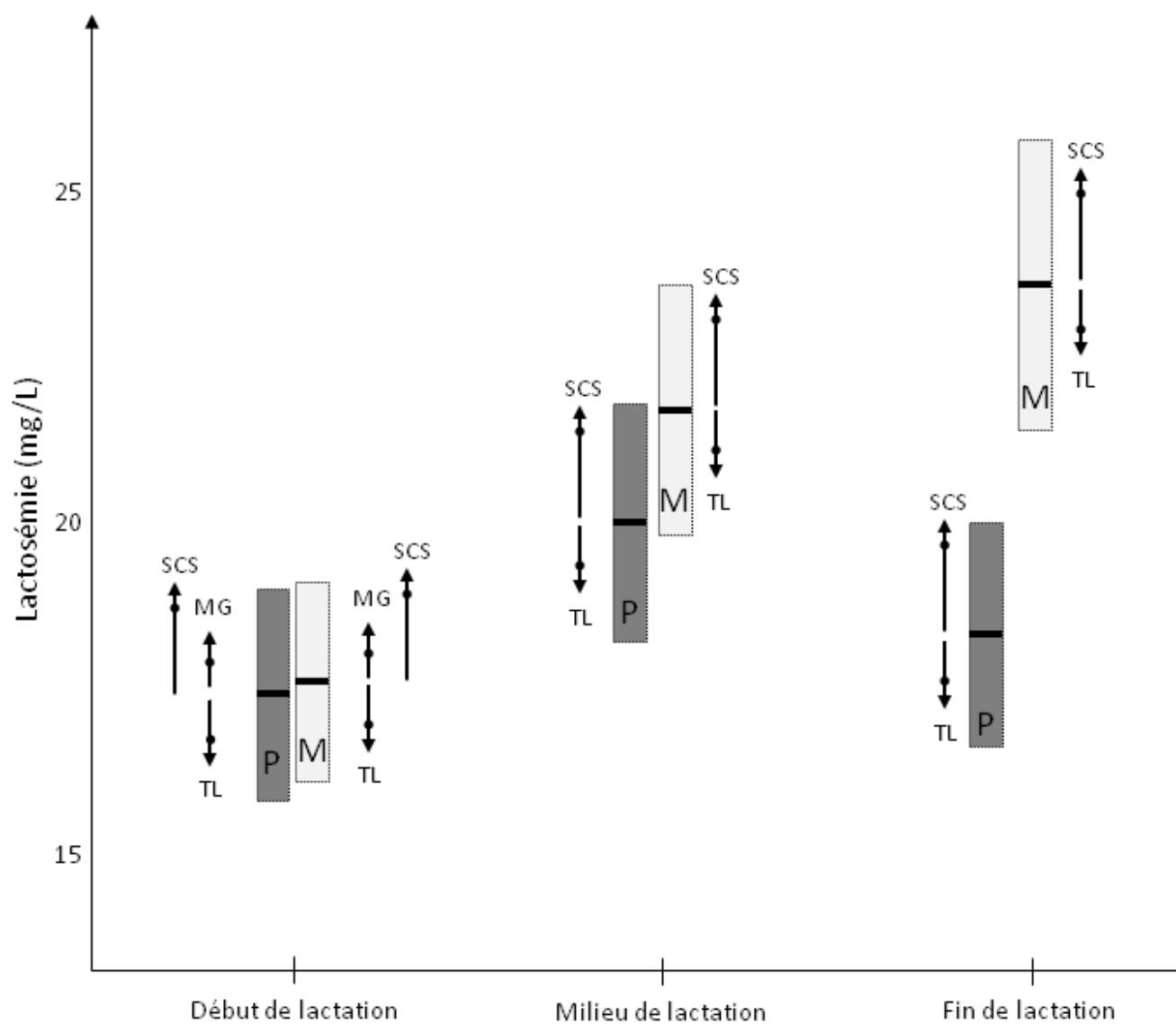


Figure 6 : Comparaison des effets de la parité (P : primipare, M : multipare) sous la forme moyenne (—) \pm erreur-standard (boîte), de la variation d'une unité du score cellulaire somatique (SCS, équivalent à doubler le comptage cellulaire somatique, CCS), du taux de lactose du lait (TL, g/kg) et de 100 g de matière grasse (MG, 100g) sur la lactosémie (mg/L). Les flèches sont sous la forme moyenne - erreur-standard (\bullet) et moyenne + erreur-standard (\blacktriangle).

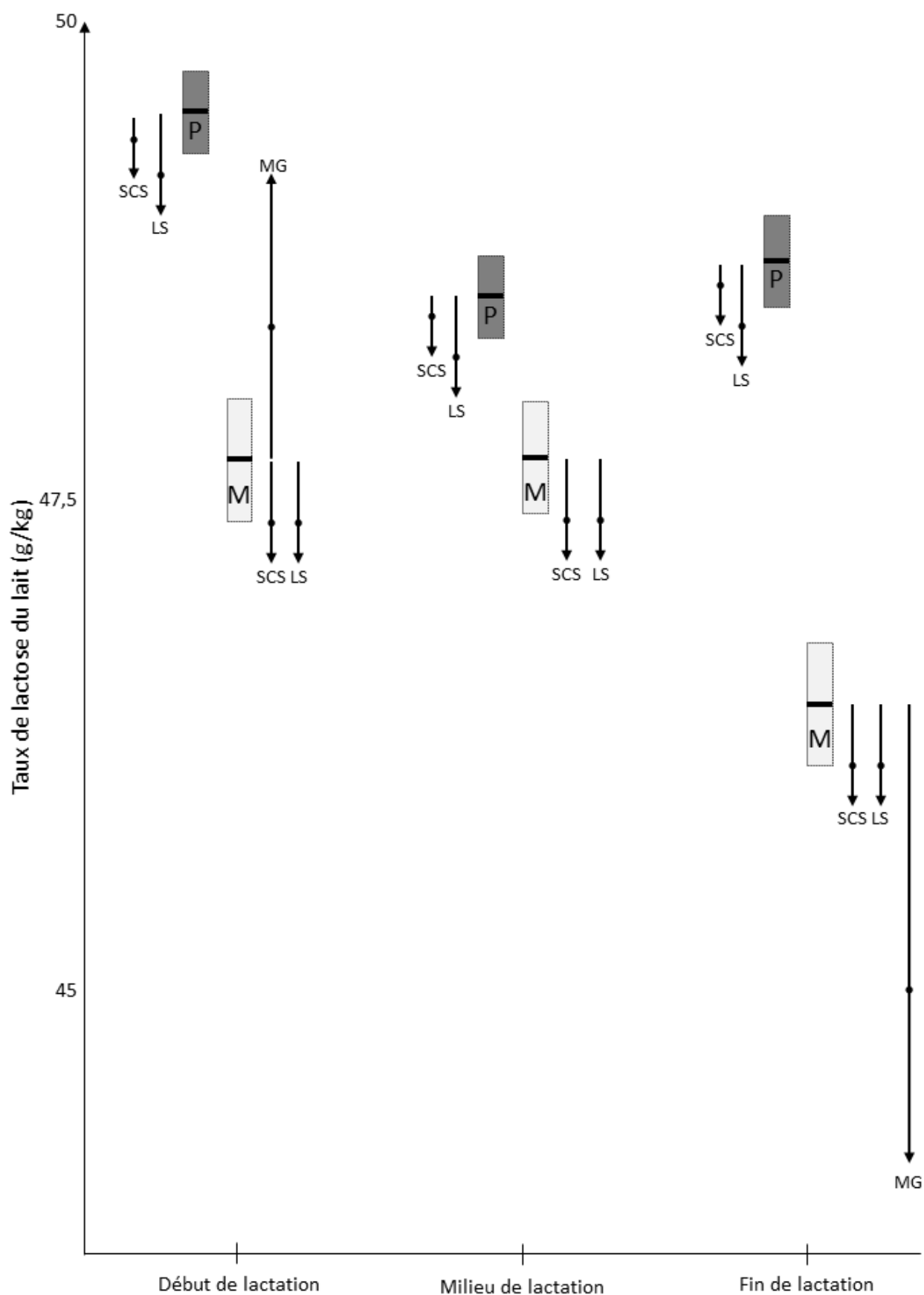


Figure 7 : Comparaison des effets de la parité (P : primipare, M : multipare) sous la forme moyenne (—) \pm erreur-standard (boite), de la variation d'une unité du score cellulaire somatique (SCS, équivalent à doubler le comptage cellulaire somatique, CCS), de 10 mg/L de lactosémie (LS, 10 mg/L) et de 100 g de matière grasse (MG, 100g) sur le taux de lactose du lait (g/kg). Les flèches sont sous la forme moyenne - erreur-standard (●) et moyenne + erreur-standard (▲).

PARTIE III – MODELISATION MECANISTE

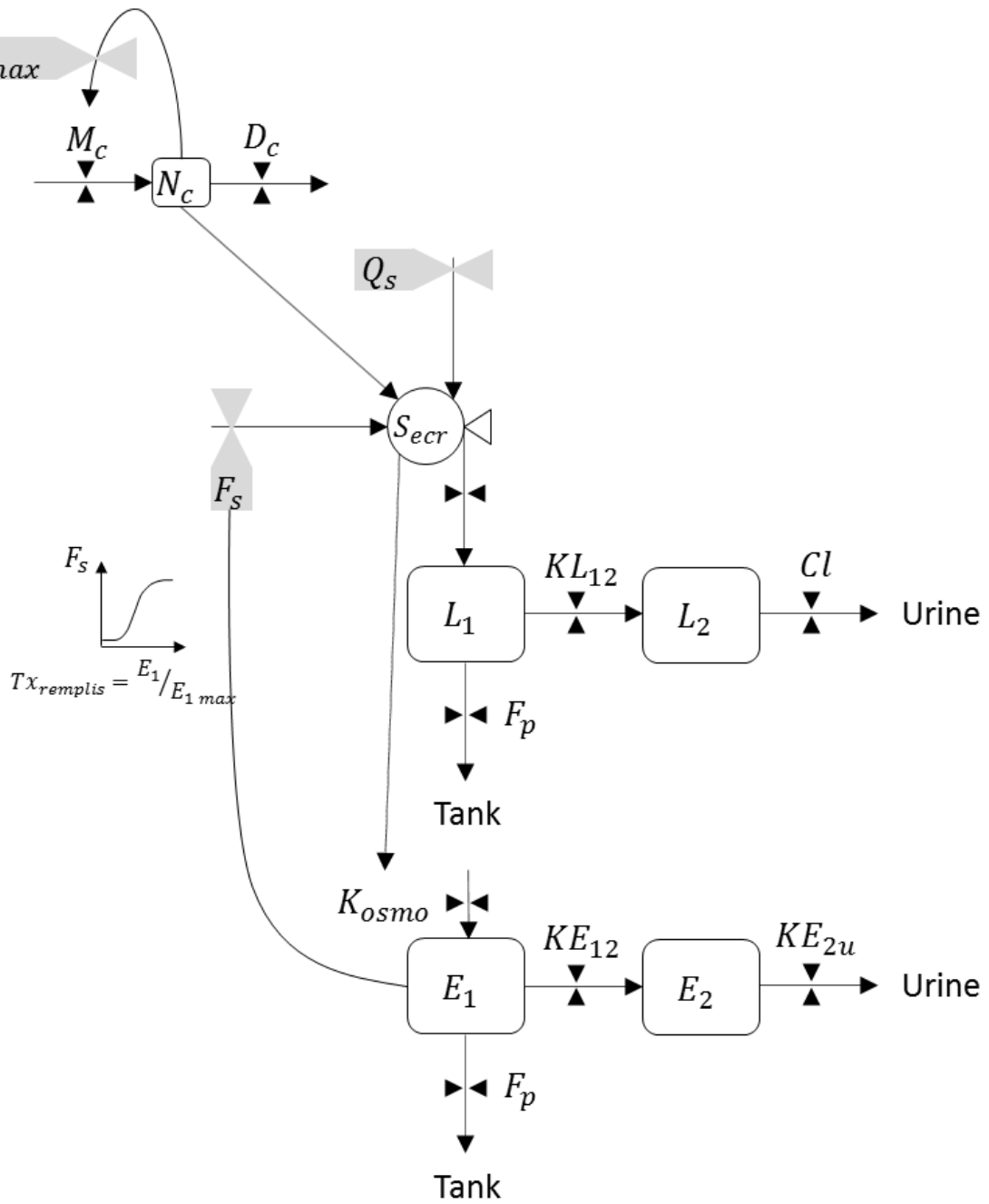


Figure 1 : Compartiments et paramètres du modèle. L_1 , L_2 , quantités de lactose dans les compartiments mammaire et sanguin respectivement. E_1 , E_2 , quantités d'eau dans les compartiments mammaire et sanguin respectivement. KL_{12} , KE_{12} , KE_{2u} , coefficients de transferts entre les compartiments. Cl , clairance du lactose du sang. S_{ecr} , quantité de lactose sécrétée. Q_s , quantité de lactose sécrétée par cellule. N_c , $N_{c\max}$, nombre de CEM et nombre maximal de CEM respectivement. M_c , D_c , taux de multiplication et de mort cellulaire respectivement. F_s , F_p , fonctions de sensibilité à l'accumulation du lait et de prélèvement du lait à la traite respectivement.

La deuxième partie de ce travail consiste à estimer la quantité de lactose transférée du lait vers le sang. Ce modèle doit à terme permettre de valider les résultats précédemment obtenus sur des effets des facteurs de variation et de déterminer si le transfert explique tout ou partie des variations du taux de lactose dans le lait.

1 Le modèle

1.1 Construction du modèle

Le modèle est un modèle à 2 compartiments : la mamelle (compartiment 1) et le sang (compartiment 2) (Figure 1).

La mamelle est un système dynamique étanche qui se remplit de lactose par la fonction de sécrétion du lactose (S_{ecr}) et se vide de lactose par la fonction de prélèvement à la traite (F_p). La quantité de lactose sécrétée dans la mamelle (S_{ecr}) dépend : 1) du nombre de CEM (N_c) (variable « individu dépendante » fonction de la parité et du stade de lactation) ; 2) de la quantité de lactose sécrétée par CEM (Q_s) (variable « environnement dépendante » fonction de la conduite d'alimentation et de la gestion de la traite) ; 3) de la sensibilité de la mamelle à l'action de l'accumulation du lait dans la mamelle (régulation physique et hormonale) (F_s).

Le lactose étant le principal agent régulateur du volume de lait produit (V_1), la mamelle se remplit à raison de 18 g d'eau par gramme de lactose (K_{osmo}) (Fayolle 2015). La traite permet la vidange de la mamelle (F_p ; Equation 1). La fonction de vidange dépend 1) du moment et de la durée de la traite (composante temporelle) ; 2) de la quantité de lait prélevé (composante quantitative) (Equation 1).

L'imperméabilité de l'épithélium mammaire est assurée par les jonctions serrées entre les CEM. Plusieurs facteurs modifient cette imperméabilité. Les principaux sont la distension et l'état sanitaire de la mamelle. Pour des individus en bonne santé mammaire, le volume des compartiments cisternal et alvéolaire et l'élasticité de la mamelle (individu dépendants) déterminent la quantité maximale de lait que la mamelle peut contenir. Lorsque l'épithélium mammaire est perméable, du lactose passe du lait (L_1) dans le sang (L_2) par une loi d'action de masse (KL_{12}). Le lactose est éliminé par les reins (Cl) (filtration glomérulaire individu dépendant).

1.2 Paramètres et flux d'entrées et de sorties du modèle

Les quantités de lactose et de lait dans la mamelle sont L_1 (kg) et E_1 (kg) respectivement. Les quantités de lactose et d'eau dans le sang sont L_2 (kg) et E_2 (kg) respectivement. Les volumes des compartiments mammaires et sanguins sont V_1 (L) et V_2 (L) respectivement. Les paramètres S_{ecr} et K_{osmo} représentent la synthèse de lactose par les CEM et l'arrivée d'eau dans la mamelle, respectivement. Le transfert du lactose d'un compartiment à un autre s'accompagne aussi d'un transfert d'eau. Les paramètres KL_{12} et KE_{12} représentent les constantes de transfert de la mamelle vers le sang, du lactose du lait et de l'eau du lait, respectivement. Les paramètres Cl

$$F_p = \text{Composante temporelle} \times \text{Composante quantitative}$$

$$\text{Composante temporelle} = \begin{cases} 1 & \text{pendant la traite} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

$$\text{Composante quantitative} = -\frac{\ln(1 - \text{Taux de prélèvement}_{\text{traite}})}{\text{Durée de la traite}} \times E_1$$

Equation 1 : Equation de la fonction de prélèvement à la traite (F_p). E_1 , quantité d'eau dans le compartiment mammaire.

et KE_{2u} représentent les constantes de transfert, du sang vers les urines, du lactose et de l'eau, respectivement. Les équations des flux de lactose et d'eau s'écrivent de la façon suivante :

$$\frac{dL_1}{dt} = S_{ecr} - KL_{12} \times L_1 - F_p \times L_1 \quad (1)$$

$$\frac{dL_2}{dt} = KL_{12} \times L_1 - Cl \times L_2 \quad (2)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = K_{osmo} - KE_{12} \times E_1 - F_p \times E_1 \quad (3)$$

$$\frac{dE_2}{dt} = KE_{12} \times E_1 - KE_{2u} \times E_2 \quad (4)$$

Avec $S_{ecr} = N_c \times Q_s \times F_s$ et $K_{osmo} = Constante_0 \times S_{ecr}$.

La $Constante_0$ représente la quantité d'eau (kg) qui arrive dans la mamelle par kilogramme de lactose sécrété dans la mamelle.

La fonction de sensibilité à l'action de l'accumulation de lait dans la mamelle (F_s) ayant pour paramètres a_1 et b_1 est décrite par une courbe sigmoïde selon la fonction logistique suivante :

$$F_s = \frac{1}{1 + a_1 \cdot e^{b_1 \cdot Tx_{remplis}}}$$

Où $Tx_{remplis}$ représente le taux de remplissage de la mamelle. $Tx_{remplis}$ est déterminé à partir de :

$$Tx_{remplis} = \frac{E_1}{E_{1max}}$$

Avec E_{1max} la quantité maximale de lait que peut contenir la mamelle.

La clairance du lactose est déterminée par le volume de plasma dans lequel le lactose est complètement éliminé par unité de temps ($L \cdot \min^{-1}$) (Rowland *et al.* 2011). La quantité de lactose sanguin éliminé par les reins dans les urines par minute dépend donc de la concentration en lactose dans le sang et est égale à :

$$\frac{L_2}{E_2} \times Cl$$

1.3 Paramétrage du modèle

Pour que le modèle converge, il importe de diminuer le nombre de paramètres du modèle à ajuster. On suppose que le passage d'1 g de lactose d'un compartiment n vers un compartiment m est associé au transfert de 18 g d'eau du compartiment n vers le compartiment m (Fayolle 2015) :

Variables et constantes d'entrées			
Variables descriptives de l'individu et de la traite		Valeur	Unité
PL potentielle		30	kg
Poids vif		632	kg
Horaire de la traite		6,5	h
Intervalle entre deux traites		12	h
Durée de la traite		7	min
Constantes déterminant le niveau de production		Valeur	Unité
Taux de division cellulaire		$2,1 \cdot 10^{-4}$	%
Taux de mortalité cellulaire		$3,9 \cdot 10^{-4}$	%
Nombre de CEM maximum ($N_{c \max}$)		8000	10^9 cellules
Quantité de lactose sécrétée par CEM (Q_s)		$1,71 \cdot 10^{-10}$	g/1000 cellules/min
Paramètres à ajuster			
Nom	Modulation	Valeur initiale	Unité
Modulation de sécrétion	Quantité de lait sécrété par CEM (Q_s)	$1,71 \cdot 10^{-10}$	g/1000 cellules/min
Constante ₀	Proportion d'eau arrivant dans la mamelle	18	-
a ₁	Fonction de sensibilité à l'action du lait	$1,00 \cdot 10^{-5}$	-
b ₁	Fonction de sensibilité à l'action du lait	20	-
Taux de prélèvement _{traite}	Proportion de lactose et de lait à prélever lors de la traite	0,90	-
KL ₁₂	Constante de transfert du lactose du lait vers le sang	0	min ⁻¹
Pourcentage de sang		7	% du poids vif
Clairance	Quantité de lactose éliminée par les reins (Cl)	0,4	L/min

Tableau 1 : Variables descriptives de l'individu et de la traite, constantes déterminant le niveau de production et paramètres à ajuster sur la production laitière, le taux de lactose et la lactosémie de l'individu.

$$KE_{12} = KL_{12} \times 18$$

$$KE_{2u} = Cl \times 18$$

1.4 Variables et constantes d'entrées du modèle

L'animal est décrit par son potentiel de production laitière et son poids vif. La traite est décrite par ses horaires, sa durée et son taux de prélèvement (Tableau 1). La traite collecte entre 85 et 95% du volume de la mamelle. La quantité maximale de lait que peut contenir la mamelle est donnée par :

$$E_{1max} = PL_{potentielle} \times [1 + (1 - Taux\ de\ prélèvement_{traite})]$$

Les taux de division et de mortalité cellulaires ont été donnés dans la partie bibliographique pour déterminer le niveau de production de l'individu (Tableau 1). On obtient :

$$N_c = M_c - D_c \text{ avec } \begin{cases} M_c = Taux\ de\ division\ cellulaire \times (N_{cmax} - N_c) \\ D_c = Taux\ de\ mortalité\ cellulaire \times N_c \end{cases}$$

1.5 Ajustements des paramètres du modèle

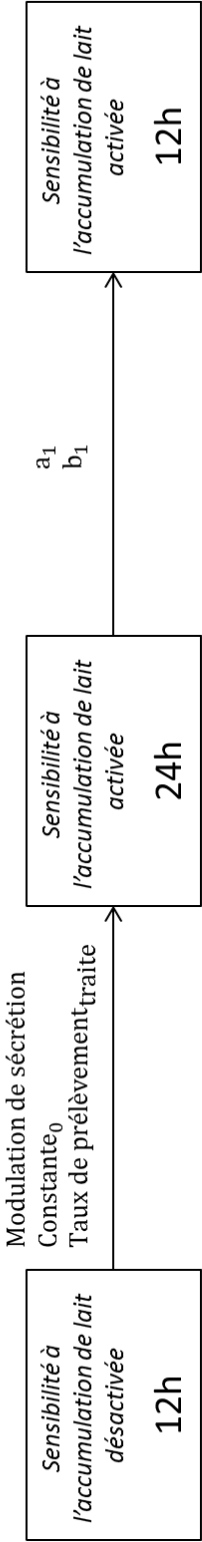
Dans un 1^{er} temps, les paramètres liés au compartiment mamelle sont ajustés (Figure 2 ; Tableau 1) :

- modulation de sécrétion : pour un intervalle entre traites de 12h, une production laitière de 15 kg et un taux de lactose du lait à 48 g/kg, la mamelle contient 720 g de lactose par tranche de 12h. Il y a $5,86 \cdot 10^{12}$ CEM. Chaque CEM produit $1,23 \cdot 10^{-10}$ g de lactose par tranche de 12h, soit $1,71 \cdot 10^{-10}$ g de lactose/1000 cellules/min.
- Constante₀ : le passage d'1 g de lactose d'un compartiment n vers un compartiment m s'accompagne d'un transfert de 18 g d'eau du compartiment n vers le compartiment m (Fayolle 2015).
- paramètres de la fonction de sensibilité à l'accumulation de lait dans la mamelle (a_1 et b_1).
- taux de prélèvement à la traite.

Dans un 2^{ème} temps, les paramètres liés au compartiment sanguin et au passage du lactose du lait vers le sang sont ajustés (Figure 2 ; Tableau 1) :

- constante de transfert du lactose du lait vers le compartiment sanguin (K_{12}).
- pourcentage de sang de l'individu : 5 à 9% du poids vif de sang (Reynolds 1953 ; Dalton et Fisher 1961).
- quantité de lactose du sang éliminée par minute dans les urines par le rein (Cl).

Etape 1 : ajustement de PL et TL – Diffusion de lactose du lait vers le sang désactivée



Etape 2 : ajustement de LS – Diffusion de lactose du lait vers le sang activée

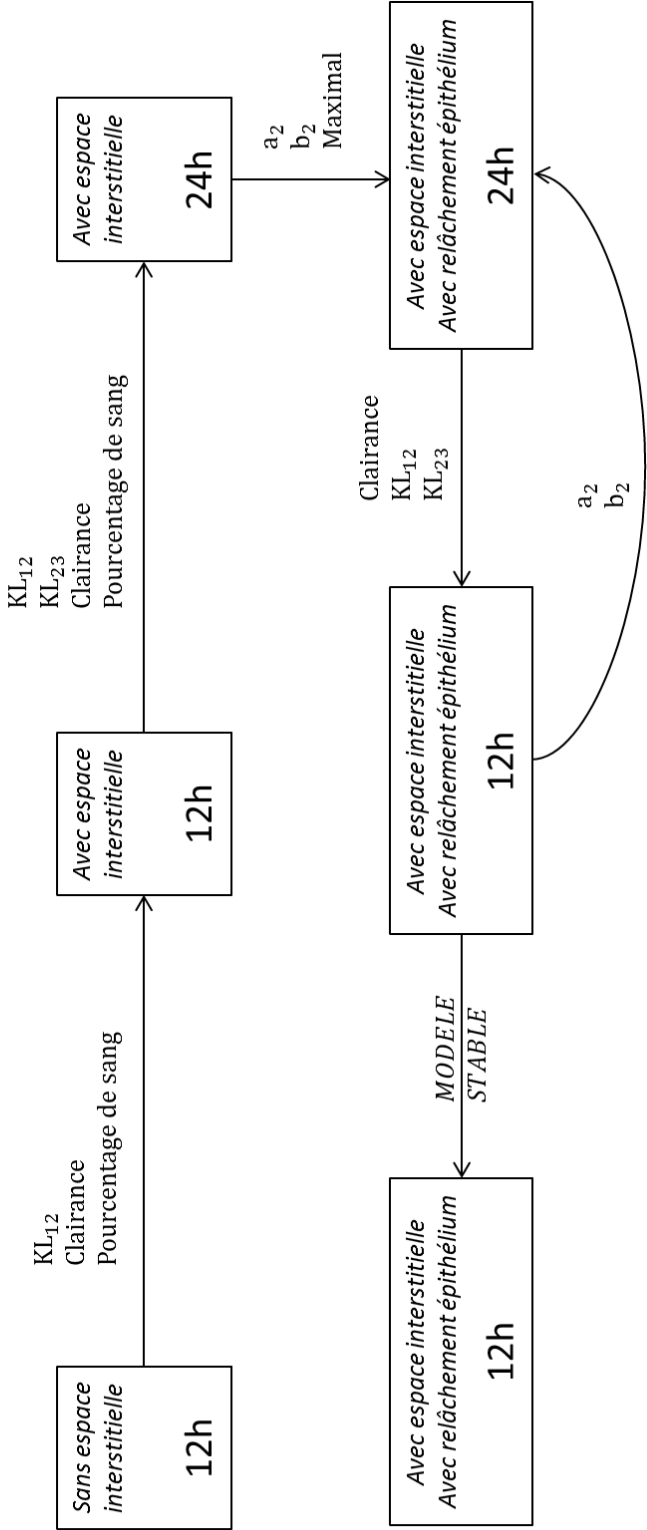


Figure 2 : Etapes d'ajustements des paramètres du modèle pour une traite 2 fois par jour (intervalle de traite de 12h) et 1 fois par jour (intervalle de traite de 24h). Les abréviations utilisées sont les suivantes : LS, lactosémie ; PL, production laitière ; TL, taux de lactose du lait.

1.6 Variables de sortie et évaluation du modèle

La monotraite génère des variations importantes de lactosémie (+ 162 mg/L ; Guinard-Flament *et al.* 2011a). Les données issues de ces expérimentations sont donc intéressantes pour le développement du modèle. Dans un 1^{er} temps, on s'intéresse à un intervalle entre traites de 12h pour ajuster les paramètres impliqués dans l'estimation de la production laitière. Puis les paramètres obtenus sont utilisés sur un intervalle de traite de 24h et les ajustements des variables de sortie (production laitière, taux de lactose du lait et lactosémie) sont vérifiés en les comparant aux valeurs mesurées lors de l'expérimentation. Lorsqu'il n'y a pas concordance entre les variables prédites et mesurées, les fonctions manquantes du modèle sont identifiées pour corriger le modèle dans le but d'améliorer sa justesse et sa précision de prédiction. La justesse et la précision de la prédiction du modèle sont analysées par la root-mean-square error (RMSE) de la production laitière, du taux de lactose du lait et de la lactosémie.

1.7 Données utilisées

Le modèle a été construit à l'aide du logiciel Vensim^{®23}.

1.7.1 Expérimentation

Les données utilisées sont issues d'une expérimentation réalisée en 1999 à la ferme expérimentale INRA de Méjusseume (48,11 ° N, 1,71 ° W, Bretagne, France). Cette expérimentation consistait à étudier les effets de la fréquence de traite sur des vaches laitières Prim'Holstein équipées de cathéters et d'une sonde débitmétrique à ultra-sons pour la technique des bilans mammaires. Les animaux étaient traités deux fois par jour, à 6h30 et 18h30, avec un intervalle diurne de 12h, ou une fois par jour, à 6h30, pendant 7 jours. Cet essai comprenait 3 individus.

1.7.2 Description des mesures, prélèvements et analyses

Le stade de lactation est déterminé au premier jour de l'expérimentation.

Le taux de lactose du lait et le CCS, sont déterminés à partir d'un prélèvement de lait réalisé à la traite du matin et du soir pour les 2 traites journalières. Le taux de lactose est déterminé par une analyse infrarouge par spectrométrie (Milkoscan, Foss Electric, Hillerød, Denmark). Le CCS est déterminé par un compteur cellulaire Fossomatic (Foss Electric).

La lactosémie a été mesurée à partir d'échantillons de sang prélevés dans la veine sous-cutanée abdominale, sur des tubes héparinés de 7,5 mL toutes les 2h pendant

²³ Professional for Windows Version 7.3.5 Single Precision (x32). Copyright 1988 – 2017 Ventana Systems, Inc.

Paramètre	Valeur initiale		Minimum		Maximum		Valeur obtenue	
	12h	24h	12h	24h	12h	24h	12h	24h
Modulation de sécrétion	$1,71.10^{-7}$	$2,65.10^{-7}$	0				$2,65.10^{-7}$	NA
Constante ₀	18,0	20,7	0	0			20,7	NA
a ₁		$1,0.10^{-5}$		0			NA	$4,3.10^{-6}$
b ₁		20		0			NA	26,0
Taux de prélèvement _{traite}	0,90	0,94	0,85		0,95		0,94	NA

Tableau 2 : Paramètres ajustés pour la production laitière et le taux de lactose du lait pour une traite deux fois par jour (intervalle 12h) et une fois par jour (intervalle 24h). NA, paramètre non ajusté.

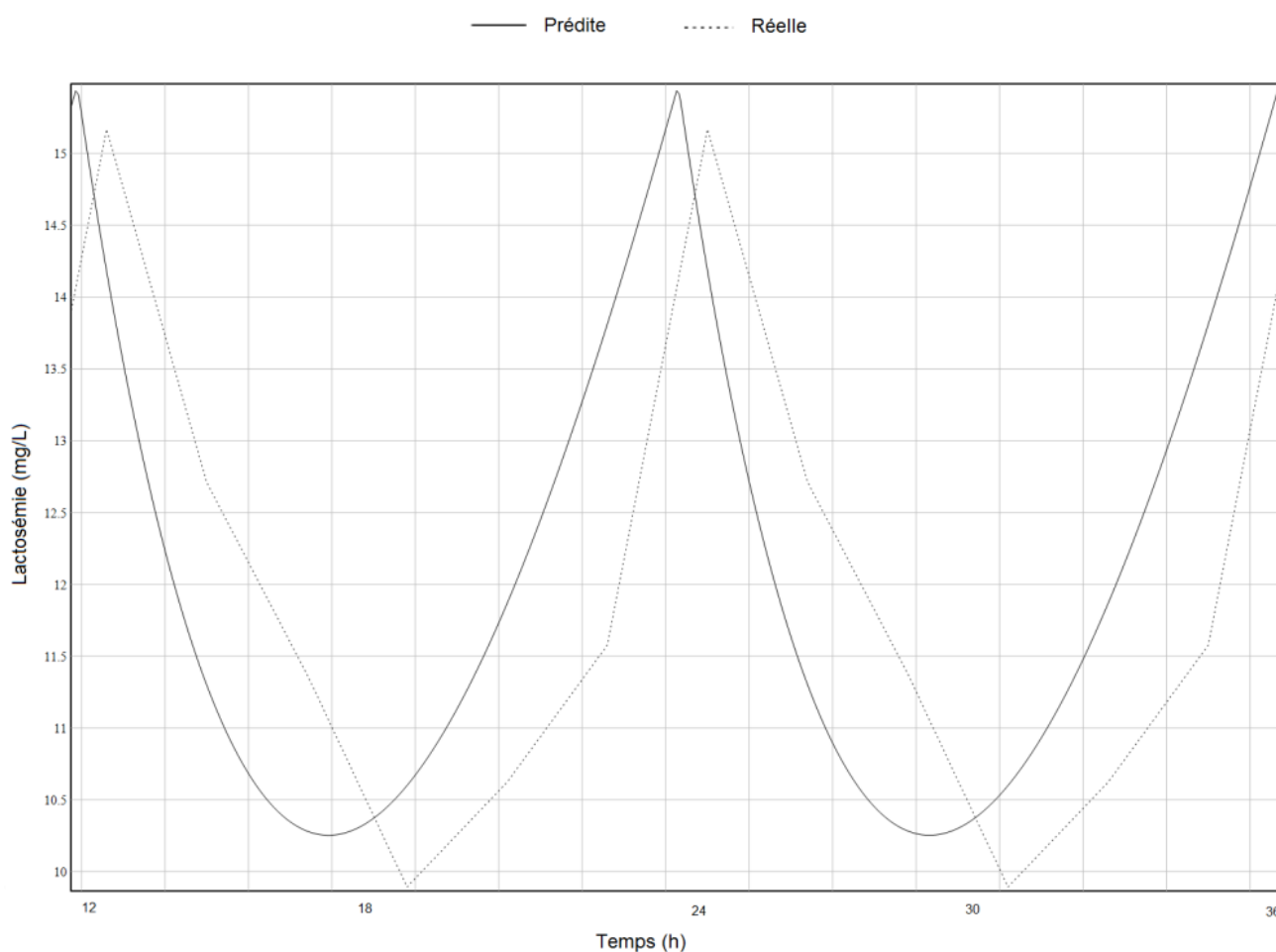


Figure 3 : Lactosémie prédite et réelle (mg/L) en fonction du temps pour une traite deux fois par jour sans compartiment interstitiel et sans fonction de degré d'ouverture de l'épithélium mammaire.

24h. Les échantillons ont ensuite été centrifugés à 2500 x g pendant 10 min à 4°C. Le plasma a été congelé à -20°C jusqu'à analyse. La concentration plasmatique en lactose a été mesurée avec une réaction enzymatique colorimétrique (KONE Instruments Corporation, Espoo, Finlande) sur un analyseur à paramètres multiples.

1.7.3 Sélection des individus

Afin de s'affranchir d'une variabilité de l'état de santé de la mamelle durant la semaine analysée, pouvant générer des variations de lactosémie, seul l'individu qui était resté sain toute la semaine ($\leq 300\,000$ cellules/mL ; $n = 1$) a été sélectionné (un individu infecté et un individu qui s'infecte le dernier jour, $> 300\,000$ cellules/mL, sont retirés). L'individu restant est une vache Prim'Holstein multipare à 80 jours de lactation, pesant 632 kg et ayant une lactosémie moyenne de $11,9 \pm 1,7$ mg/L.

2 Résultats

2.1 Etape 1 : ajustement de la production laitière et du taux de lactose du lait

2.1.1 Intervalle 12h

Avec une fréquence de 2 traites par jour, la régulation négative de l'accumulation du lait dans la mamelle sur la sécrétion de lactose est négligeable. Les ajustements de la sécrétion de lactose, de la proportion d'eau arrivant dans la mamelle et du taux de prélèvement de la traite permettent d'obtenir des valeurs identiques de PL et TL prédites et réelles (Figure 2 ; Tableau 2).

2.1.2 Intervalle 24h

La monotraite crée des conditions permettant de déterminer les paramètres de la fonction de sensibilité à l'accumulation du lait dans la mamelle (a_1 et b_1 ; Figure 2 ; Tableau 2). La fonction de sensibilité s'active au bout de 11h d'accumulation de lait dans la mamelle. Aucune différence n'est observée entre la valeur prédite et la valeur réelle pour la PL. Le TL prédit est supérieur au TL réel (+0,94 g/kg).

2.1.3 Vérification

Le fait de rajouter la fonction de sensibilité à l'action de l'accumulation de lait dans la mamelle dans le modèle de traite 2 fois par jour n'a pas modifié la PL et le TL prédits. La PL prédite est inférieure à la PL réelle (-0,07 kg) et le TL prédit est inférieur au TL réel (-0,01 kg). Le modèle est validé (Figure 2).

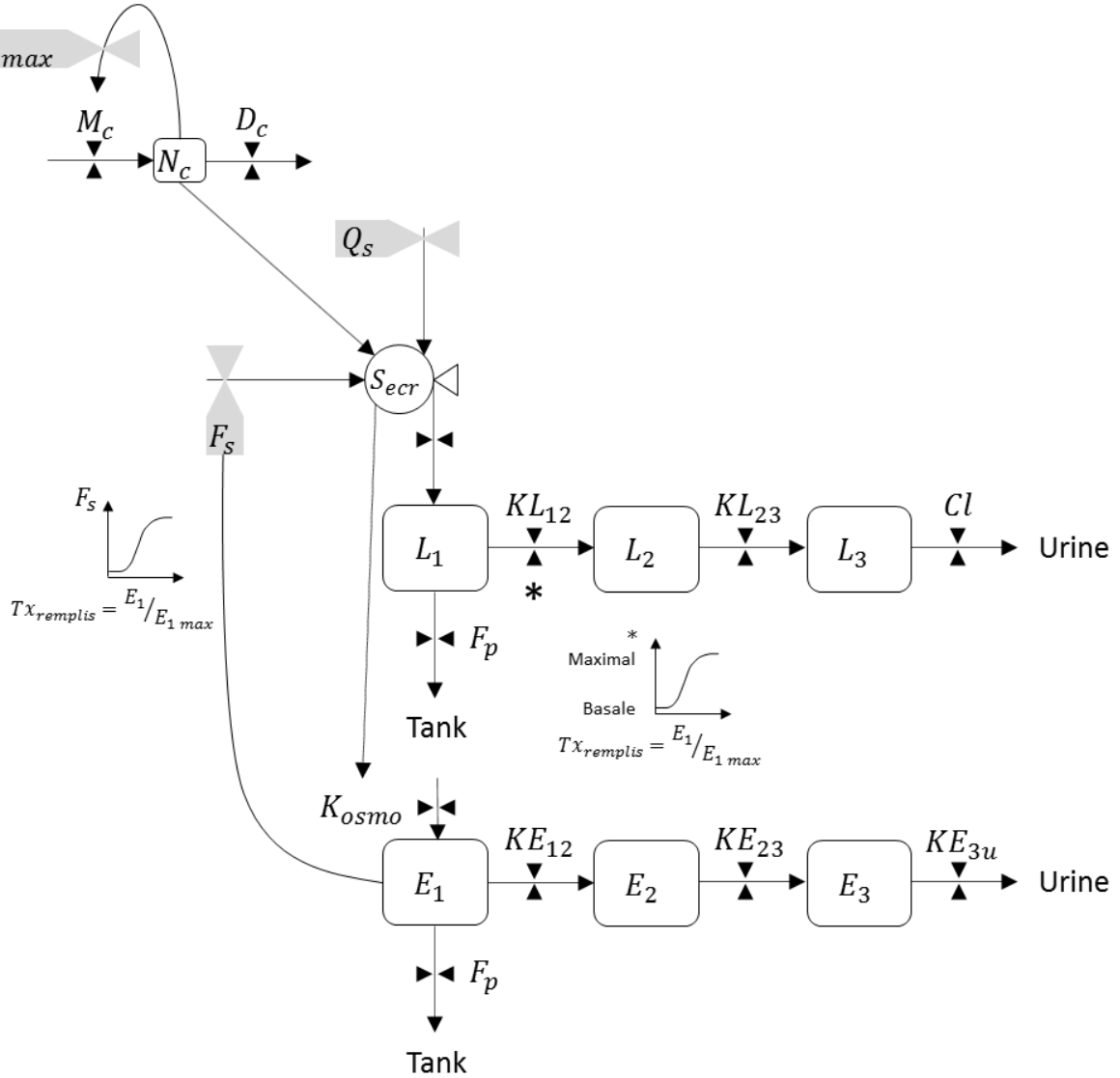


Figure 4 : Compartiments et paramètres du modèle. L_1 , L_2 , L_3 , quantités de lactose dans les compartiments mammaire, interstitiel et sanguin respectivement. E_1 , E_2 , E_3 , quantités dans les compartiments mammaire, interstitiel et sanguin respectivement. KL_{12} , KE_{12} , KL_{23} , KE_{23} , KE_{3u} , coefficients de transferts entre les compartiments. Cl , clairance du lactose du sang. S_{ecr} , quantité de lactose sécrétée. Q_s , quantité de lactose sécrétée par cellule. N_c , $N_{c\max}$, nombre de CEM et nombre maximal de CEM respectivement. M_c , D_c , taux de multiplication et de mort cellulaire respectivement. F_s , F_p , fonctions de sensibilité à l'accumulation du lait et de prélèvement du lait à la traite respectivement.

2.2 Etape 2 : ajustement de la lactosémie

2.2.1 Intervalle 12h

La constante de transfert du lactose du lait vers le sang, la clairance du lactose du sang et le pourcentage de sang de l'animal sont ajustés avec les données issues de l'intervalle entre traites de 12h (Figure 2 ; Annexe II – Tableau 1). Cet ajustement ne modifie pas les différences entre les valeurs prédites et réelles pour la PL (-0,10 kg) et le TL (0,00 g/kg). La LS prédite est supérieure à la LS réelle (+0,3 mg/L). Il existe un décalage temporel entre les deux variables (36 min) (Figure 3). Pour corriger cette inexactitude du modèle, un compartiment, l'espace interstitiel, est ajouté entre le compartiment du lait et du sang (Figure 4). Il ralentit le transfert du lactose du lait vers le sang avec un passage dans l'espace interstitiel. La LS s'ajuste alors en amplitude et sur l'échelle temporelle (Annexe II – Figure 1). La différence entre les valeurs prédites et réelles est de -0,03 kg pour la PL et -0,02 g/kg pour le TL. Les constantes de transfert du lactose du lait vers le liquide interstitiel et du liquide interstitiel vers le sang, la clairance du lactose du sang et le pourcentage de sang figurent dans le tableau 3.

2.2.2 Intervalle 24h

Les constantes de transfert du lactose, la clairance du lactose du sang et le pourcentage de sang obtenus lors de 2 traites par jour sont utilisés avec les données issues de l'intervalle 24h. Le TL prédit en monotraite est supérieur au TL réel (+0,95 g/kg). Pour corriger cette erreur du modèle, on ajoute un degré de relâchement de l'épithélium mammaire (D_r) qui est fonction de l'accumulation du lait dans la mamelle par une fonction sigmoïde ajustant le passage de lactose du lait vers le liquide interstitiel entre une valeur basale (observée en bi-traite) et maximale (à déterminer en monotraite) (Figure 4 ; *). L'équation du passage du lactose du lait vers le liquide interstitiel intègre la constante de transfert du lactose du lait vers le liquide interstitiel (K_{12}) et les paramètres a_2 , b_2 et Maximal de la fonction sigmoïde :

$$\frac{dL_1}{dt} = S_{ecr} - [KL_{12} \times L_1 + D_r \times \text{Maximal}] - F_p \times L_1 \quad (1')$$

$$D_r = 1 - \frac{1}{1 + a_2 \cdot e^{b_2 \cdot T x_{remplis}}}$$

Ces paramètres sont ajustés en monotraite (Annexe II – Tableau 1). La différence entre les valeurs prédites et réelles est de -0,81 kg pour la PL et +0,26 g/kg pour le TL. La LS prédite s'ajuste à la LS réelle (Figure 5).

Paramètre	Valeur initiale		Minimum		Maximum		Valeur obtenue	
	S	A	S	A	S	A	S	A
KL ₁₂	0	0	0	0			$7,3 \cdot 10^{-6}$	$7,2 \cdot 10^{-6}$
Clairance	0,40	0,40	0	0			0,18	0,18
Pourcentage de sang	7,0	7,0	5,0	5,0	9,0	9,0	5,2	5,1
KL ₂₃		0		0				$7,7 \cdot 10^{-3}$

Tableau 3 : Paramètres ajustés pour la lactosémie pour une traite deux fois par jour (intervalle 12h). Sans l'ajout de l'espace interstitiel (S) et avec l'ajout de l'espace interstitiel (A).

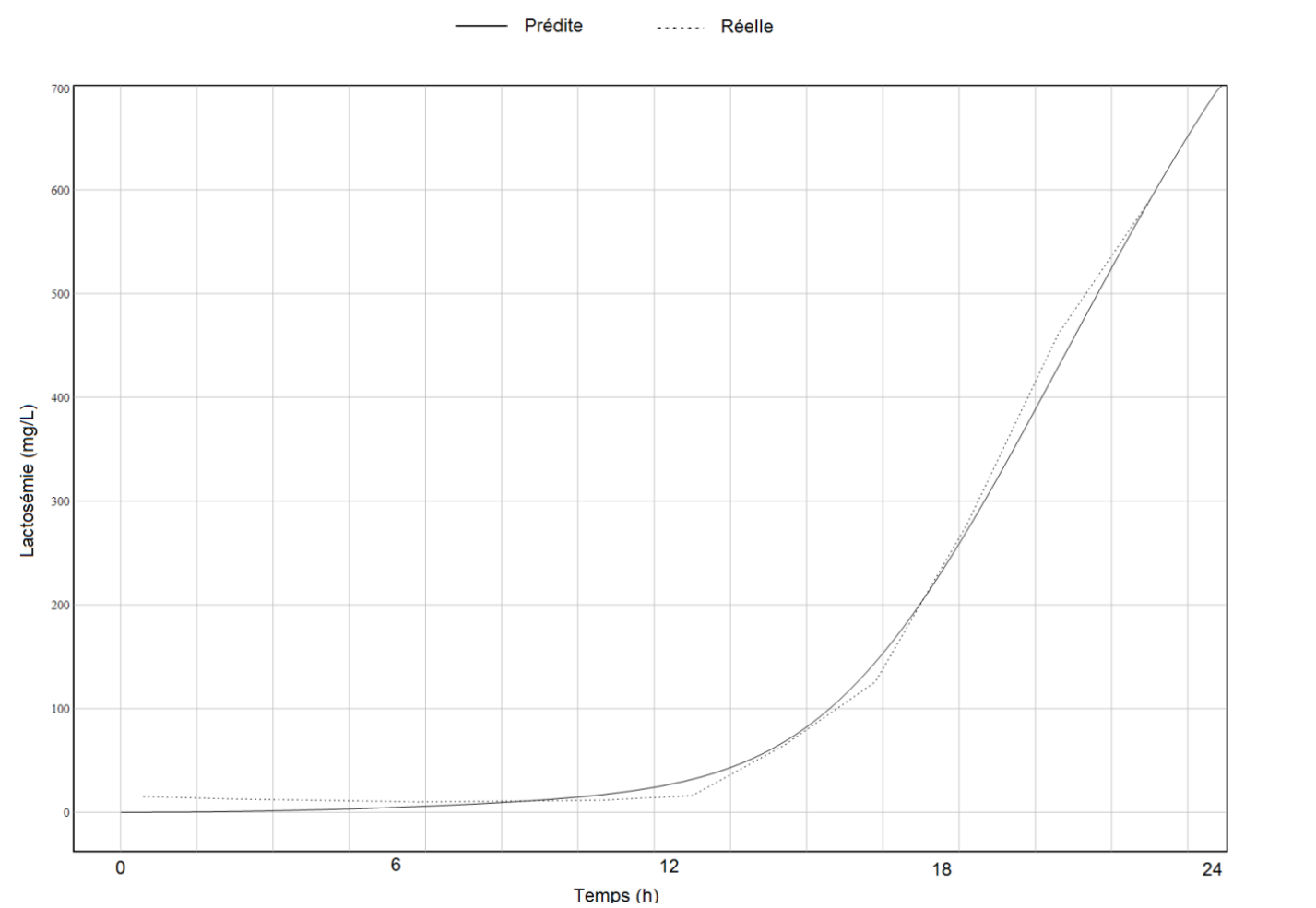


Figure 5 : Lactosémie prédite et réelle (mg/L) en fonction du temps pour une traite une fois par jour avec compartiment interstitiel et fonction de degré d'ouverture de l'épithélium mammaire.

2.2.3 Vérification

Les valeurs des paramètres a_2 , b_2 et Maximal observés en monotraite sont utilisées dans le modèle bi-traite (Figure 2). Les constantes de transfert et la clairance du lactose sont réajustées puis remobilisées dans le modèle « monotraite ». Les paramètres de la fonction sigmoïde sont réajustés puis remobilisés dans le modèle bi-traite. La boucle est réalisée jusqu'à obtenir le modèle le plus fiable sur la base de la RMSE (Figure 2). Les valeurs des paramètres (KL_{12} , KL_{23} , Cl , a_2 , b_2 et Maximal) du modèle sont dans le tableau 4. Les différences entre les valeurs prédites et réelles est de -0,11 kg pour la PL et -0,03 g/kg pour le TL. La LS prédite s'ajuste à la LS réelle (Figure 6). La fonction de transfert du lactose du lait vers le sang montre que 2,1g de lactose sont passés entre deux traites pour un intervalle de traite de 12h et 130g pour un intervalle de traite de 24h. La clairance du lactose prédite est égale à 14,3 L/min.

2.3 Evaluation de la capacité de prédiction du modèle

La RMSE de la production laitière est de 0,11 kg ; du taux de lactose du lait de 0,03 g/kg et de la lactosémie de 0,62 mg/L (Tableau 5). Le coefficient de détermination de la lactosémie est de 0,88.

3 Discussion

Cette modélisation combine 3 types de mesures (données de production laitière, de taux de lactose du lait et de lactosémie) et permet l'estimation des constantes de transfert du lactose du lait vers l'espace interstitiel, de l'espace interstitiel vers le sang et du sang vers les urines.

3.1 Base scientifique du modèle

Le modèle élaboré dans cette étude inclut une régulation de la synthèse de lait par la mamelle (F_s) et une régulation de la perméabilité épithéliale mammaire (D_r) à l'aide de fonctions sigmoïdes. Les fonctions sigmoïdes ont souvent été utilisées notamment dans la modélisation du métabolisme du glucose (Lemosquet et Faverdin 2001). La fonction de régulation de la synthèse de lait a été modélisée par des fonctions exponentielles (Pollott 2000, 2004) ou des fonctions puissances (Vetharaniam *et al.* 2003). Quelques modèles ont utilisé des fonctions sigmoïdes pour la régulation de la synthèse de lait (Grossman et Koops 2003). A ma connaissance, aucune modélisation de la perméabilité de l'épithélium mammaire n'existe. Le présent modèle permet d'observer les mêmes résultats que ceux de la bibliographie, à savoir que la sécrétion de lait est freinée à partir de 14h d'accumulation de lait dans la mamelle (15 à 18h dans la bibliographie) et le relâchement de l'épithélium mammaire débute 15h après la traite lors d'un intervalle de 24h. La clairance du lactose prédite

Paramètre	Valeur
Modulation de sécrétion	$2,65.10^{-7} \text{ kg}/10^9 \text{ cellules}/\text{min}$
Constante ₀	20,7
a ₁	$4,3.10^{-6}$
b ₁	26,0
Taux de prélèvement _{traite}	0,946
KL ₁₂	$9,7.10^{-6} \text{ min}^{-1}$
a ₂	$4,5.10^{-15}$
b ₂	63,5
Maximal	$2,4.10^{-3} \text{ kg}.\text{min}^{-1}$
KL ₂₃	$5,6.10^{-3} \text{ min}^{-1}$
Clairance	$0,24 \text{ L}.\text{min}^{-1}$
Pourcentage de sang	5,2

Tableau 4 : Valeurs finales des paramètres d'ajustement du modèle pour une traite deux fois par jour (intervalle 12h).

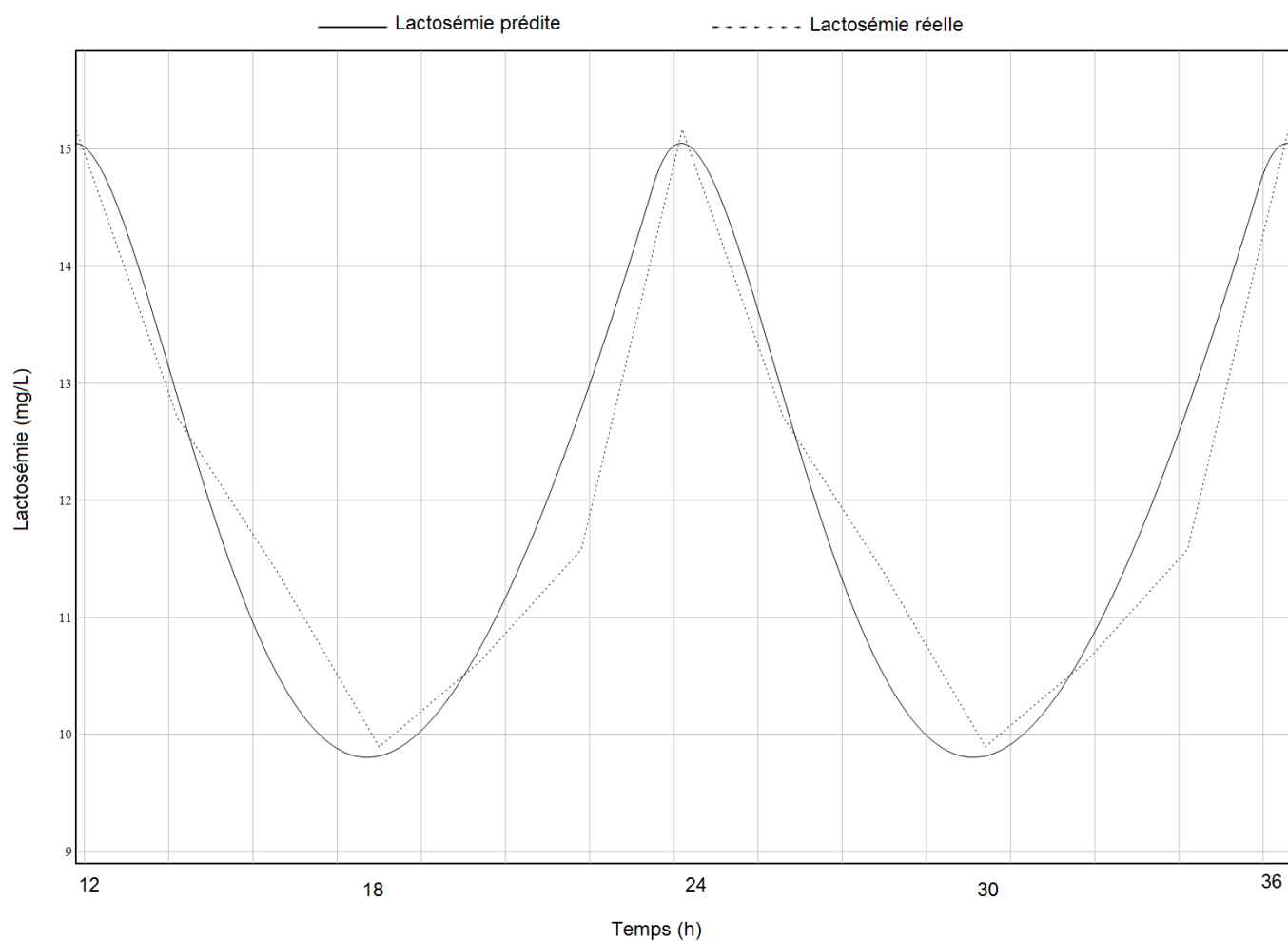


Figure 6 : Lactosémie prédite et réelle (mg/L) en fonction du temps pour une traite deux fois par jour avec compartiment interstitiel et degré de relâchement de l'épithélium mammaire.

est égale à 0,24 L/min, soit 14,29 L/h pour 632 kg de poids vif, soit $2,11 \text{ L.h}^{-1}.\text{m}^{-2}$ (Mitchell 1928)²⁴. Stelwagen *et al.* (1997) obtenaient chez des vaches de race Jersey des valeurs plus élevées de clairance du lactose du sang, égales à $5,51 \pm 1,35 \text{ L.h}^{-1}.\text{m}^{-2}$. Selon Kuhn et Linzell (1970), l'élimination du lactose par les reins pourrait être plus lente chez les animaux âgés en raison de la diminution du débit plasmatique rénal et du taux de filtration glomérulaire. La vache dont les données sont utilisées ici et les vaches de Stelwagen *et al.* (1997) sont toutes des multipares. L'âge ne serait pas le facteur à l'origine de la différence de la clairance entre les deux études. La différence de race pourrait expliquer cette différence.

L'ajustement de la lactosémie prédite sur la lactosémie réelle a été amélioré par l'introduction du compartiment interstitiel. Stelwagen *et al.* (1997) ont également obtenu de meilleurs ajustements lors de l'utilisation d'un modèle à 3 compartiments (mamelle, liquide interstitiel et sang) que pour un modèle à 2 compartiments (mamelle, sang).

Le modèle a été simplifié et certains mécanismes schématisés afin de limiter le nombre de paramètres à ajuster. Il n'empêche que certains sont essentiels comme la fonction de sensibilité à l'action de l'accumulation du lait dans la mamelle (variabilité individuelle). A l'avenir, il serait intéressant de prédire le flux de lactose du lait vers le sang par jonction serrée ou par pool de jonctions serrées et la proportion de jonctions serrées de l'épithélium mammaire ouvertes en fonction du taux de remplissage de la mamelle. Il serait alors nécessaire de déterminer le nombre de jonctions serrées. Certains modèles estimerait de façon plus précise le nombre de CEM dans la mamelle au cours de la lactation (Pollott 2004). Cela permettrait d'approximer le nombre de jonctions serrées constituant l'épithélium mammaire. Toutefois, ces modèles sont moins parcimonieux.

3.2 Performances de simulation

Le modèle permet de répondre à l'objectif fixé à savoir d'estimer la quantité de lactose transférée du lait vers le sang. Pour une vache Prim'Holstein multipare en début de lactation sans inflammation mammaire, 2,1 g de lactose traversent l'épithélium mammaire entre 2 traites à 12h d'intervalle. A ma connaissance, un seul résultat de ce type existe dans la littérature : le ratio trouvé par Kuhn et Linzell (1970)²⁵. Selon ces auteurs, la proportion de lactose passée du lait dans le sang représenterait $2,7 \pm 0,25\%$ du lactose du lait produit sur l'intervalle entre 2 traites dans des conditions physiologiques. La vache dont les données sont utilisées ici montre qu'il y a 554 g de lactose dans la mamelle avant la traite. En appliquant le ratio de Kuhn et Linzell, on aurait $15,0 \pm 1,4 \text{ g}$ de lactose à traverser l'épithélium mammaire entre 2 traites, soit $7,1 \pm 0,7$ fois plus que les 2,1 g prédit par le modèle. L'individu du présent modèle pourrait avoir un épithélium plus étanche.

²⁴ $\text{Surface}_{\text{m}^2} = 0,09 * \text{Poids vif}_{\text{kg}}^{0,67}$ (Mitchell 1928)

²⁵ 5 chèvres et 1 vache Jersey.

Variables	Différence valeur prédite et réelle	RMSE	R^2
Production laitière	-0,11 kg	0,11 kg	0,88
Taux de lactose du lait	-0,03 g/kg	0,03 g/kg	
Lactosémie	Figure 6	0,62 mg/L	

Tableau 5 : Résultat du modèle final pour une traite deux fois par jour (intervalle 12h). RMSE, root-mean-square error ; R^2 , coefficient de détermination.

L'étude statistique a montré que la variation de lactosémie n'explique que $10,2 \pm 5,7\%$ de la chute du taux de lactose du lait des vaches multipares en fin de lactation. Les données de clairance montrent que 2,05 g de lactose qui sont passés du lait vers le sang ont été éliminés par les reins. Cette élimination correspond à un niveau de 62,4 mg/L si ce lactose était resté dans le sang. Cela entraînerait une baisse de $-2,5 \pm 0,6$ g/kg du taux de lactose du lait ($6,24 \times -0,4 = -2,5$). On retrouve la différence du taux de lactose du lait entre les multipares et les primipares en fin de lactation ($-2,0 \pm 0,3$ g/kg). La lactosémie expliquerait totalement la perte du taux de lactose du lait dans cette situation.

Pour 18 g d'eau/g de lactose sécrété, la fuite du lactose du lait vers le sang engendrerait une perte de 37,8g d'eau entre deux traites, pour un intervalle de 12h. Les fuites physiologiques d'eau liées au lactose seraient donc négligeables.

A l'avenir, le modèle devra tester et quantifier les facteurs identifiés dans la partie 1 : les effets du stade de lactation chez les multipares et de la quantité de matière grasse chez les multipares en début de lactation.

CONCLUSION

Le volume de lait produit par la mamelle est principalement régulé par le lactose en raison de son important pouvoir osmotique. Sa synthèse est spécifique de la mamelle et résulte des régulations de l'activité métabolique de la glande mammaire, de la pression osmotique du lait et de l'intégrité de l'épithélium mammaire, dont l'altération peut entraîner une fuite de lactose vers le sang. La présente étude s'est intéressée au dernier mécanisme ; du lactose est systématiquement retrouvé dans le sang chez les vaches laitières en lactation et ce paramètre a rarement été mesuré et ses variations très peu décrites. Seuls quelques facteurs de variation ont été étudiés (parité, fréquence de traite et inflammation mammaire). Ces facteurs ont toujours été étudiés séparément les uns des autres, ce qui ne permet pas de les hiérarchiser ; et sans caractériser en parallèle les variations du taux de lactose du lait, ce qui limite l'interprétation de ces variations.

La littérature montre que le taux de lactose du lait varie, notamment en fonction de l'état sanitaire de la mamelle et en cas de déficit énergétique, des situations fréquentes en élevage bovin laitier. Aujourd'hui, certains organismes de conseil en élevage bovin laitier (BCEL Ouest, Eilyps, Conseil Elevage 25-90) mesurent ce critère en routine dans les laits individuels et étudient la possibilité de l'intégrer comme indicateur dans leurs outils de conseil en élevage. La qualité de cet indicateur repose sur la connaissance et la compréhension qu'on a de ses variations. Cette étude a pour enjeu de déterminer **en quoi les variations de la lactosémie contribuent à expliquer la variabilité du taux de lactose du lait**, afin d'aider à déterminer les conditions d'usage du taux de lactose du lait dans les outils de conseil en élevage. L'originalité de ce travail réside dans le fait d'étudier plusieurs facteurs de variations à la fois sur la lactosémie et le taux de lactose du lait.

Pour répondre à cette question, nous avons 1) décrit la variabilité et les facteurs de variation de la lactosémie, 2) déterminé si les variations de lactosémie sont associées à des variations du taux de lactose du lait, et 3) estimé la quantité de lactose transférée du lait vers le sang afin de déterminer si ce transfert explique tout ou partie des variations du taux de lactose du lait. Deux approches complémentaires ont donc été utilisées pour réaliser cela : une modélisation statistique (points 1 et 2) et une modélisation dynamique mécanistique (point 3).

Les résultats de cette étude montrent que la lactosémie mesurée 9h après la traite du matin varie chez les vaches laitières Prim'Holstein ($21,9 \pm 11,7$ mg/L) et que, quelques-uns des facteurs étudiés (qui décrivaient le statut physiologique de l'animal, la présence ou non de pâturage, la production et composition du lait) l'augmentent (aucun ne la diminue) : la parité en fin de lactation, la quantité de

matière grasse en début de lactation et l'inflammation mammaire. Ces variations sont systématiquement accompagnées d'une variation inverse du taux de lactose du lait, excepté pour la quantité de matière grasse. Cette réponse n'est observée que pour les vaches multipares (pas pour les primipares) et va dans le même sens que la réponse de la lactosémie. Il est intéressant de noter que les effets quantitatifs des facteurs de variation sur le taux de lactose du lait sont différents de ceux observés pour la lactosémie. Quel que soit le stade de lactation, le facteur de variation ayant l'effet quantitatif le plus important sur le taux de lactose du lait est la parité ($+1,6 \pm 0,3$ g/kg pour les primipares). Vient ensuite la quantité de matière grasse pour les multipares en début de lactation ($+1,0 \pm 0,4$ g/kg/100 g de matière grasse) et fin de lactation ($-2,2 \pm 0,8$ g/kg/100 g de matière grasse) puis l'inflammation mammaire pour les primi- et multipares ($-0,2$ à $-0,4 \pm 0,1$ g/kg à chaque fois que le comptage cellulaire somatique est doublé). L'amplitude de variation de la lactosémie est augmentée pour le facteur « parité » ($\times 3,2$ à partir du milieu de la lactation), diminué pour le facteur « quantité de matière grasse » ($\times 0,6$ en début de lactation chez les multipares) et augmenté pour le facteur « inflammation mammaire » ($\times 7,5$ pour les primipares et $\times 3,8$ pour les multipares).

Pour savoir si les variations du taux de lactose du lait sont entièrement expliquées par des variations de lactosémie, il faut approcher quantitativement les réservoirs mammaires et sanguins et estimer les flux de lactose entre ces compartiments. Le modèle mécanistique montre que pour une vache Prim'Holstein multipare en début de lactation sans inflammation mammaire et ayant une lactosémie moyenne de $11,9 \pm 1,7$ mg/L, $2,1$ g/12h de lactose traversent l'épithélium mammaire entre deux traites (animaux traités à intervalle 12-12) et 130 g/24h (animaux traités 1 fois par jour). Dans ce cas, les variations de la lactosémie entre traites expliqueraient entièrement les variations du taux de lactose du lait.

Aujourd'hui, la profession s'interroge sur la possibilité d'utiliser le taux de lactose du lait comme un indicateur dans les outils de conseil en élevage bovin laitier, notamment en cas de déficit énergétique et d'inflammation mammaire. Dans cette étude, nous n'avons pas observé d'effets, ni sur la lactosémie, ni sur le taux de lactose du lait, de la note d'état corporel et du rapport TB/TP, des critères qui peuvent être modifiés lors d'un déficit énergétique. Ce résultat pourrait s'expliquer par le jeu de données utilisées. A l'inverse, lors d'inflammation mammaire, les variations de la lactosémie contribueraient à expliquer jusqu'à $22,5 \pm 10,6\%$ des variations du taux de lactose du lait (modèle statistique). La lactosémie et le taux de lactose du lait sont liés à des compartiments de volumes inconnus : le sang et la mamelle. Pour savoir si le passage de lactose du lait vers le sang explique entièrement ou non les variations du taux de lactose du lait, il conviendrait de réaliser des cinétiques de lactosémie sur des profils d'individus différents (parité, stade de lactation, niveau de production, santé de la mamelle). Le modèle mécanistique appliqué à ces cinétiques permettrait alors d'obtenir les quantités totales de lactose passées du lait vers le sang. Ces valeurs comparées à celles décrivant la quantité de

lactose exportée en moins dans le lait permettraient de savoir si ces variations sont entièrement ou non décrites par ce transfert paracellulaire.

RÉFÉRENCES

- ACCORSI P.A., B. PACIONI, C. PEZZI, M. FORNI, D.J. FLINT et E. SEREN, 2002, « Role of prolactin, growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mammary gland involution in the dairy cow », *Journal of Dairy Science*, 85, 3 : 507-513.
- ALBAAJ A., 2010, *Effets à court terme de l'omission d'une traite ou de traites incomplètes sur la sécrétion de lait chez la vache laitière*. Rennes, Agrocampus. Mémoire de fin d'études - Master Biologie, Agronomie, Santé (BAS). Spécialité Biologie Appliquée aux Productions et à la Santé Animales (BAPSA). Parcours Recherche.
- ALBAAJ A., P.G. MARNET, C. HURTAUD et J. GUINARD-FLAMENT, 2018, « Adaptation of dairy cows to increasing degrees of incomplete milk removal during a single milking interval », *Journal of Dairy Science*, 101, 9 : 8492-8504.
- ANDREWS P., 1970, « Purification of lactose synthetase a protein from human milk and demonstration of its interaction with alpha-lactalbumin », *FEBS letters*, 9, 5 : 297-300.
- ANNISON E.F., R. BICKERSTAFFE et J.L. LINZELL, 1974, « Glucose and fatty acid metabolism in cows producing milk of low fat content », *The Journal of Agricultural Science*, 82, 01 : 87.
- ARNAUD E., 2018, *Effet d'une restriction alimentaire sur l'aptitude des vaches laitières à développer une réponse pro-inflammatoire*. Rennes, Agrocampus. Mémoire de fin d'études d'Ingénieur de l'Institut Supérieur des Sciences agronomiques, agroalimentaires, horticoles et du paysage, 78pp.
- BABAD H. et W.Z. HASSID, 1966, « Soluble uridine diphosphate D-galactose: D-glucose beta-4-D-galactosyltransferase from bovine milk », *The Journal of Biological Chemistry*, 241, 11 : 2672-2678.
- BARTON K., 2018, « MuMIn: Multi-Model Inference. R package version 1.42.1. <https://CRAN.R-project.org/package=MuMIn> »,.
- BATES D., M. MÄCHLER, B. BOLKER et S. WALKER, 2015, « Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4 », *Journal of Statistical Software*, 67, 1.
- BAUMAN D.E., 1999, « Bovine somatotropin and lactation: from basic science to commercial application », *Domestic Animal Endocrinology*, 17, 2-3 : 101-116.
- BAXTER C.F., M. KLEIBER et A.L. BLACK, 1956, « The blood precursors of lactose as studied with ¹⁴C-labeled metabolites in intact dairy cows », *Biochimica et Biophysica Acta*, 21, 2 : 277-285.
- BEN CHEDLY H., M. BOUTINAUD, P. BERNIER-DODIER, P.-G. MARNET et P. LACASSE, 2010, « Disruption of cell junctions induces apoptosis and reduces synthetic activity in lactating goat mammary gland », *Journal of Dairy Science*, 93, 7 : 2938-2951.
- BEN CHEDLY H., P. LACASSE, P.-G. MARNET et M. BOUTINAUD, 2013, « The decrease in milk yield during once daily milking is due to regulation of synthetic activity rather than apoptosis of mammary epithelial cells in goats », *Animal*, 7, 01 : 124-133.
- BEN CHEDLY H., P. LACASSE, P.-G. MARNET, S. WIART-LETORT, L. FINOT et M. BOUTINAUD, 2009, « Cell junction disruption after 36 h milk accumulation was

- associated with changes in mammary secretory tissue activity and dynamics in lactating dairy goats », *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 60 Suppl 3 : 105-111.
- BERGA S.E., 1984, « Electrical potentials and cell-to-cell dye movement in mouse mammary gland during lactation », *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 247, 1 : C20-C25.
- BERGER E.G. et J. ROHRER, 2003, « Galactosyltransferase - still up and running », *Biochimie*, 85, 3-4 : 261-274.
- BERNIER-DODIER P., L. DELBECCHI, G.F. WAGNER, B.G. TALBOT et P. LACASSE, 2010, « Effect of milking frequency on lactation persistency and mammary gland remodeling in mid-lactation cows », *Journal of Dairy Science*, 93, 2 : 555-564.
- BJERRE-HARPØTH V., N.C. FRIGGENS, V.M. THORUP, T. LARSEN, B.M. DAMGAARD, K.L. INGVAARTSEN et K.M. MOYES, 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*, 95, 5 : 2362-2380.
- BLECK G., M. WHEELER, L. HANSEN, H. CHESTER-JONES et D. MILLER, 2009, « Lactose Synthase Components in Milk: Concentrations of α -Lactalbumin and β 1,4-Galactosyltransferase in Milk of Cows from Several Breeds at Various Stages of Lactation », *Reproduction in Domestic Animals*, 44, 2 : 241-247.
- BOUTINAUD M., M.H. BEN CHEDLY, E. DELAMAIRE et J. GUINARD-FLAMENT, 2008, « Milking and Feed Restriction Regulate Transcripts of Mammary Epithelial Cells Purified from Milk », *Journal of Dairy Science*, 91, 3 : 988-998.
- BREW K., T.C. VANAMAN et R.L. HILL, 1968, « The role of alpha-lactalbumin and the A protein in lactose synthetase: a unique mechanism for the control of a biological reaction », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 59, 2 : 491-497.
- BROCARD V., G. TROU, F. GERVAIS, N. MULLER, K. QUEMENEUR et J. GUINARD-FLAMENT, 2015, « En Bretagne, les éleveurs laitiers changent peu leurs horaires et intervalles de traite ». in Rencontre Recherche Ruminants. 189.
- BRODBECK U., W.L. DENTON, N. TANAHASHI et K.E. EBNER, 1967, « The isolation and identification of the B protein of lactose synthetase as alpha-lactalbumin », *The Journal of Biological Chemistry*, 242, 7 : 1391-1397.
- BRODBECK U. et K.E. EBNER, 1966, « Resolution of a soluble lactose synthetase into two protein components and solubilization of microsomal lactose synthetase », *The Journal of Biological Chemistry*, 241, 3 : 762-764.
- BUCKLEY F., K. O'SULLIVAN, J.F. MEE, R.D. EVANS et P. DILLON, 2003, « Relationships Among Milk Yield, Body Condition, Cow Weight, and Reproduction in Spring-Calved Holstein-Friesians », *Journal of Dairy Science*, 86, 7 : 2308-2319.
- BUDRAS K.-D. et G. JAHRMÄRKER dir., 2008, *Bovine anatomy: an illustrated text*, Hannover, Schlüter.

- CAI J., D. WANG et J. LIU, 2018, « Regulation of fluid flow through the mammary gland of dairy cows and its effect on milk production: a systematic review: Mammary gland fluid flow and milk production », *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98, 4 : 1261-1270.
- CAPUCO A.V., D.L. WOOD, R. BALDWIN, K. MCLEOD et M.J. PAAPE, 2001, « Mammary cell number, proliferation, and apoptosis during a bovine lactation: relation to milk production and effect of bST », *Journal of Dairy Science*, 84, 10 : 2177-2187.
- CHARTON C., 2017, « Caractérisation de l'adaptation de la glande mammaire des vaches laitières à l'allongement de l'intervalle entre traites ». Thèse sous le label de l'Université Bretagne Loire pour obtenir le grade de Docteur d'Agrocampus Ouest Spécialité Biologie et Agronomie. 251 p.
- CHARTON C., J. GUINARD-FLAMENT, R. LEFEBVRE, S. BARBEY, Y. GALLARD, D. BOICHARD et H. LARROQUE, 2018, « Genetic parameters of milk production traits in response to a short once-daily milking period in crossbred Holstein x Normande dairy cows », *Journal of Dairy Science*, 101, 3 : 2235-2247.
- CHARTON C., H. LARROQUE, S. POCHET, P. GERMON, G. LEQUEUX et J. GUINARD-FLAMENT, 2019, « Response profiles of dairy cows to a single 24-h milking interval in relation with milk proteolysis, udder expansion and immune traits », *Animal*, 13, 06 : 1224-1233.
- CHARTON C., H. LARROQUE, C. ROBERT-GRANIÉ, D. POMIÈS, H. LECLERC, N.C. FRIGGENS et J. GUINARD-FLAMENT, 2016, « Individual responses of dairy cows to a 24-hour milking interval », *Journal of Dairy Science*, 99, 4 : 3103-3112.
- COWIE A.T. et J.S. TINDAL, 1971, *The physiology of lactation*, Edward Arnold.
- DALTON R.G. et E.W. FISHER, 1961, « Plasma and Blood Volumes in Ayrshire Cattle », *British Veterinary Journal*, 117, 3 : 115-119.
- DAVIS S.R. et R.J. COLLIER, 1985, « Mammary blood flow and regulation of substrate supply for milk synthesis », *Journal of Dairy Science*, 68, 4 : 1041-1058.
- DELAMAIRE E. et J. GUINARD-FLAMENT, 2005, « Milking frequency affects mammary epithelium integrity from 16-h milking interval in dairy cows », Proceedings of the 7th International Workshop on "Biology of Lactation in Farm Animals" (BOLFA) (p. 178-179). Livestock Production Science, 90. Presented at 7. International Workshop on Biology of Lactation in Farm Animals, Bled.
- DELAMAIRE E. et J. GUINARD-FLAMENT, 2006, « Longer Milking Intervals Alter Mammary Epithelial Permeability and the Udder's Ability to Extract Nutrients », *Journal of Dairy Science*, 89, 6 : 2007-2016.
- DESSAUGE F., V. LOLLIVIER, B. PONCHON, R. BRUCKMAIER, L. FINOT, S. WIART, E. CUTULLIC, C. DISENHAUS, S. BARBEY et M. BOUTINAUD, 2011, « Effects of nutrient restriction on mammary cell turnover and mammary gland remodeling in lactating dairy cows », *Journal of Dairy Science*, 94, 9 : 4623-4635.
- ELMORE S., 2007, « Apoptosis: a review of programmed cell death », *Toxicologic Pathology*, 35, 4 : 495-516.

- ELY F. et W. PETERSEN, 1940, « The ejection of milk from the mammary gland », *Journal of Dairy Science*, 23 : 536–537.
- FAULKNER A. et M. PEAKER, 1987, « Regulation of Mammary Glucose Metabolism in Lactation ». in M. C. Neville et C. W. Daniel (dir.): *The Mammary Gland*. 535-562. Boston, MA, Springer US.
- FAYOLLE L., 2015, « Le lactose, indicateur de déficit énergétique chez la vache laitière ? » Thèse d'Etat de Docteur Vétérinaire, VetAgro Sup. 143 p.
- FITZGERALD D.K., U. BRODBECK, I. KIYOSAWA, R. MAWAL, B. COLVIN et K.E. EBNER, 1970, « Alpha-lactalbumin and the lactose synthetase reaction », *The Journal of Biological Chemistry*, 245, 8 : 2103-2108.
- FLEET I.R. et M. PEAKER, 1978, « Mammary function and its control at the cessation of lactation in the goat. », *The Journal of Physiology*, 279, 1 : 491-507.
- FLINT D.J. et C.H. KNIGHT, 1997, « Interactions of prolactin and growth hormone (GH) in the regulation of mammary gland function and epithelial cell survival », *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2, 1 : 41-48.
- FORSBÄCK L., H. LINDMARK-MÅNSSON, A. ANDRÉN, M. AKERSTEDT, L. ANDRÉE et K. SVENNERSTEN-SJAUNJA, 2010, « Day-to-day variation in milk yield and milk composition at the udder-quarter level », *Journal of Dairy Science*, 93, 8 : 3569-3577.
- FORSYTH I.A., 1986, « Variation among species in the endocrine control of mammary growth and function: the roles of prolactin, growth hormone, and placental lactogen », *Journal of Dairy Science*, 69, 3 : 886-903.
- FOX J. et S. WEISBERG, 2011, « An {R} Companion to Applied Regression, Second Edition. Thousand Oaks CA: Sage. URL: <http://socserv.socsci.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion> »,.
- FRANDSON R.D., W.L. WILKE et A.D. FAILS, 2009, *Anatomy and Physiology of Farm Animals*, Ames, Iowa, Wiley-Blackwell.
- GROSSMAN M. et W.J. KOOPS, 2003, « Modeling Extended Lactation Curves of Dairy Cattle: A Biological Basis for the Multiphasic Approach », *Journal of Dairy Science*, 86, 3 : 988-998.
- GUINARD-FLAMENT J., E. DELAMAIRE, P. LAMBERTON et J.L. PEYRAUD, 2007, « Adaptations of Mammary Uptake and Nutrient Use to Once-Daily Milking and Feed Restriction in Dairy Cows », *Journal of Dairy Science*, 90, 11 : 5062-5072.
- GUINARD-FLAMENT J., E. DELAMAIRE, S. LEMOSQUET, M. BOUTINAUD et Y. DAVID, 2006, « Changes in mammary uptake and metabolic fate of glucose with once-daily milking and feed restriction in dairy cows », *Reproduction Nutrition Development*, 46, 5 : 589-598.
- GUINARD-FLAMENT J., Y. GALLARD et H. LARROQUE, 2011a, « Lactose in blood plasma and the ability of dairy cows to tolerate once-daily milking in terms of milk loss and milk recovery », *Journal of Dairy Science*, 94, 7 : 3446-3454.

- GUINARD-FLAMENT J., S. LEMOSQUET, E. DELAMAIRE, G. LE BRIS, P. LAMBERTON et C. HURTAUD, 2011b, « Alteration of the nutrient uptake by the udder over an extended milking interval in dairy cows », *Journal of Dairy Science*, 94, 11 : 5458-5468.
- GUMBINER B.M., 1996, « Cell Adhesion: The Molecular Basis of Tissue Architecture and Morphogenesis », *Cell*, 84, 3 : 345-357.
- HAILE-MARIAM M. et J.E. PRYCE, 2017, « Genetic parameters for lactose and its correlation with other milk production traits and fitness traits in pasture-based production systems », *Journal of Dairy Science*, 100, 5 : 3754-3766.
- HANIGAN M.D., 1995, « Dynamic models of ruminant mammary metabolism », *Modeling Ruminant Digestion and Metabolism* : 370-412.
- HANIGAN M.D., L.A. CROMPTON, J.A. METCALF et J. FRANCE, 2001, « Modelling mammary metabolism in the dairy cow to predict milk constituent yield, with emphasis on amino acid metabolism and milk protein production: model construction », *Journal of Theoretical Biology*, 213, 2 : 223-239.
- HECK J.M.L., H.J.F. VAN VALENBERG, J. DIJKSTRA et A.C.M. VAN HOOIJDONK, 2009, « Seasonal variation in the Dutch bovine raw milk composition », *Journal of Dairy Science*, 92, 10 : 4745-4755.
- HERVÉ L., H. QUESNEL, V. LOLLIVIER et M. BOUTINAUD, 2016, « Regulation of cell number in the mammary gland by controlling the exfoliation process in milk in ruminants », *Journal of Dairy Science*, 99, 1 : 854-863.
- HERVÉ L., H. QUESNEL, V. LOLLIVIER, J. PORTANGUEN, R.M. BRUCKMAIER et M. BOUTINAUD, 2017, « Mammary epithelium disruption and mammary epithelial cell exfoliation during milking in dairy cows », *Journal of Dairy Science*, 100, 12 : 9824-9834.
- HICKSON R.E., N. LOPEZ-VILLALOBOS, D.E. DALLEY, D.A. CLARK et C.W. HOLMES, 2006, « Yields and Persistency of Lactation in Friesian and Jersey Cows Milked Once Daily », *Journal of Dairy Science*, 89, 6 : 2017-2024.
- HOLLMANN K.H., 1974, « Cytology and fine structure of the mammary gland - Chapter one ». in *Lactation, A Comprehensive Treatise*. New York.
- HUPPERTZ T. et A.L. KELLY, 2009, « Properties and Constituents of Cow's Milk ». in *Milk Processing and Quality Management*. 23-47. Wiley-Blackwell.
- JAEGER B., 2017, « r2glmm: Computes R Squared for Mixed (Multilevel) Models. R package version 0.1.2. <https://CRAN.R-project.org/package=r2glmm> »,.
- JAMMES H. et J. DJIANE, 1988, « Le développement de la glande mammaire et son contrôle hormonal dans l'espèce bovine », *INRA Productions animales*, 1, 5 : 299-310.
- JENSEN R.G. dir., 1995, *Handbook of milk composition*, San Diego, Academic Press.
- KAUFMANN W. et H. HAGEMEISTER, 1987, « Composition of milk », *HO Gravert (Ed), Dairy-cattle production* : 107-171.

- KNIGHT C.H., A. SORENSEN et D.D. MUIR, 2000, « Non-nutritional (novel) techniques for manipulation of milk composition », *British Society of Animal Science*, Occasional Publication, 25 : 17.
- KOBAYASHI K., C. KUKI, S. OYAMA et H. KUMURA, 2016, « Pro-inflammatory cytokine TNF- α is a key inhibitory factor for lactose synthesis pathway in lactating mammary epithelial cells », *Experimental Cell Research*, 340, 2 : 295-304.
- KOBAYASHI K., S. OYAMA, A. NUMATA, Md.M. RAHMAN et H. KUMURA, 2013, « Lipopolysaccharide Disrupts the Milk-Blood Barrier by Modulating Claudins in Mammary Alveolar Tight Junctions » B. Kaltenboeck (dir.), *PLoS ONE*, 8, 4 : e62187.
- KUHN N.J. et J.L. LINZELL, 1970, « Measurement of the quantity of lactose passing into mammary venous plasma and lymph in goats and in a cow », *Journal of Dairy Research*, 37, 02 : 203.
- KUZNETSOVA A., P.B. BROCKHOFF et R.H.B. CHRISTENSEN, 2017, « lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models », *Journal of Statistical Software*, 82, 13.
- LÊ S., J. JOSSE et F. HUSSON, 2008, « FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis », *Journal of Statistical Software*, 25, 1.
- LE MOSQUET S. et P. FAVERDIN, 2001, « A dynamic model to analyse intravenous glucose and insulin tolerance tests performed on dairy cows », *British Journal of Nutrition*, 86, 3 : 359-369.
- LE MOSQUET S., G. RAGGIO, G.E. LOBLEY, H. RULQUIN, J. GUINARD-FLAMENT et H. LAPIERRE, 2009, « Whole-body glucose metabolism and mammary energetic nutrient metabolism in lactating dairy cows receiving digestive infusions of casein and propionic acid », *Journal of Dairy Science*, 92, 12 : 6068-6082.
- LENTH R., 2019, « emmeans: Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means. R package version 1.3.3. <https://CRAN.R-project.org/package=emmeans> »,.
- LINZELL J.L. et M. PEAKER, 1971, « Mechanism of milk secretion », *Physiological Reviews*, 51, 3 : 564-597.
- , 1973, « Changes in mammary gland permeability at the onset of lactation in the goat: an effect on tight junctions? », *The Journal of Physiology*, 230, 1 : 13P-14P.
- LITTLEJOHN M.D., C.G. WALKER, H.E. WARD, K.B. LEHNERT, R.G. SNELL, G.A. VERKERK, R.J. SPELMAN, D.A. CLARK et S.R. DAVIS, 2010, « Effects of reduced frequency of milk removal on gene expression in the bovine mammary gland », *Physiological Genomics*, 41, 1 : 21-32.
- LOLLIVIER V., L. YART, M. BOUTINAUD et F. DESSAUGE, 2014, « La lactation, Chapitre 24 ». in *Reproduction animale et humaine*. Synthèses. 447-460. Quae.
- LUCY M.C., G.A. VERKERK, B.E. WHYTE, K.A. MACDONALD, L. BURTON, R.T. CURSONS, J.R. ROCHE et C.W. HOLMES, 2009, « Somatotrophic axis components and nutrient partitioning in genetically diverse dairy cows managed under different feed allowances in a pasture system », *Journal of Dairy Science*, 92, 2 : 526-539.

- MACIAS H. et L. HINCK, 2012, « Mammary gland development: Mammary gland development », *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 1, 4 : 533-557.
- MALEK DOS REIS C.B., J.R. BARREIRO, L. MESTIERI, M.A. de F. PORCIONATO et M.V. DOS SANTOS, 2013, « Effect of somatic cell count and mastitis pathogens on milk composition in Gyr cows », *BMC Veterinary Research*, 9, 1 : 67.
- MARSHALL F.H.A. et J.M. KIRKNESS, 1907, « On the Formation of Lactose », *Biochemical Journal*, 2, 1-2 : 1-6.
- McFADDEN T.B., R.M. AKERS et A.V. CAPUCO, 1988, « Relationship of Milk Proteins in Blood with Somatic Cell Counts in Milk of Dairy Cows », *Journal of Dairy Science*, 71, 3 : 826-834.
- McFADDEN T.B., R.M. AKERS et G.W. KAZMER, 1987, « Alpha-Lactalbumin in Bovine Serum: Relationships with Udder Development and Function », *Journal of Dairy Science*, 70, 2 : 259-264.
- McMANAMAN J.L. et M.C. NEVILLE, 2003, « Mammary physiology and milk secretion », *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55, 5 : 629-641.
- MIGLIOR F., A. SEWALEM, J. JAMROZIK, J. BOHMANOVA, D.M. LEFEBVRE et R.K. MOORE, 2007, « Genetic Analysis of Milk Urea Nitrogen and Lactose and Their Relationships with Other Production Traits in Canadian Holstein Cattle », *Journal of Dairy Science*, 90, 5 : 2468-2479.
- MIGLIOR F., A. SEWALEM, J. JAMROZIK, D.M. LEFEBVRE et R.K. MOORE, 2006, « Analysis of Milk Urea Nitrogen and Lactose and Their Effect on Longevity in Canadian Dairy Cattle », *Journal of Dairy Science*, 89, 12 : 4886-4894.
- MITCHELL H.H., 1928, « Check formulas for surface area of sheep », *A Year's Progress in Solving Farm Problems* : 155 – 158.
- NICKERSON S.C. et R.M. AKERS, 2011, « Mammary gland - Anatomy ». in *Encyclopedia of Dairy Sciences*. 328-337. Elsevier.
- PAPE-ZAMBITO D.A., A.L. MAGLIARO et R.S. KENSINGER, 2007, « Concentrations of 17 β -Estradiol in Holstein Whole Milk », *Journal of Dairy Science*, 90, 7 : 3308-3313.
- PERUZZI F., M. PRISCO, M. DEWS, P. SALOMONI, E. GRASSILLI, G. ROMANO, B. CALABRETTA et R. BASERGA, 1999, « Multiple signaling pathways of the insulin-like growth factor 1 receptor in protection from apoptosis », *Molecular and Cellular Biology*, 19, 10 : 7203-7215.
- PITELKA D.R., 1983, « Effects of extracellular calcium depletion on membrane topography and occluding junctions of mammary epithelial cells in culture », *The Journal of Cell Biology*, 96, 3 : 613-624.
- POLLOTT G.E., 2000, « A Biological Approach to Lactation Curve Analysis for Milk Yield », *Journal of Dairy Science*, 83, 11 : 2448-2458.
- POLLOTT G.E., 2004, « Deconstructing milk yield and composition during lactation using biologically based lactation models », *Journal of Dairy Science*, 87, 8 : 2375-2387.

- PRENDIVILLE R., K.M. PIERCE et F. BUCKLEY, 2009, « An evaluation of production efficiencies among lactating Holstein-Friesian, Jersey, and Jersey x Holstein-Friesian cows at pasture », *Journal of Dairy Science*, 92, 12 : 6176-6185.
- PRIEELS J.P. et A.O. BAREL, 1975, « A fluorimetric study of the interactions of insolubilized human alpha-lactalbumin with galactosyl transferase (A-protein) and with anti-alpha-lactalbumin antibodies », *Biochimica Et Biophysica Acta*, 393, 2 : 496-504.
- PROSSER C.G., I.R. FLEET, A.N. CORPS, E.R. FROESCH et R.B. HEAP, 1990, « Increase in milk secretion and mammary blood flow by intra-arterial infusion of insulin-like growth factor-I into the mammary gland of the goat », *The Journal of Endocrinology*, 126, 3 : 437-443.
- PTAK E., P. BRZOZOWSKI et J. BIENIEK, 2012, « Genetic parameters for lactose percentage in the milk of Polish Holstein-Friesians », *Journal of Animal and Feed Sciences*, 21, 2 : 251-262.
- REIST M., D. ERDIN, D. VON EUW, K. TSCHUEMPERLIN, H. LEUENBERGER, Y. CHILLIARD, H.M. HAMMON, C. MOREL, C. PHILIPONA, Y. ZBINDEN, N. KUENZI et J.W. BLUM, 2002, « Estimation of Energy Balance at the Individual and Herd Level Using Blood and Milk Traits in High-Yielding Dairy Cows », *Journal of Dairy Science*, 85, 12 : 3314-3327.
- REKSEN O., O. HAVREVOLL, Y.T. GRÖHN, T. BOLSTAD, A. WALDMANN et E. ROPSTAD, 2002, « Relationships among body condition score, milk constituents, and postpartum luteal function in Norwegian dairy cows », *Journal of Dairy Science*, 85, 6 : 1406-1415.
- RÉMOND B. et D. POMIÈS, 2005, « Once-daily milking of dairy cows: a review of recent French experiments », *Animal Research*, 54, 6 : 427-442.
- RENNISON M.E., M. KERR, C.V. ADDEY, S.E. HANDEL, M.D. TURNER, C.J. WILDE et R.D. BURGOYNE, 1993, « Inhibition of constitutive protein secretion from lactating mouse mammary epithelial cells by FIL (feedback inhibitor of lactation), a secreted milk protein », *Journal of Cell Science*, 106 (Pt 2) : 641-648.
- RENSING S., E. PASMAN, F. REINHARDT et F. FEDDERSEN, 2002, « New Total Merit Index RZG for Holsteins in Germany with more Emphasis on Herd Life », *Interbull Bull*, 29 : 147-149.
- REYNOLDS M., 1953, « Plasma and Blood Volume in the Cow Using the T-1824 Hematocrit Method », *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 173, 3 : 421-427.
- REZAMAND P., T.A. HOAGLAND, K.M. MOYES, L.K. SILBART et S.M. ANDREW, 2007, « Energy Status, Lipid-Soluble Vitamins, and Acute Phase Proteins in Periparturient Holstein and Jersey Dairy Cows With or Without Subclinical Mastitis », *Journal of Dairy Science*, 90, 11 : 5097-5107.
- RICO D.E., E.R. MARSHALL, J. CHOI, K.E. KAYLEGIAN, C.D. DECHOW et K.J. HARVATINE, 2014, « Within-milking variation in milk composition and fatty acid profile of Holstein dairy cows », *Journal of Dairy Science*, 97, 7 : 4259-4268.

- ROCA FERNANDEZ A.I., 2014, « Animal Factors Condition Milk Performance and Quality of Grazing Dairy Cows », *Iranian Journal of Applied Animal Science*, 4, 1 : 1-20.
- ROWLAND M., T.N. TOZER et M. ROWLAND, 2011, *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications*, Philadelphia, Wolters Kluwer Health/Lippincott William & Wilkins.
- RULQUIN H., 1997, « Régulation de la synthèse et de la sécrétion des constituants du lait chez les ruminants », *4e Rencontre Recherche Ruminants* : 12 p.
- RUPP R. et D. BOICHARD, 1997, « Genetic evaluation of dairy cattle for somatic cell count to improve mastitis resistance ». in 211–214. Institut l'Elevage and INRA, Paris, France.
- SARIKAYA H., G. SCHLAMBERGER, H.H.D. MEYER et R.M. BRUCKMAIER, 2006, « Leukocyte populations and mRNA expression of inflammatory factors in quarter milk fractions at different somatic cell score levels in dairy cows », *Journal of Dairy Science*, 89, 7 : 2479-2486.
- SCHNEEBERGER E.E. et R.D. LYNCH, 1992, « Structure, function, and regulation of cellular tight junctions », *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 262, 6 : L647-L661.
- SCOTT R.A., D.E. BEUMAN et J.H. CLARK, 1976, « Cellular gluconeogenesis by lactating bovine mammary tissue », *Journal of Dairy Science*, 59, 1 : 50-56.
- SHEEHY M.R., A.G. FAHEY, S.P.M. AUNGIER, F. CARTER, M.A. CROWE et F.J. MULLIGAN, 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*, 100, 1 : 536-547.
- SINGH K., J. DOBSON, C.V.C. PHYN, S.R. DAVIS, V.C. FARR, A.J. MOLENAAR et K. STELWAGEN, 2005, « Milk accumulation decreases expression of genes involved in cell–extracellular matrix communication and is associated with induction of apoptosis in the bovine mammary gland », *Livestock Production Science*, 98, 1-2 : 67-78.
- SNEDDON N., N. LOPEZ-VILLALOBOS, R. HICKSON et L. SHALLOO, 2012, « Genetic parameters for lactose and its relationship with concentrations and ratios of other milk components », *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*, 72 : 5.
- SORENSEN B.A., D.D. MUIR et C.H. KNIGHT, 2001, « Thrice-daily milking throughout lactation maintains epithelial integrity and thereby improves milk protein quality », *The Journal of Dairy Research*, 68, 1 : 15-25.
- STELWAGEN K., 1998, « Elevated plasma cortisol reduces permeability of mammary tight junctions in the lactating bovine mammary epithelium », *Journal of Endocrinology*, 159, 1 : 173-178.
- STELWAGEN K., 2001, « Effect of Milking Frequency on Mammary Functioning and Shape of the Lactation Curve », *Journal of Dairy Science*, 84 : E204-E211.
- STELWAGEN K., S.R. DAVIS, V.C. FARR, C.G. PROSSER et R.A. SHERLOCK, 1994a, « Mammary Epithelial Cell Tight Junction Integrity and Mammary Blood Flow

- During an Extended Milking Interval in Goats », *Journal of Dairy Science*, 77, 2 : 426-432.
- STELWAGEN K., V.C. FARR, S.R. DAVIS et C.G. PROSSER, 1995, « EGTA-induced disruption of epithelial cell tight junctions in the lactating caprine mammary gland », *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 269, 4 : R848-R855.
- STELWAGEN K., V.C. FARR, H.A. MCFADDEN, C.G. PROSSER et S.R. DAVIS, 1997, « Time course of milk accumulation-induced opening of mammary tight junctions, and blood clearance of milk components », *The American Journal of Physiology*, 273, 1 Pt 2 : R379-386.
- STELWAGEN K., V.C. FARR, G.D. NICHOLAS, S.R. DAVIS et C.G. PROSSER, 2008, « Effect of milking interval on milk yield and quality and rate of recovery during subsequent frequent milking », *Livestock Science*, 114, 2-3 : 176-180.
- STELWAGEN K., H.A. MCFADDEN et J. DEMMER, 1999, « Prolactin, alone or in combination with glucocorticoids, enhances tight junction formation and expression of the tight junction protein occludin in mammary cells », *Molecular and Cellular Endocrinology*, 156, 1-2 : 55-61.
- STELWAGEN K., R.D. MCLAREN, S.A. TURNER, H.A. MCFADDEN et C.G. PROSSER, 1998, « No Evidence for Basolateral Secretion of Milk Protein in the Mammary Gland of Lactating Goats », *Journal of Dairy Science*, 81, 2 : 434-437.
- STELWAGEN K. et D.J. ORMROD, 1998, « An anti-inflammatory component derived from milk of hyperimmunised cows reduces tight junction permeability in vitro », *Inflammation Research*, 47, 10 : 384-388.
- STELWAGEN K., I. POLITIS, J.H. WHITE, B. ZAVIZION, C.G. PROSSER, S.R. DAVIS et V.C. FARR, 1994b, « Effect of milking frequency and somatotropin on the activity of plasminogen activator, plasminogen, and plasmin in bovine milk », *Journal of Dairy Science*, 77, 12 : 3577-3583.
- STELWAGEN K. et K. SINGH, 2014, « The Role of Tight Junctions in Mammary Gland Function », *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 19, 1 : 131-138.
- STINNAKRE M.G., J.L. VILOTTE, S. SOULIER et J.C. MERCIER, 1994, « Creation and phenotypic analysis of alpha-lactalbumin-deficient mice », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, 14 : 6544-6548.
- TAGAND R., 1932, « Anatomie des vaisseaux mammaires », *Le Lait*, 12, 119 : 881-893.
- THIBAUT C. et M.-C. LEVASSEUR, 2001, « La reproduction chez les mammifères et l'homme », *Ellipses - INRA*. 928 p.
- VETHARANIAM I., S.R. DAVIS, T.K. SOBOLEVA, P.R. SHORTEN et G.C. WAKE, 2003, « Modeling the Interaction of Milking Frequency and Nutrition on Mammary Gland Growth and Lactation », *Journal of Dairy Science*, 86, 6 : 1987-1996.

- WATKINS W.M., 1962, « The Synthesis of Lactose by Particulate Enzyme Preparations from Guinea Pig and Bovine Mammary Glands », *The Journal of Biological Chemistry*, 237, 5 : 10.
- WATTIAUX M.A. et L.E. ARMENTANO, 2000, « Métabolisme des hydrates de carbone chez la vache laitière », *L'Institut Babcock pour la Recherche et le Développement International du Secteur Laitier* : 4.
- WELPER R.D. et A.E. FREEMAN, 1992, « Genetic Parameters for Yield Traits of Holsteins, Including Lactose and Somatic Cell Score », *Journal of Dairy Science*, 75, 5 : 1342-1348.
- WHEELLOCK J.V. et J.A.F. ROOK, 1966, « Lactose in the blood and urine of cows », *Journal of Dairy Research*, 33, 01 : 37.
- XIAO C.T. et J.P. CANT, 2005, « Relationship between glucose transport and metabolism in isolated bovine mammary epithelial cells », *Journal of Dairy Science*, 88, 8 : 2794-2805.
- ZAMBRANO-BIGIARINI M., 2017, *hydroGOF: Goodness-of-fit functions for comparison of simulated and observed hydrological time series R package version 0.3-10.*, Zenodo.
- ZHANG Y., S. ZHANG, W. GUAN, F. CHEN, L. CHENG, Y. LV et J. CHEN, 2018, « GLUT1 and lactose synthetase are critical genes for lactose synthesis in lactating sows », *Nutrition & Metabolism*, 15, 1.

ANNEXE I - ÉTUDE STATISTIQUE

RStudio version 1.1.463 – R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

URL <https://www.R-project.org>.

Package	Fonction	Utilisation	Source
car	Anova	Anova type III	Fox et Weisberg (2011)
car	cor	Corrélation	Fox et Weisberg (2011)
emmeans	emmeans	Moyenne ajustée	Lenth (2019)
FactoMineR	PCA	ACP	Lê <i>et al.</i> (2008)
hydroGOF	rmse	RMSE	Zambrano-Bigiarini (2017)
lme4	lmer	Modèle linéaire	Bates <i>et al.</i> (2015)
lmerTest	step	Backward modèle	Kuznetsova <i>et al.</i> (2017)
MuMin	r.squaredGLMM	R ² modèle	Barton (2018)
r2glmm	r2beta	R ² partiel	Jaeger (2017)

A. Poids vif

$$PV_{semaine} = \frac{\sum_{jour} PV_{jour}}{\text{Nombre de jours}}$$

B. Production laitière

$$PL_{jour} = PL_{matin} + PL_{soir}$$

$$PL_{semaine} = \frac{\sum_{jour} PL_{jour}}{\text{Nombre de jours}}$$

C. Score cellulaire somatique

$SCS = \log_2 \left(\frac{CCS}{100\,000} \right) + 3$ avec CCS le comptage cellulaire somatique en cellules/mL

$$SCS_{semaine} = \frac{\sum_{jour} SCS_{jour}}{\text{Nombre de jours}}$$

D. Taux de lactose

$$TL_{jour} = \frac{TL_{matin} * PL_{matin} + TL_{soir} * PL_{soir}}{PL_{matin} + PL_{soir}}$$

$$TL_{semaine} = \frac{\sum_{jour} TL_{jour} * PL_{jour}}{\sum_{jour} PL_{jour}}$$

E. Quantité de lactose

$$QL_i = PL_i * TL_i \text{ avec } i \in \{\text{matin ; soir}\}$$

$$QL_{jour} = PL_{matin} * TL_{matin} + PL_{soir} * TL_{soir}$$

$$QL_{semaine} = \frac{\sum_{jour} QL_{jour}}{\text{Nombre de jours}}$$

F. Taux butyreux et taux protéique

$$TB_{jour} = \frac{TB_{matin} * PL_{matin} + TB_{soir} * PL_{soir}}{PL_{matin} + PL_{soir}}$$

$$TP_{jour} = \frac{TP_{matin} * PL_{matin} + TP_{soir} * PL_{soir}}{PL_{matin} + PL_{soir}}$$

$$TB_{semaine} = \frac{\sum_{jour} TB_{jour} * PL_{jour}}{\sum_{jour} PL_{jour}}$$

$$TP_{semaine} = \frac{\sum_{jour} TP_{jour} * PL_{jour}}{\sum_{jour} PL_{jour}}$$

G. Quantité de matières grasses et protéiques

$$MG_i = TB_i * PL_i \text{ avec } i \in \{\text{matin ; soir}\}$$

$$MG_{jour} = TB_{matin} * PL_{matin} + TB_{soir} * PL_{soir}$$

$$MG_{semaine} = \frac{\sum_{jour} MG_{jour}}{\text{Nombre de jours}}$$

$$MP_i = TP_i * PL_i \text{ avec } i \in \{\text{matin ; soir}\}$$

$$MP_{jour} = TP_{matin} * PL_{matin} + TP_{soir} * PL_{soir}$$

$$MP_{semaine} = \frac{\sum_{jour} MP_{jour}}{\text{Nombre de jours}}$$

Tableau 1 : Formules appliquées pour calculer les paramètres d'étude. Les abréviations utilisées sont les suivantes : MG, matière grasse ; MP, matière protéique ; PV, poids vif ; PL, production laitière ; QL, quantité de lactose ; SCS, score cellulaire somatique ; TB, taux butyreux ; TL, taux de lactose du lait ; TP, taux protéique.

Corrélations			Variables							
			PL	TL	QL	TB	MG	TP	MP	SCS
Moyenne	–	Traite matin	0,933 ^{***}	0,934 ^{***}	0,932 ^{***}	0,792 ^{***}	0,865 ^{***}	0,956 ^{***}	0,924 ^{***}	
Moyenne	–	Traite matin	0,870 ^{***}	0,907 ^{***}	0,895 ^{***}	0,573 ^{***}	0,854 ^{***}	0,903 ^{***}	0,876 ^{***}	0,964 ^{***}
Traite matin	–	Traite soir	0,758 ^{***}	0,854 ^{***}	0,763 ^{***}	0,208 ^{***}	0,592 ^{***}	0,844 ^{***}	0,742 ^{***}	

Tableau 2 : Pour chacune des variables de performances laitières, corrélations entre les données moyennées à la semaine, les valeurs à la traite du matin et du soir le jour de la prise de sang pour le dosage de la lactosémie. Les abréviations utilisées sont les suivantes : MG, matière grasse ; MP, matière protéique ; PL, production laitière ; QL, quantité de lactose ; SCS, score cellulaire somatique ; TB, taux butyreux ; TL, taux de lactose du lait ; TP, taux protéique. (N= 640).

^{***} $p < 0,001$. Les corrélations sont calculées avec la méthode de Pearson.

Facteur	Modalité du facteur	Effectif
Âge au vêlage (mois)	24 mois \pm 5	485
	34 mois \pm 5	149
Parité	Primipare	309
	Multipare	331
Stade de lactation (j)	Début (0 – 120)	199
	Milieu (121 – 220)	277
	Fin (221 – 308)	164
Pâturage	Non	201
	Oui	439

Tableau 3 : Tableau de contingence des données utilisées pour l'analyse.

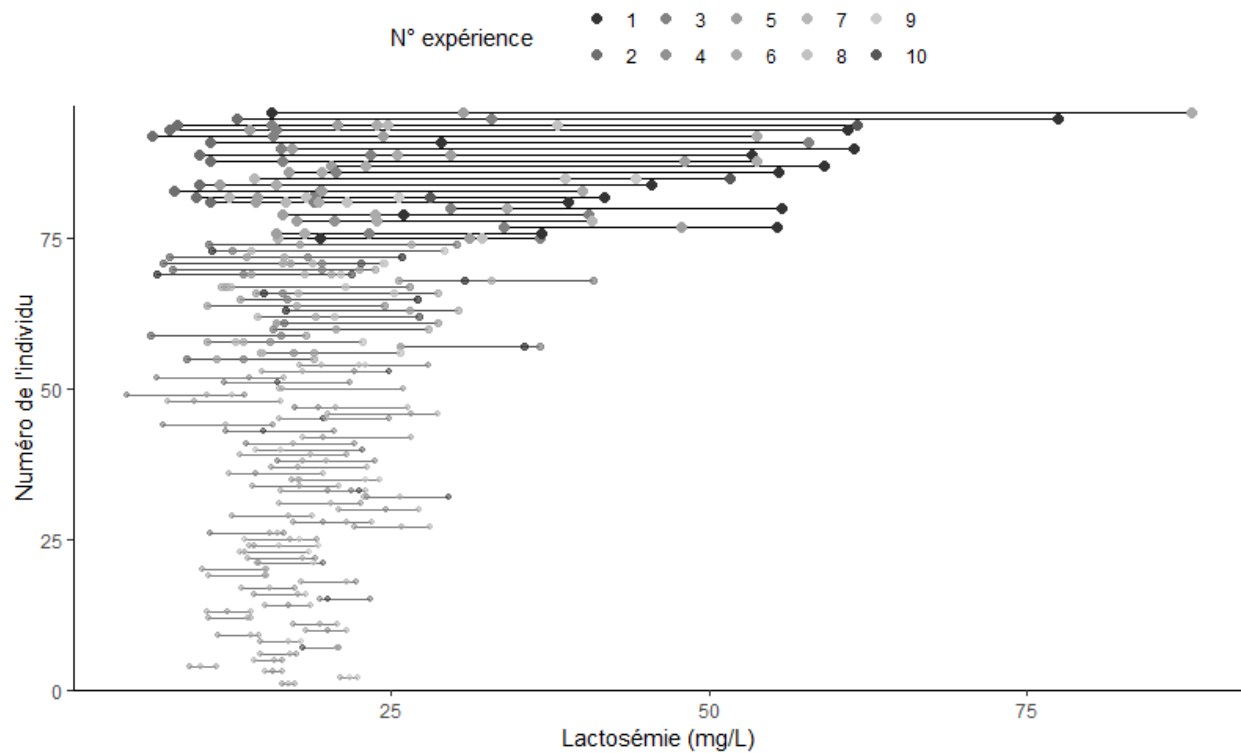


Figure 1 : Variation individuelle de la lactosémie pour les individus ayant participé à au moins 3 expériences. La couleur du point est liée au numéro de l'expérience. (93 individus ; 363 observations).

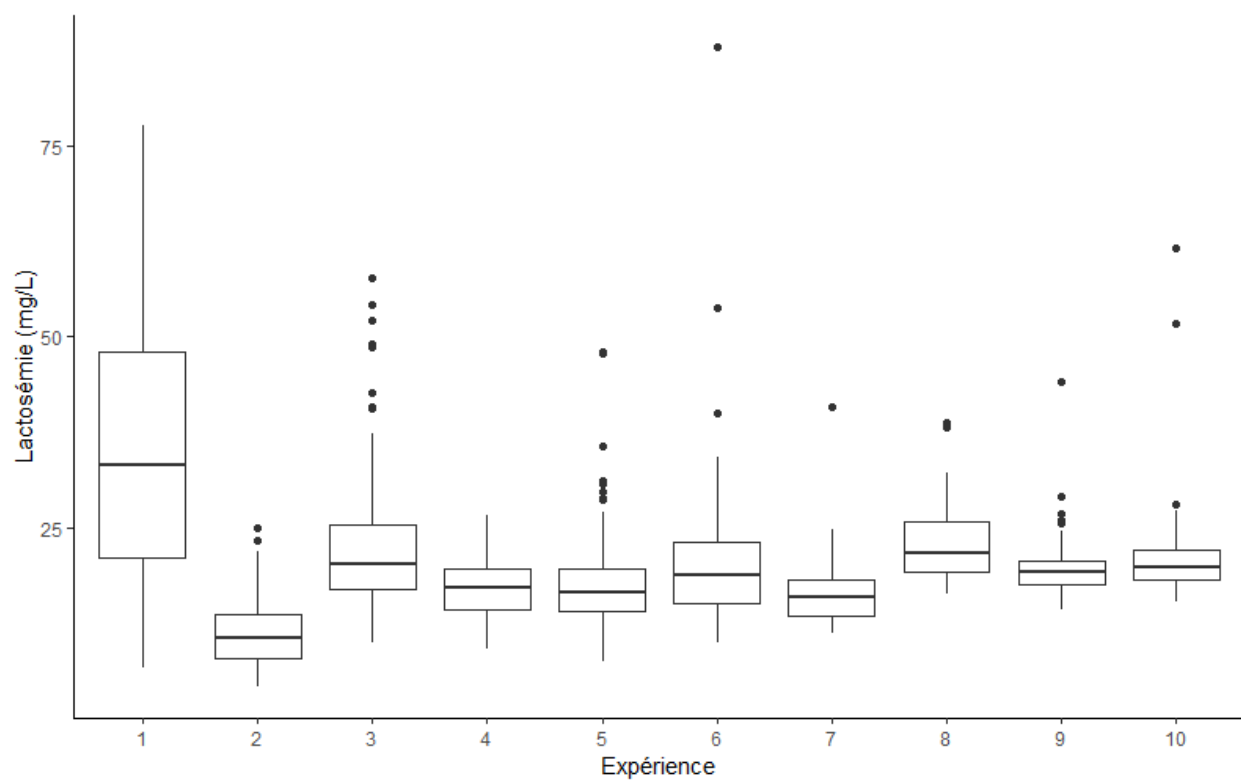


Figure 2 : Boîte à moustache de la lactosémie en fonction de l'expérience. (N = 613).

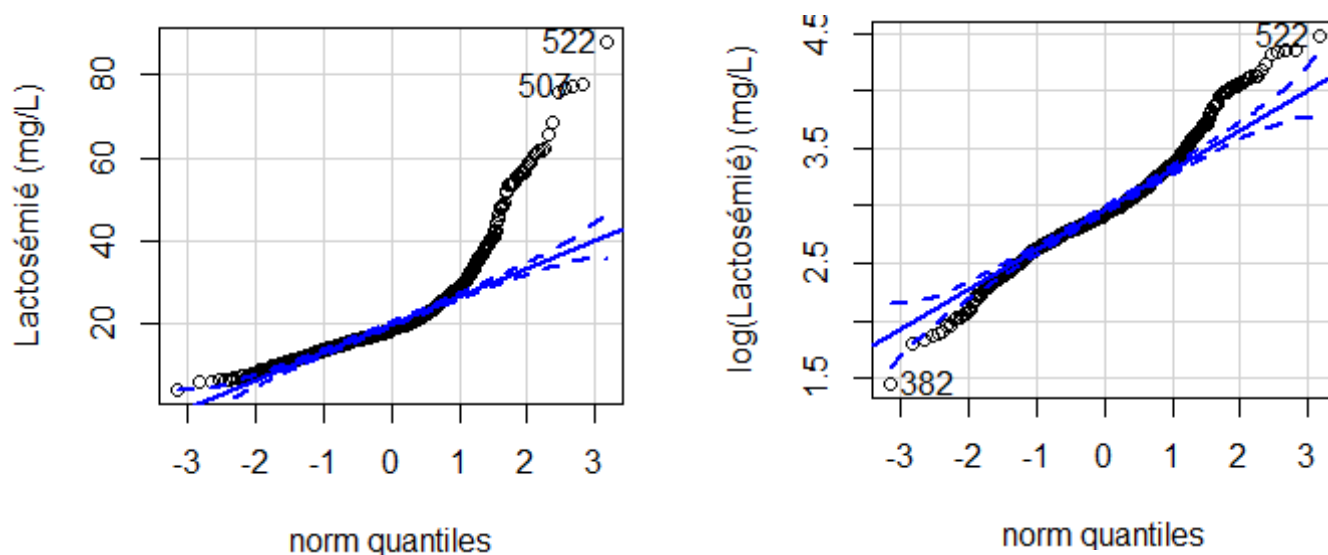
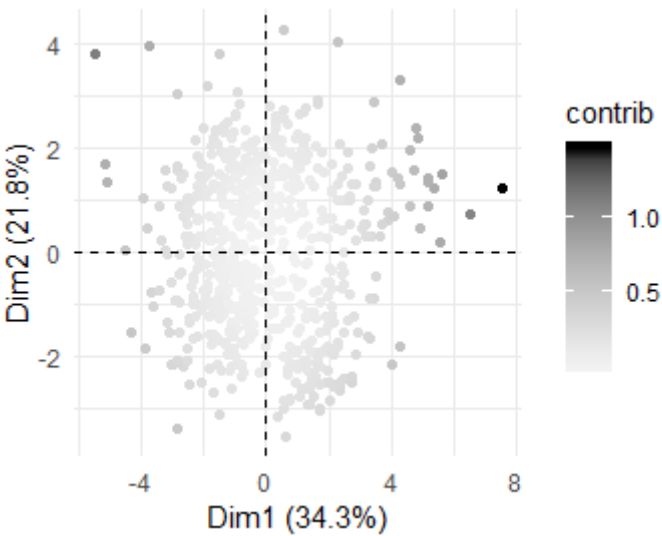


Figure 3 : Représentation des quantiles de la lactosémie (○) en comparaison avec les quantiles théoriques de la loi Normale (—). A gauche : lactosémie (en mg/L) ; A droite : $\log(\text{lactosémie})$. (N = 640).

	Modèle	
	1	2
Variables à expliquer	$\log(\text{Lactosémie})$	$\log(\text{Lactosémie})$
Effets fixes	Âge vêlage	Âge vêlage
	Pâturage	Pâturage
	Parité * $PL_{\text{potentielle}}$	Parité * $PL_{\text{potentielle}}$
	Parité * Stade * PL_{matin}	Parité * Stade * PL_{matin}
	Parité * Stade * TL_{matin}	Parité * Stade * TL_{matin}
	Parité * Stade * TB_{matin}	Parité * Stade * TB_{matin}
	Parité * Stade * MG_{matin}	Parité * Stade * MG_{matin}
	Parité * Stade * TP_{moyen}	Parité * Stade * TP_{moyen}
	Parité * Stade * MP_{matin}	Parité * Stade * MP_{matin}
	Parité * Stade * SCS_{moyen}	Parité * Stade * SCS_{moyen}
	NEC	NEC
	Rapport TB/TP_{matin}	Rapport TB/TP_{matin}
	Poids vif	
Effets aléatoires	$\varepsilon_{\text{Vache}}$ $\varepsilon_{\text{Expérience}}$	$\varepsilon_{\text{Vache}}$ $\varepsilon_{\text{Expérience}}$
Effectif	582	613
AIC après réduction	469	369
R^2	0,67	0,65
RMSE	7,2	7,4

Tableau 4 : Effets fixes et effets aléatoires utilisés dans les modèles. L'AIC est obtenue avec une méthode automatique de *backward*. Les abréviations utilisées sont les suivantes : MG, matière grasse ; MP, matière protéique ; NEC, note d'état corporel ; PV, poids vif ; PL, production laitière ; QL, quantité de lactose ; SCS, score cellulaire somatique ; TB, taux butyreux ; TL, taux de lactose du lait ; TP, taux protéique.

AIC, critère d'information d'Akaike ; R^2 , coefficient de détermination ; RMSE, root-mean-square error.



		Etude statistique	
Individu	Contribution	Individu	Contribution
1	2,32	6	1,18
2	1,74	7	1,07
3	1,29	8	1,02
4	1,28	9	0,95
5	1,24	10	0,94
Contribution sur l'axe 1		Contribution sur l'axe 2	

Les 5 individus les plus forts contributeurs des axes 1 et 2.

Figure 4 : Graphique des individus issus des résultats de l'ACP. (N = 640).

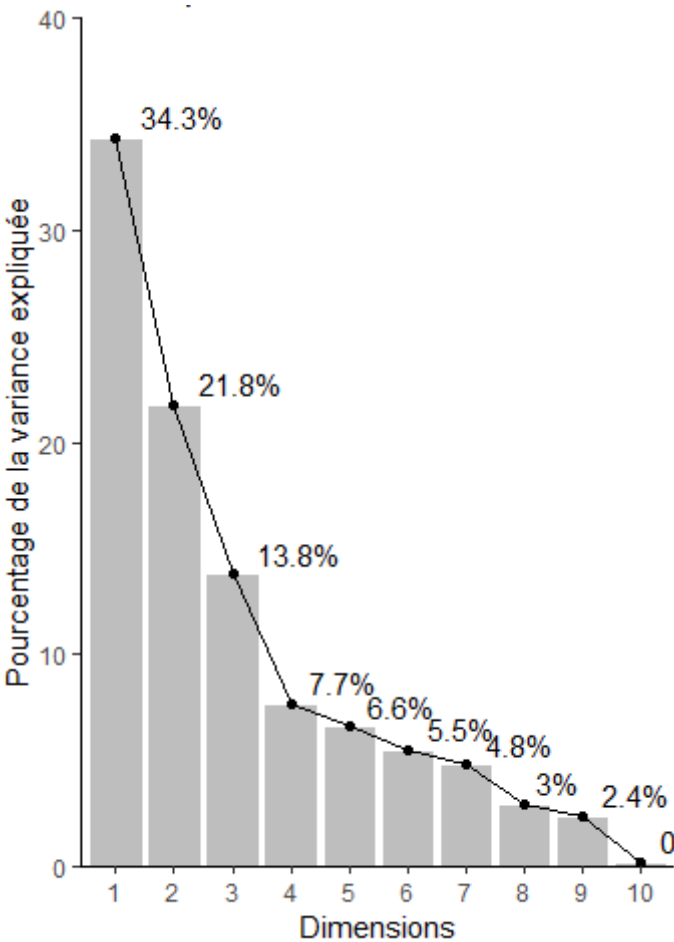


Figure 5 : Variances des dimensions issues des résultats de l'ACP. (N = 640).

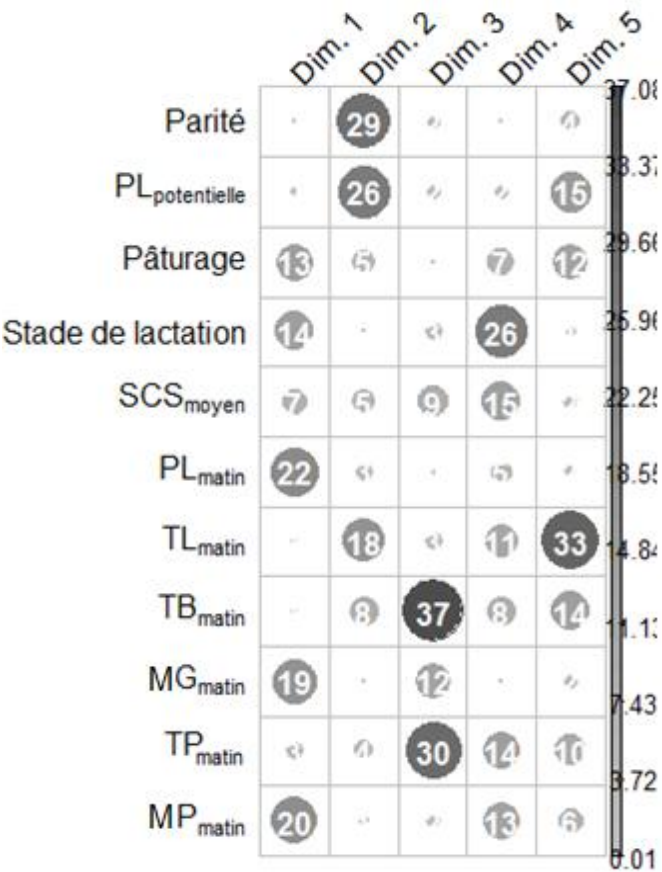


Figure 6 : Qualité de représentation des variables. La valeur chiffrée est la contribution de la variable à l'axe. (N = 640).

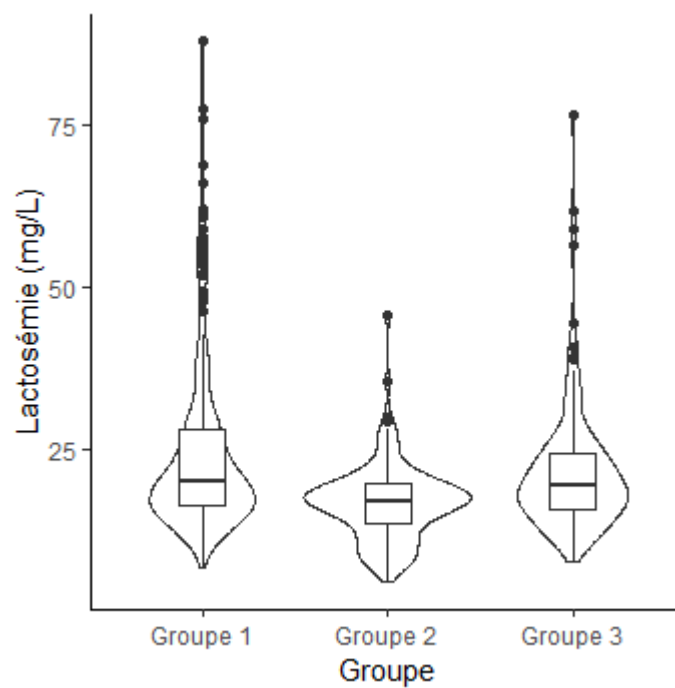


Figure 7 : Violin plot de la lactosémie suivant les groupes obtenus par HCPC. C'est une combinaison d'une boîte à moustache avec un histogramme ayant subi une rotation de 90°. On peut visualiser la répartition de la lactosémie et la distribution des effectifs simultanément. Groupe 1, N = 345 ; Groupe 2, N = 142 ; Groupe 3, N = 153.

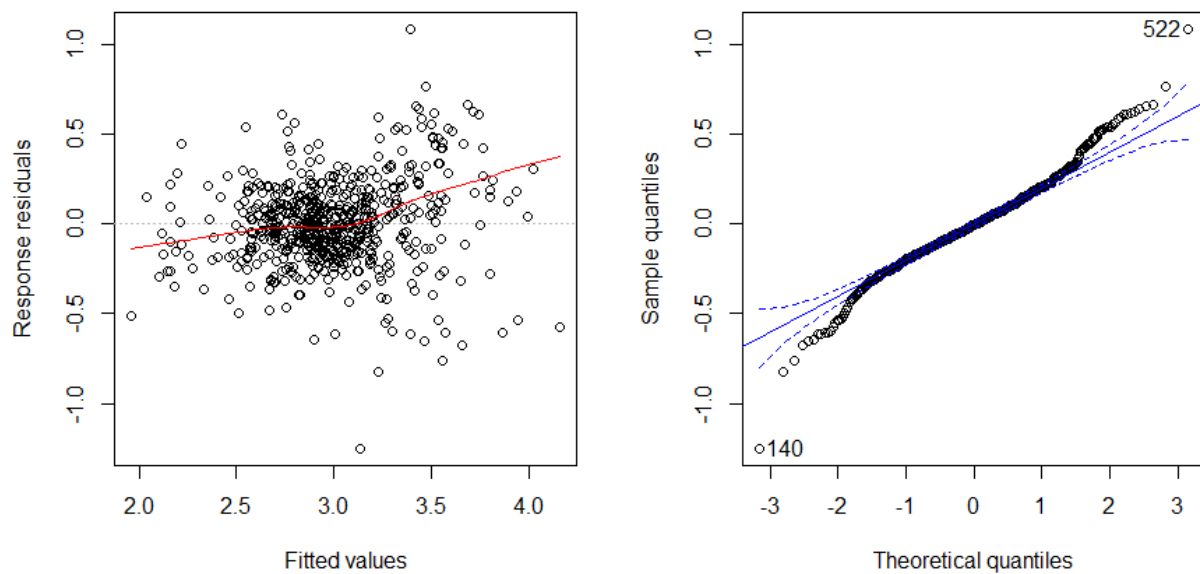


Figure 8 : A gauche, graphique des résidus du modèle 2 (*Response residuals*) en fonction des valeurs ajustées (*Fitted values*). La courbe (—) représente la courbe de tendance du nuage de points (○). A droite, diagramme quantile-quantile de ces résidus : quantiles des résidus (○) en comparaison avec les quantiles théoriques de la loi Normale (—). (N = 613).

Variable	F	ddl	Df.res	<i>p – value</i>
(Intercept)	141,2	1	502,6	***
<i>Parité</i>	11,9	1	593,1	***
<i>Stade</i>	8,8	2	559,6	***
<i>TL_{matin}</i> (g/kg)	23,9	1	520,0	***
<i>MG_{matin}</i> (kg)	0,21	1	601,8	
<i>SCS_{moyen}</i>	59,4	1	568,5	***
<i>Stade : Parité</i>	5,3	2	533,1	**
<i>Stade : MG_{matin}</i> (kg)	3,9	2	558,0	*

Tableau 5 : Analyse de la variance (ANOVA) du modèle linéaire à effets mixtes. Les abréviations utilisées sont les suivantes : ddl, degré de liberté ; F, test de Fisher d'égalité des variances ; MG, matière grasse ; SCS, score cellulaire somatique ; TL, taux de lactose du lait.

$p \leq 0,05$, $** p < 0,01$, $*** p < 0,001$.

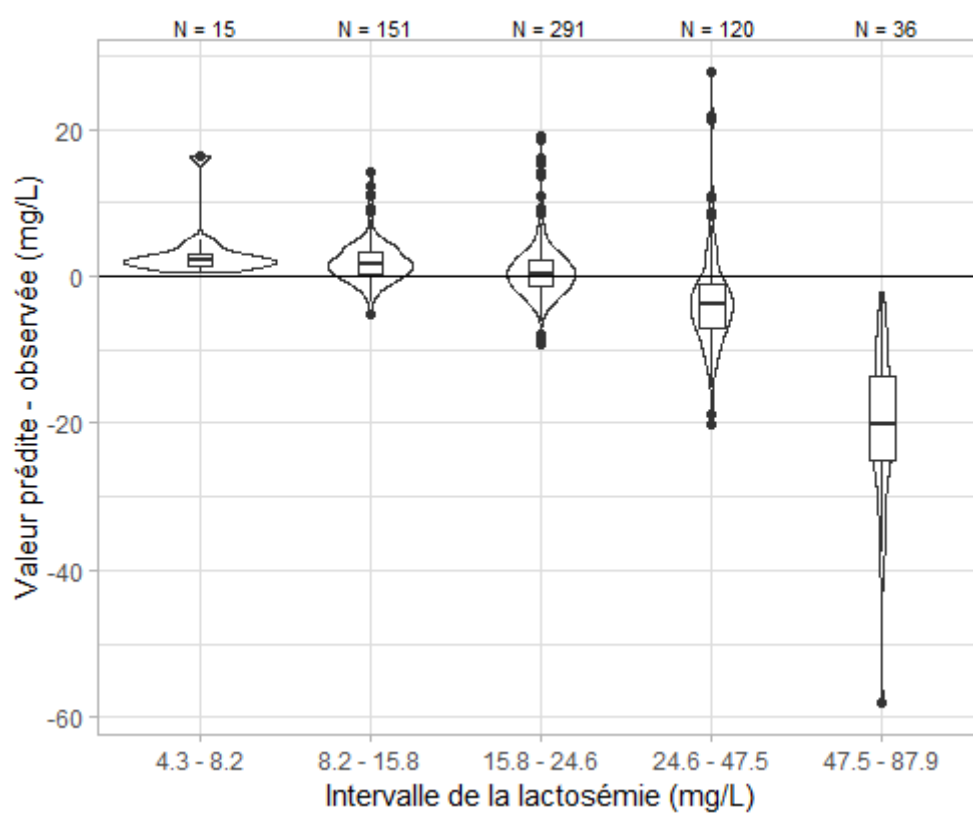


Figure 9 : Violon plot de la différence entre la valeur prédite par le modèle 2 et la valeur réelle de la lactosémie (mg/L) suivant l'intervalle de la lactosémie. (N = 613).

Variable	F	ddl	Df.res	<i>p – value</i>
(Intercept)	772,7	1	526,0	***
<i>Parité</i>	0,9	1	514,0	
<i>Stade</i>	2,0	2	447,2	
<i>PL_{matin}</i> (kg)	0,7	1	531,1	
<i>Lactosémie</i>	31,2	1	321,8	***
<i>TB_{matin}</i> (g/kg)	0,7	1	511,3	
<i>MG_{matin}</i> (kg)	0,8	1	512,8	
<i>SCS_{moyen}</i>	41,5	1	555,3	***
<i>Stade : Parité</i>	4,5	2	456,0	*
<i>Parité : PL_{matin}</i>	1,7	1	524,4	
<i>Stade : PL_{matin}</i>	0,8	2	446,7	
<i>Parité : TB_{matin}</i>	1,4	1	504,9	
<i>Stade : TB_{matin}</i>	1,2	2	443,9	
<i>Parité : MG_{matin}</i> (kg)	3,2	1	511,5	
<i>Stade : MG_{matin}</i> (kg)	0,4	2	447,2	
<i>Parité : SCS_{moyen}</i>	6,1	1	521,4	*
<i>Parité : Stade : PL_{matin}</i>	4,4	2	449,9	*
<i>Parité : Stade : TB_{matin}</i>	5,5	2	449,8	**
<i>Parité : Stade : MG_{matin}</i> (kg)	5,0	2	448,8	**

Tableau 6 : Analyse de la variance (ANOVA) du modèle du taux de lactose du lait (g/kg). Les abréviations utilisées sont les suivantes : ddl, degré de liberté ; F, test de Fisher d'égalité des variances ; MG, matière grasse ; SCS, score cellulaire somatique ; TL, taux de lactose du lait.

* $p \leq 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

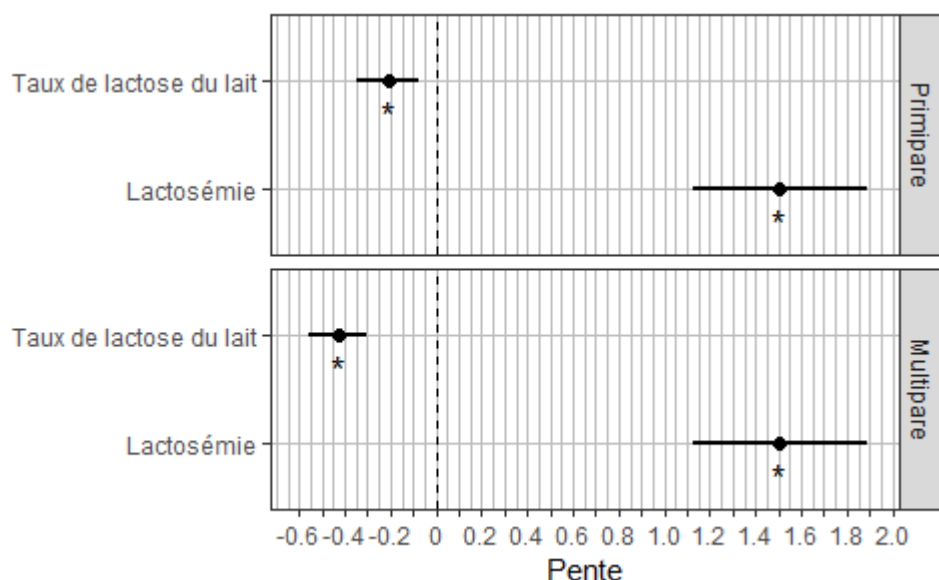


Figure 10 : Comparaison des pentes du taux de lactose du lait (g/kg) et de la lactosémie (mg/L) pour la variable score cellulaire somatique (N = 613). * représente les pentes différentes de 0 avec un seuil de $p \leq 0,05$. Parité : primipares (N = 288) ; multipares (N = 325).

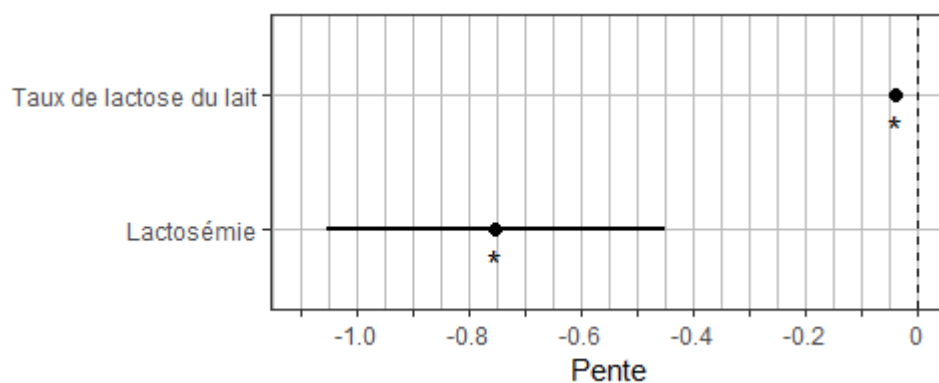


Figure 11 : Comparaison des pentes du taux de lactose du lait (g/kg) pour la variable lactosémie (mg/L) et de la lactosémie (mg/L) pour la variable taux de lactose du lait (g/kg) (N = 613). * représente les pentes différentes de 0 avec un seuil de $p \leq 0,05$.

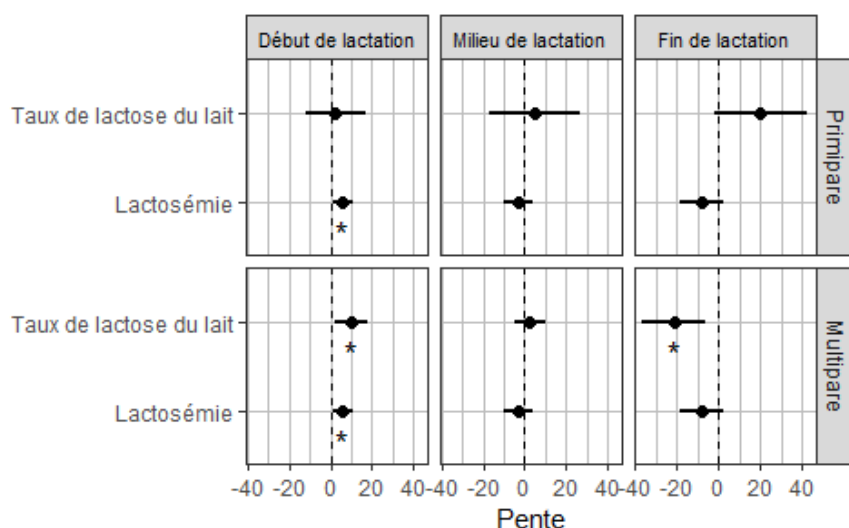


Figure 12 : Comparaison des pentes du taux de lactose du lait (g/kg) et de la lactosémie (mg/L) pour la variable quantité de matière grasse (kg) (N = 613). * représente les pentes différentes de 0 avec un seuil de $p \leq 0,05$. Début de lactation [0 ; 120] (N = 198) ; Milieu de lactation [121 ; 220] (N = 270) ; Fin de lactation [221 ; 308] (N = 145). Parité : primipares (N = 288) ; multipares (N = 325).

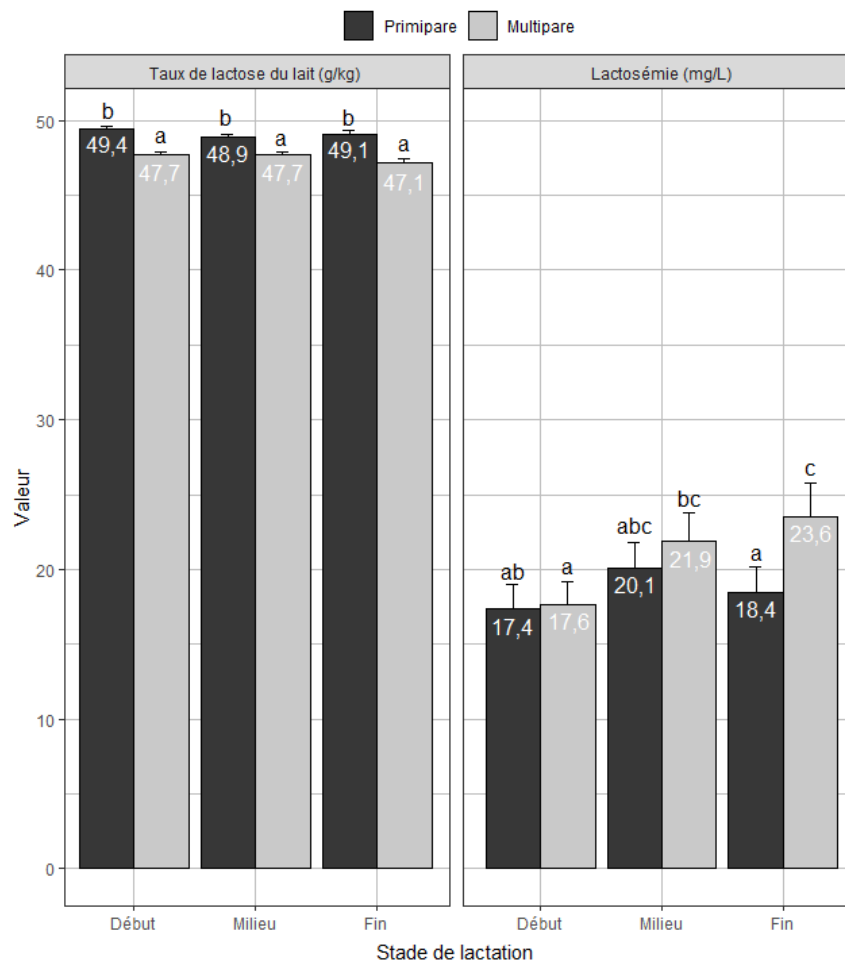


Figure 13 : Comparaison des moyennes du taux de lactose du lait (g/kg) et de la lactosémie (mg/L) suivant le stade de lactation et la parité. (N = 613). Les barres d'erreurs correspondent à l'erreur standard. *a, b* et *c* représente la p-value avec un seuil de $p \leq 0,05$.

Début de lactation [0 ; 120] (N = 198) ; Milieu de lactation [121 ; 220] (N = 270) ; Fin de lactation [221 ; 305] (N = 145). Parité : primipares (N = 288) ; multipares (N = 325).

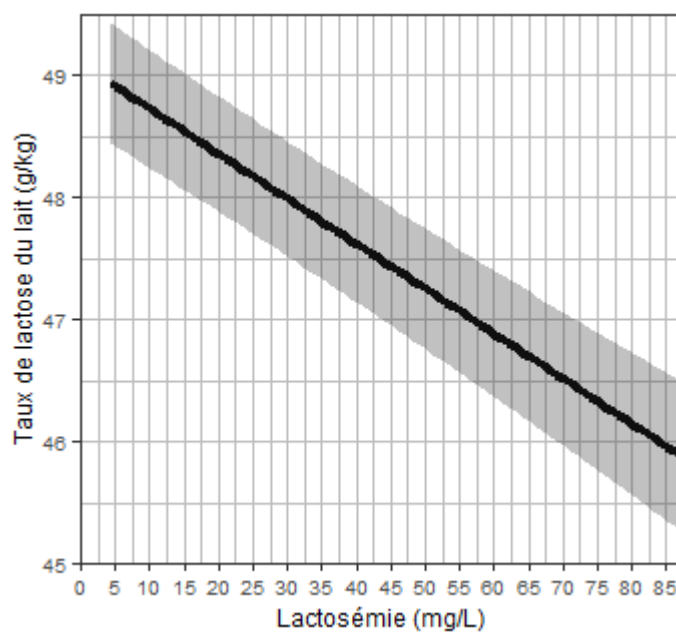


Figure 14 : Effet de la lactosémie (mg/L) sur le taux de lactose du lait (g/kg). La zone grisée correspond à l'erreur standard. (N = 613).

ANNEXE II - MODELISATION MECANISTE

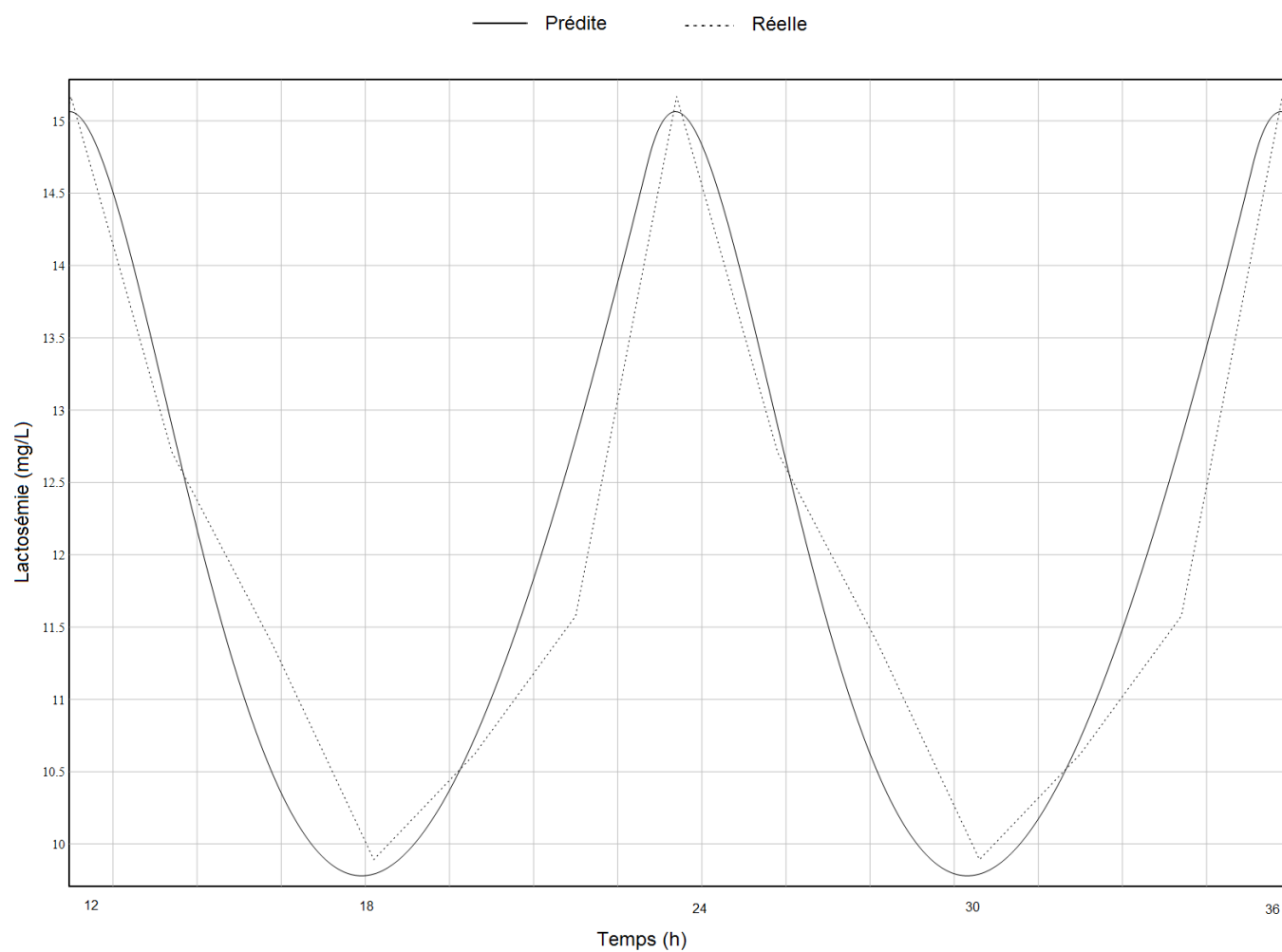


Figure 1 : Lactosémie prédite et réelle (mg/L) en fonction du temps pour une traite deux fois par jour avec compartiment interstitiel.

Paramètre	Valeur initiale		Minimum		Maximum		Valeur obtenue	
	12h	24h	12h	24h	12h	24h	12h	24h
KL_{12}	$7,2 \cdot 10^{-6}$	$7,2 \cdot 10^{-6}$	0				$3,0 \cdot 10^{-5}$	NA
KL_{23}	$7,7 \cdot 10^{-3}$	$7,7 \cdot 10^{-3}$	0				$3,1 \cdot 10^{-3}$	NA
Clairance	0,18	0,18	0				0,88	NA
a_2	$5,0 \cdot 10^{-6}$	$1,0 \cdot 10^{-5}$		0			NA	$5,0 \cdot 10^{-6}$
b_2	19,1	20,0		0			NA	19,1
Maximal	$2,4 \cdot 10^{-3}$	1		0			NA	$2,4 \cdot 10^{-3}$

Tableau 1 : Paramètres ajustés pour la production laitière et le taux de lactose du lait pour une traite deux fois par jour (intervalle 12h) et une fois par jour (intervalle 24h). NA, paramètre non ajusté.



Structures d'accueil

UMR PEGASE

Institut National de la Recherche Agronomique - Bretagne-Normandie
(INRA)

Institut national supérieur des sciences agronomiques, agroalimentaires, horticoles et du paysage
(Agrocampus Ouest)

Maître de stage – direction du travail

Madame Jocelyne FLAMENT, Enseignant-Chercheur à Agrocampus Ouest

Appui statistique

Monsieur Rémi RESMOND, Biostatisticien

Appui de modélisation mécanistique

Madame Florence GARCIA-LAUNAY, Ingénieur de Recherches

Madame Sophie LEMOSQUET, Chercheur

Enseignant-tuteur délégué par la dominante

Madame Nathalie BAREILLE, Professeur à Oniris

CONTRIBUTION A LA COMPREHENSION DES VARIATIONS DE LA LACTOSEMIE CHEZ LA VACHE LAITIERE

Résumé

La mamelle a pour fonctions la synthèse et la sécrétion du lait. Cette sécrétion est unidirectionnelle, du compartiment sanguin vers le compartiment luminal, et son volume est principalement régulé par le glucide majeur du lait, le lactose, en raison de son important pouvoir osmotique. Sa synthèse est spécifique de la mamelle et se fait à partir du glucose sanguin capté par la mamelle. Aujourd'hui, certains organismes de conseil en élevage bovin laitier mesurent le taux de lactose du lait en routine dans les laits individuels et étudient la possibilité de l'intégrer comme indicateur dans leurs outils de conseil en élevage. Le taux de lactose du lait serait un indicateur du déficit énergétique, notamment en début de lactation, et de la santé de la mamelle de l'animal. La qualité de cet indicateur repose sur la connaissance et la compréhension qu'on a de ses variations. Du lactose est systématiquement retrouvé dans le sang chez les vaches laitières en lactation et ses variations ont été rarement étudiées. Aussi l'objectif de cette étude est de déterminer en quoi la lactosémie contribue à expliquer la variabilité du taux de lactose du lait. Concrètement, elle consiste à 1) identifier et hiérarchiser les premiers facteurs de variation de la lactosémie ; 2) mettre en parallèle ces variations avec celles observées sur le taux de lactose du lait, via l'analyse rétrospective d'une base de données existantes et 3) estimer la quantité de lactose transférée du lait vers le sang via la construction d'un modèle mécaniste. La parité diminue le taux de lactose du lait ($-1,6 \pm 0,3$ g/kg) et augmente la lactosémie seulement en fin de lactation ($+5,1 \pm 1,7$ mg/L). La lactosémie augmente en milieu et fin de lactation chez les multipares ($+5,1 \pm 1,1$ mg/L). En début de lactation, la quantité de matière grasse à la traite précédente augmente le taux de lactose du lait des multipares ($+1,01 \pm 0,39$ g/kg/100 g de matière grasse) et la lactosémie des primi- et multipares ($+0,60 \pm 0,25$ g/kg/100 g de matière grasse). L'inflammation mammaire diminue le taux de lactose du lait ($-0,2$ pour les primi- ; $-0,4$ pour les multipares $\pm 0,1$ g/kg/CCS x2) et augmente la lactosémie ($+1,5 \pm 0,2$ mg/L/CCS x2 pour les primi- et multipares). Pour une vache Prim'Holstein multipare en début de lactation sans inflammation mammaire et ayant une lactosémie moyenne de $11,9 \pm 1,7$ mg/L, 2,1 g de lactose traversent l'épithélium mammaire entre deux traites à 12h d'intervalle. Dans ce cas, les variations de la lactosémie entre traites expliqueraient entièrement les variations du taux de lactose du lait. Dans cette étude, nous n'avons pas observé d'effets, ni sur la lactosémie et ni sur le taux de lactose du lait, de la note d'état corporel et du rapport TB/TP, des critères qui peuvent être modifiés lors d'un déficit énergétique.

Mots clés

Vache laitière, glande mammaire, lait, lactose, sang, plasma sanguin, facteur de variation, flux, jonctions serrées.

Jury

Président	Monsieur Patrick LUSTENBERGER, Professeur émérite à la Faculté de Médecine de Nantes
Rapporteur	Madame Nathalie BAREILLE, Professeur à ONIRIS
Assesseur	Madame Laëtitia JAILLARDON, Maître de Conférences à ONIRIS