

LACTOSE SANGUIN ET LACTOSE DU LAIT : CARACTÉRISATION DE LEURS FACTEURS DE VARIATION CHEZ LA VACHE LAITIÈRE

BLOOD LACTOSE AND MILK LACTOSE: CHARACTERIZATION OF THEIR VARIATION FACTORS IN DAIRY COWS

Par Nicolas DECOOPMAN¹, Jocelyne GUINARD-FLAMENT², Rémi RESMOND³

(Manuscrit accepté le 14 décembre 2021)

RÉSUMÉ

La synthèse du lactose est spécifique de la mamelle mais l'épithélium mammaire (EM) est perméable entraînant un passage du lactose du lait vers le sang ayant un effet sur le taux de lactose du lait (TL). Pour l'utiliser comme un indicateur de l'état de la mamelle, il faut connaître et comprendre ses variations et donc ceux de la lactosémie. Cette étude met en évidence des facteurs de variations communs à la lactosémie et au TL : la parité, le stade de lactation, la quantité de matière grasse dans le lait et l'inflammation mammaire. Le mécanisme de perméabilité de l'EM serait impliqué dans les variations du TL dans le cas 1) de la parité, avec des primipares qui auraient un EM plus jointif, 2) de l'augmentation de la quantité de matière grasse dans le lait, par distension de l'EM et 3) de l'inflammation mammaire, avec rupture des jonctions serrées des cellules de l'EM.

Mots-Clés : vache laitière, glande mammaire, jonctions serrées, lactose, sang, lait, facteur de variation.

ABSTRACT

Lactose synthesis is specific to the udder, but the mammary epithelium (EM) is permeable, causing lactose to pass from milk to the blood, affecting the level of lactose in milk (TL). To use it as an indicator of the condition of the udder, it is necessary to know and understand its variations and therefore those of lactosemia. This study highlights factors of variations common to lactosemia and TL: parity, stage of lactation, amount of fat in milk and breast inflammation. The permeability mechanism of the ME would be involved in the variations of the TL in the case of 1) parity, with first-time mothers having a more contiguous EM, 2) the increase in the amount of fat in the milk, by distension of the EM and 3) breast inflammation, with rupture of the tight junctions of the EM cells.

Key-Words: dairy cow, mammary gland, tight junctions, lactose, blood, milk, variation factor.

INTRODUCTION

Chez les vaches laitières en lactation, il est courant d'observer la présence de lactose dans le plasma sanguin en quantités non négligeables (Wheelock & Rook, 1966 ; Stelwagen *et al.* 1997). Ce lactose trouve son origine au niveau du tissu mammaire (Marshall & Kirkness, 1907 ; Kuhn & Linzell, 1970) et pourrait expliquer une partie des variations de la teneur en lactose du

lait. Bien que le lactose soit connu pour être un des composés dont la teneur est parmi les plus stables du lait, ses variations sont intéressantes à caractériser car elles pourraient être révélatrices de l'incidence des infections intramammaires sur l'intégrité de l'épithélium mammaire et du statut métabolique des animaux notamment en début de lactation (Costa *et al.* 2019, 2020). La mamelle est un système dynamique qui se remplit et se vide régulièrement.

1- Docteur Vétérinaire Généraliste (DVM), pratique libérale à dominante rurale. Courriel : veterinaire.nd@gmail.com

2- Enseignant-chercheur en qualité du lait, lactation des vaches laitières, UMR PEGASE (Physiologie, environnement et génétique pour l'animal et les systèmes d'élevage), Rennes. Courriel : jocelyne.flament@agrocampus-ouest.fr

3- Ingénieur d'Études en biostatistiques, UMR PEGASE (Physiologie, environnement et génétique pour l'animal et les systèmes d'élevage), Rennes. Courriel : remi.resmond@inra.fr



Elle est tapissée de cellules épithéliales mammaires (CEM) constituant un épithélium. Cet épithélium a 2 fonctions : un rôle de barrière, maintenue par des jonctions serrées (JS) entre les cellules adjacentes (Stelwagen *et al.* 1995 ; McManaman & Neville, 2003) et un rôle sécrétoire au niveau des alvéoles mammaires, via la synthèse et la sécrétion du lait. Cette sécrétion est unidirectionnelle, de la partie basale vers la partie apicale des CEM. Le lactose, glucide majeur du lait, détermine le volume de lait produit en raison de son important pouvoir osmotique. Il est synthétisé par les CEM à partir du glucose sanguin capté par la mamelle (Kuhn & Linzell, 1970 ; Bleck *et al.* 2009). Son taux dans le lait résulte de la coexistence de trois principaux mécanismes : 1) la régulation de l'activité métabolique de la glande mammaire avec la captation et la partition du glucose sanguin entre les différentes voies métaboliques mammaires dont celle de la synthèse du lactose ; 2) la régulation de la pression osmotique du lait en lien avec la concentration relative des différents agents osmotiques du lait (lactose, Na⁺, K⁺, Cl⁻, protéines, citrate) ; 3) le maintien 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). Les variations de la concentration du lactose dans le plasma sanguin, aussi appelée lactosémie, ont rarement été étudiées. Pourtant il serait intéressant de savoir si elles contribuent à expliquer la variabilité du taux de lactose du lait et si oui, dans quelle situation et quelle proportion. Jusqu'à présent, les facteurs de variation de la lactosémie ont été étudiés isolément et sans caractériser parallèlement les variations du taux de lactose du lait. Ce travail consiste donc à étudier conjointement les facteurs de variation de la lactosémie et du taux de lactose du lait afin de déterminer dans quelles circonstances, les variations de lactosémie se traduisent par des variations du taux de lactose du lait.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Base de données utilisée

Les données utilisées dans cette étude sont issues d'expérimentations réalisées de 2009 à 2013 à l'installation expérimentale INRAE de Méjusseau (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 (640 observations ; 279 vaches laitières) proviennent de la période témoin de ces essais où les animaux étaient traités pendant une semaine deux fois par jour, à environ 6h30 et 16h30. Les animaux étaient alimentés à l'auge (201 observations) ou à l'auge avec une part de pâturage (439 observations). Les facteurs étudiés dans ce travail permettaient de décrire : 1) le statut physiologique de l'animal (parité, stade de lactation, NEC, poids vif) ; 2) la conduite alimentaire (présence ou non de pâturage) ; 3) les performances laitières : production laitière (kg/j), taux et quantité de lactose, de matières grasses et de matière protéique (g/kg et g/j respectivement) et le comptage cellulaire somatique (CCS) transformé en score cellulaire somatique (SCS) selon la formule $SCS = \log_2 (CCS/100\ 000)$

+ 3 (avec CCS en cellules/mL) de Rupp et Boichard (1997). Cette transformation permet de faire correspondre chaque unité supplémentaire de SCS à un doublement du CCS. Les prélèvements de lait étaient 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 jours de la semaine. Les taux butyreux, protéique et de lactose étaient déterminés par une analyse infrarouge par spectrométrie (Milkoscan, Foss Electric, Hillerød, Denmark). Le CCS était déterminé par un compteur cellulaire Fossomatic (Foss Electric). La lactosémie a été mesurée à partir d'échantillons de sang prélevés dans la veine coccygienne à l'aide de tubes héparinés, 1h avant la traite du soir l'avant dernier jour de la semaine de mesure. Les échantillons ont ensuite été centrifugés à 3 000 x g pendant 10 min à 4°C et le plasma congelé à -20°C. La concentration plasmatique en lactose a été mesurée via 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) à l'UMR PEGASE (Atelier biochimie). Pour étudier la variabilité de la lactosémie, il était important de montrer que le dosage du lactose dans le plasma sanguin est précis et qu'il n'existe pas de variabilité liée à la prise de sang (Decoopman, 2019). Il a été montré que l'acte lié à la prise de sang n'est pas un facteur de variation de la lactosémie mais qu'il existe une variabilité de la lactosémie inter-jour modérée et négligeable pour un même individu se trouvant dans les mêmes conditions (Decoopman, 2019). La moyenne des valeurs absolues des différences pour un même individu entre 3 jours était de 1,7 mg/L 5h à 6h après la traite du matin et la moyenne des écart-types était de 1,2 mg/L (n = 232).

Analyses statistiques

Les analyses statistiques effectuées à l'aide du logiciel RStudio (version 1.1.463 – R Core Team, 2018) ont permis de décrire la distribution et les paramètres de dispersion des données et la corrélation (coefficient de Pearson) de la lactosémie avec les autres variables numériques dont les données de production et de composition du lait à l'échelle de la traite, du jour et de la moyenne sur la semaine. Une Analyse en Composante Principale (ACP) suivie d'une Classification Hiérarchique sur Composantes Principales (HCPC) a été réalisée à partir des variables les plus pertinentes, pour décrire des groupes d'individus pouvant ou non se distinguer sur les valeurs de leur lactosémie. Les variables de production laitière et de composition du lait retenues pour l'ACP sont celles de la traite du matin au jour de la mesure de la lactosémie (coefficients de corrélation supérieurs avec la lactosémie). Pour valider et quantifier les variables explicatives issues de l'HCPC, un modèle linéaire à effets mixtes a été utilisé. 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. Les 27 individus ayant au moins une valeur manquante pour une variable ont été écartés de l'analyse. Les effets fixes étudiés étaient : l'âge au 1er vêlage, la parité, le stade de lactation, la production laitière, le taux de lactose du

lait (TL), le taux butyreux (TB), la matière grasse (MG), le taux protéique (TP), la matière protéique, le rapport TB/TP du matin au jour de la mesure de la lactosémie, le SCS moyen de la semaine, le poids vif et la NEC. La variable « présence de pâturage » a aussi été mise en effet fixe. Les effets aléatoires sont l'individu et le numéro de l'expérimentation. La lactosémie a été transformée en utilisant la fonction logarithme népérien pour améliorer la normalité de la distribution des résidus. Le modèle final retenu était obtenu par une sélection automatique descendante (ou *backward*) qui ne conserve que les variables ayant un effet significatif sur la lactosémie ($p \leq 0,05$). En notant ϵ_i les effets aléatoires, on obtient le modèle suivant :

$$\log(\text{Lactosémie}) = \text{Parité} + \text{Stade} + \text{TL}_{\text{matin}} + \text{MG}_{\text{matin}} + \text{SCS}_{\text{moyen}} + \text{Stade} : \text{Parité} + \text{Stade} : \text{MG}_{\text{matin}} + \epsilon_{\text{Vache}} + \epsilon_{\text{Expérience}}$$

Un modèle linéaire mixte visant à expliquer les variations du taux de lactose du lait est construit à partir des mêmes variables explicatives, par une sélection automatique descendante, afin de déterminer si elles sont identiques à celle de la lactosémie. Les conditions d'application du modèle linéaire (indépendance, homoscédasticité et normalité) ont été acceptées graphiquement via l'analyse des résidus du modèle. L'analyse de la variance donne les variables du modèle qui ont un effet significatif sur la lactosémie et le taux de lactose du lait.

RÉSULTATS

La lactosémie

La lactosémie varie entre 4,3 et 87,9 mg/L avec des valeurs moyenne et médiane de 21,9 et 18,8 mg/L, respectivement et un écart-type de 11,7 mg/L (Figure 1 ; $n = 640$). Son coefficient de variation est non négligeable (53%). Près de la moitié (47,5%) des valeurs sont autour 19,2 \pm 2,3 mg/L (comprises entre 15,8 et 24,6 mg/L) ($n = 304$). 5,6% des individus présentent des valeurs élevées et disparates, variant de 47,5 à 87,9 mg/L ($n = 36$). Seulement 2,3% des individus présentent des valeurs de lactosémie très faibles variant de 4,3 à 8,2 mg/L ($n = 15$).

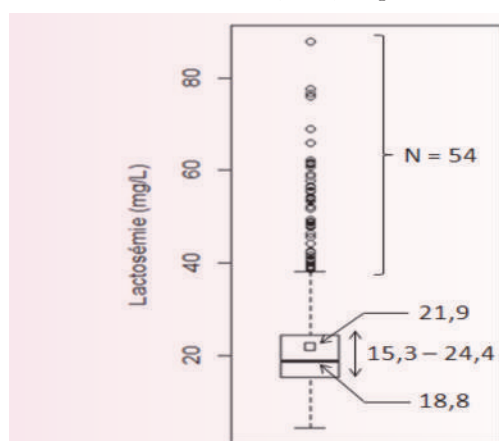


Figure 1 : Boîte à moustache de la lactosémie. Le trait épais (—) représente la médiane ; le carré (□) représente la moyenne ; les cercles (○) représentent les valeurs extrêmes. Le rectangle s'étale du 1^{er} quartile au 3^{ème} quartile et est coupé par la médiane. Les traits fins (—) sont situés à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

Quantification des facteurs de variation de la lactosémie

Les variables ayant un effet significatif sur la lactosémie sont la parité, le stade de lactation, le taux de lactose du lait, la quantité de matière grasse et le SCS (Tableau 1).

Les vaches 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 ; $p \leq 0,05$). Pour les primipares, la lactosémie n'est pas influencée par le stade de lactation ($p > 0,05$; Tableau 1). 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 lactation par rapport au début de lactation ($+5,1 \pm 1,1$ mg/L en moyenne ; $p \leq 0,05$). La lactosémie varie de façon inverse aux variations du TL. Quels que soient la parité et le stade de lactation, la lactosémie augmente de $+0,8 \pm 0,2$ mg/L lorsque le TL diminue d'un point d'unité (g/kg) ($p \leq 0,05$; Tableau 1). Concernant la matière grasse laitière (g/j), quelle que soit la parité, son effet n'est significatif qu'en début de lactation. La lactosémie augmente de $+0,6 \pm 0,3$ mg/L pour chaque 100 g de matière grasse supplémentaire dans le lait ($p \leq 0,05$; Tableau 1). Le SCS est le facteur qui contribue le plus aux variations de la lactosémie. Pour des animaux présentant des CCS faibles tendant vers zéro, la lactosémie est de $18,6 \pm 1,8$ mg/L. Quelque soient la parité et le stade de lactation, la lactosémie augmente de $+1,5 \pm 0,2$ mg/L pour chaque unité supplémentaire du SCS ($p \leq 0,05$; Tableau 1).

Facteurs de variation communs du taux de lactose du lait et de la lactosémie

Les variables ayant un effet significatif sur le TL sont la parité, le stade de lactation, la lactosémie, la quantité de matière grasse et le SCS (Tableau 2). 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 2). Pour les primipares et multipares, le taux de lactose du lait n'est pas influencé par le stade de lactation ($p > 0,05$). Il est égal en moyenne à $49,1 \pm 0,3$ g/kg pour les primipares et $47,5 \pm 0,3$ g/kg pour les multipares. Comme observé pour la lactosémie, les variations du taux de lactose du lait sont associées à des variations inverses de la lactosémie. Le TL diminue de $-0,04 \pm 0,01$ g/kg lorsque la lactosémie augmente d'un point d'unité (mg/L) ($p \leq 0,05$; Tableau 2). Si la lactosémie passe de 10 à 80 mg/L, le taux de lactose du lait chute de $48,7 \pm 0,5$ à $46,2 \pm 0,6$ g/kg. Concernant la matière grasse laitière (g/j), son effet n'est significatif que pour les multipares en début de lactation. Le taux de lactose du lait augmente de $+1,0 \pm 0,4$ g/kg pour chaque 100 g de MG supplémentaire dans le lait ($p \leq 0,05$; Tableau 2). Le rapport d'augmentation du taux de lactose du lait et de la lactosémie (rapport des pentes) est de $0,8 \pm 0,8$ (Tableaux 1 et 2). Concernant le SCS, quelque soit le stade de lactation, le TL diminue de $-0,2 \pm 0,1$ g/kg pour les primipares et de $-0,4 \pm 0,1$ g/kg pour les multipares pour chaque unité supplémentaire du SCS ($p \leq 0,05$; Tableau 2). Le rapport des pentes entre le taux de lactose du lait et de la lactosémie est de -11 ± 9 , Tableaux 1 et 2).

Part d'explication des variations du taux de lactose du lait par la lactosémie

L'objectif de cette partie est de déterminer en quoi les variations de lactosémie se traduisent par des variations du taux de lactose du lait.

L'augmentation d'une unité de lactosémie (mg/L) entraîne une diminution du taux de lactose du lait (TL) de $-0,04 \pm 0,01$ g/kg. En fin de lactation, les primipares ont une lactosémie significativement plus faible que les multipares ($-5,1 \pm 1,7$ mg/L) ce qui provoquerait une augmentation du TL de $+0,20 \pm 0,02$ g/kg

($-5,1 \times -0,04 = 0,20$). Le modèle statistique prédit une augmentation du TL de $+1,6 \pm 0,3$ g/kg. La variation de lactosémie n'expliquerait en moyenne que $12,5 \pm 6,7\%$ de la variation du TL ($0,20/1,6 = 12,5\%$). De la même façon, l'inflammation mammaire provoque une augmentation de lactosémie de $+1,5 \pm 0,2$ mg/L/SCS ce qui provoquerait une diminution du TL de $-0,06 \pm 0,01$ g/kg/SCS ($1,5 \times -0,04 = -0,06$). Le modèle prédit une diminution du TL de $-0,2$ à $-0,4 \pm 0,1$ g/kg/SCS. La variation de lactosémie n'expliquerait en moyenne que $22,5 \pm 10,6\%$ de la variation du TL ($-0,06/-0,2 = 15\%$ et $-0,06/-0,4 = 30\%$).

Effet	R ²	Stade de lactation					
		Début		Milieu		Fin	
		Valeur ¹	Ordonnée	Valeur ¹	Ordonnée	Valeur ¹	Ordonnée
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)

Tableau 1 : Résultat du modèle linéaire à effets mixtes sur la lactosémie (mg/L) (n = 613).

Effet		Stade de lactation					
		Début		Milieu		Fin	
		Valeur ²	Ordonnée	Valeur ²	Ordonnée	Valeur ²	Ordonnée
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)
Lactosémie (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)
Parité	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)

Tableau 2 : 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.

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 : 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.

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 ; R², coefficient de détermination partiel.

DISCUSSION

La base de données utilisée dans cette étude comprenait un nombre conséquent d'individus statistiques (640 pour 279 vaches) et permet de montrer que la parité, le stade de lactation, le taux de lactose du lait, la matière grasse du lait et le SCS sont des facteurs associés à des variations de la lactosémie chez des vaches laitières prim'holstein traitées deux fois par jour à un intervalle 10h - 14h. Ce travail consiste en une première quantification des facteurs de variation de la lactosémie. Il mérite d'être complété car des interactions n'ont pas pu être étudiées en raison de l'existence d'effets confondus (exemple du stade de lactation et du pâturage) et du manque de données. Ainsi, il n'est pas possible de conclure sur l'effet propre de certains facteurs comme la présence de pâturage dans la ration, sachant que le pâturage en conditions sévères peut conduire à des déficits énergétiques et des taux de lactose du lait plus faibles (Haile-Mariam & Pryce, 2017).

Variabilité de la lactosémie

La variabilité de la lactosémie observée 1h avant la traite du soir n'est pas négligeable (CV = 53%) mais reste modérée comparativement aux valeurs de lactosémie observées 1h avant la traite du matin sur des animaux croisés holstein x normande (CV = 57% ; Guinard-Flament *et al.* 2011 ; Charton *et al.* 2018). La différence entre ces variabilités de lactosémie pourrait être causée par 1) la race pur holstein versus des animaux croisés ; 2) l'effet nyctéméral sur la prise de sang réalisée l'après-midi versus le matin ; 3) l'intervalle de temps entre la prise de sang et la dernière traite (9h après la traite du matin versus 1h avant la traite du matin).

Facteurs de variation de la lactosémie

Cette étude met en évidence des facteurs de variations communs entre la lactosémie et le taux de lactose du lait (Figures 2 et 3) : la parité, le stade de lactation, la quantité de matière grasse et le SCS. Dans cette étude, la lactosémie des vaches primipares est significativement plus faible en fin de lactation que celle des vaches multipares ($-5,1 \pm 1,7$ mg/L ; Figure 2). Ce résultat est cohérent avec ceux observés en début de lactation par Wheelock et Rook (1966) et Kuhn et Linzell (1970). Ces auteurs attribueraient cette différence à l'âge des animaux, en lien avec la diminution de la filtration glomérulaire qui entraînerait une élimination du lactose plasmatique plus lente chez les animaux plus âgés. Mais cette hypothèse n'est pas vérifiée dans le cas des études modélisant les flux de lactose du sang vers les urines. Stelwagen *et al.* (1997) et Decoopman (2019) ont montré à l'aide d'un modèle mécaniste que près de la totalité du lactose sanguin est éliminée dans les urines chez des multipares. Conformément à la littérature (Miglior *et al.* 2006 ; Ptak *et al.* 2012 ; Haile-Mariam & Pryce, 2017), les vaches primipares ont un taux de lactose du lait significativement plus élevé sur toute la lactation que les vaches multipares ($+1,6 \pm 0,3$ g/kg ; Figure 3). Des différences de perméabilité de l'épithélium mammaire entre les vaches primipares et multipares pourraient expliquer les lactosémies supérieures observées chez les vaches multipares. Cette hypothèse est également avancée par certaines études qui rapportent que les primipares auraient un épithélium plus

jointif (Arnaud, 2018). La lactosémie semble augmenter à partir du milieu de lactation chez les vaches multipares sans que des variations inverses du taux de lactose du lait soient observées (Figures 2 et 3). 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 (Figure 3) montrent des taux de lactose du lait similaires entre les différents stades de lactation. Dans notre étude, cette absence d'évolution pourrait résulter des spécificités des données utilisées, avec un taux de lactose du lait mesuré ponctuellement au cours de la lactation (1 à 3 mesures par lactation par vache). La lactosémie et le taux de lactose du lait seraient à suivre de façon dynamique au cours de la lactation pour étudier leur relation et l'évolution de la perméabilité de l'épithélium mammaire au cours du cycle biologique de la lactation chez les vaches laitières. Chez les multipares en début de lactation, l'augmentation de la quantité de matières grasses dans le lait à la traite du matin est associée à un accroissement de la lactosémie en milieu d'après-midi et du taux de lactose dans le lait à la traite du matin (Figures 2 et 3). Ce résultat est original. Une quantité plus importante de matières grasses au niveau des alvéoles mammaires pourrait provoquer une distension plus grande de ces alvéoles et induire des fuites de lactose du lait vers le sang. Mais les variations du taux de lactose du lait ne corroborent pas cette hypothèse. Ce taux, 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 et de ses fuites vers le sang au niveau des alvéoles. Dans ce cas, 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 conduire à une réduction du taux de lactose du lait. La distension de l'épithélium mammaire après 120 jours de lactation expliquerait que cet effet ne soit observé qu'en début de lactation.

Conformément à la bibliographie, le comptage de cellules somatiques, témoin de la présence d'une inflammation au niveau de la mamelle, est associé à une augmentation de la lactosémie modérément corrélée à une diminution du taux de lactose du lait (Figures 2 et 3). Selon certains auteurs (Stelwagen *et al.* 1995 ; Kobayashi *et al.* 2013, 2016), les jonctions serrées des cellules épithéliales mammaires (CEM) seraient structurellement modifiées lors d'une inflammation mammaire, 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 (Kobayashi *et al.* 2016). L'inflammation mammaire entraînerait donc 1) une fuite du lactose du lait vers le sang par rupture des jonctions serrées des CEM et 2) une diminution de synthèse de lactose par les CEM dans la lumière alvéolaire, expliquant l'augmentation de la lactosémie conjointe à la baisse du taux de lactose du lait.

Implication des variations de la lactosémie sur le 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. À 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. Le mécanisme de perméabilité de l'épithélium mammaire serait impliqué dans les variations du taux de lactose du lait mais il ne serait pas le seul, d'autres mécanismes interviendraient dans ces variations. Le mécanisme de perméabilité de l'épithélium mammaire serait impliqué dans le cas 1) de la parité, avec des primipares qui auraient un épithélium plus jointif ; 2) de l'augmentation de la quantité de matière grasse dans le lait, par distension des alvéoles mammaires ; 3) de l'inflammation mammaire, avec une modification structurelle des jonctions serrées des cellules épithéliales mammaires, provoquant leur rupture. La régulation de l'activité métabolique de la glande mammaire serait impliquée dans le cas 1) de l'augmentation de la quantité de matière grasse dans le lait, qui serait associée à une augmentation de la sécrétion du lactose dans le lait ; 2) de l'inflammation mammaire, par synthèse de substances inflammatoires qui régularaient négativement la synthèse de lactose. L'étude dynamique au cours de la lactation de la lactosémie et du taux de lactose du lait permettrait de déterminer l'implication du mécanisme de perméabilité de l'épithélium mammaire dans le cas de l'effet du stade de lactation.

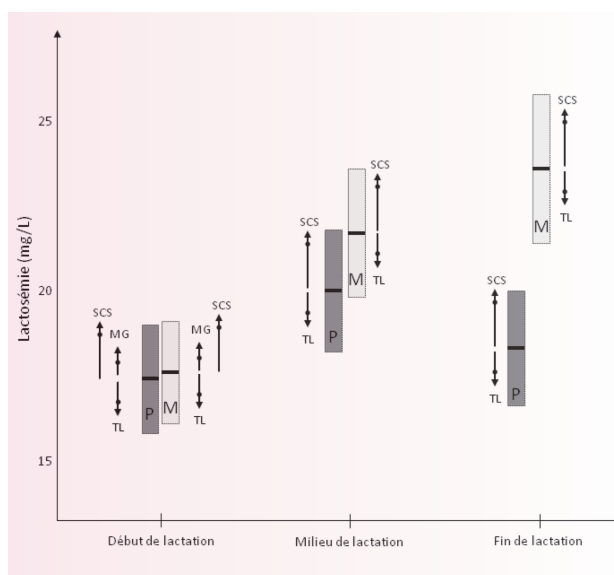


Figure 2 : Comparaison des effets de la parité (P : primipare, M : multipare) sous la forme moyenne (—) \pm erreur-standard (boîte), de la variation d'une unité du score cellulaire somatique (SCS, équivalent à doubler le comptage cellulaire somatique, CCS), du taux de lactose du lait (TL, g/kg) et de 100 g de matière grasse (MG, 100g) sur la lactosémie (mg/L). Les flèches sont sous la forme moyenne - erreur-standard (•) et moyenne + erreur-standard (▲).

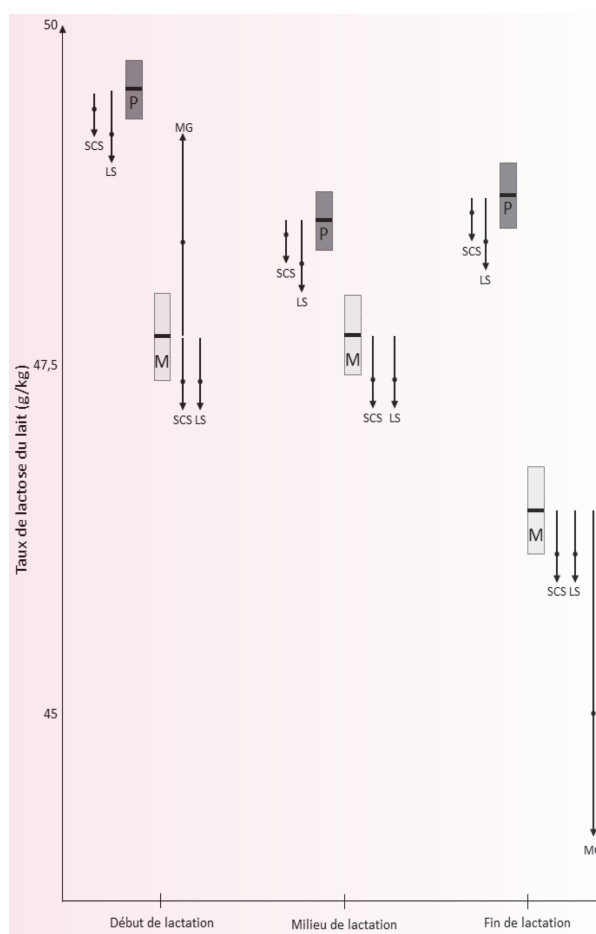


Figure 3 : Comparaison des effets de la parité (P : primipare, M : multipare) sous la forme moyenne (—) \pm erreur-standard (boîte), de la variation d'une unité du score cellulaire somatique (SCS, équivalent à doubler le comptage cellulaire somatique, CCS), de 10 mg/L de lactosémie (LS, 10 mg/L) et de 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 (▲).

CONCLUSION

Les vaches laitières en lactation présentent parfois des quantités non négligeables de lactose dans leur plasma sanguin. Les résultats de cette étude confirment l'effet du passage du lactose dans le sang sur le taux de lactose du lait qui diminue de $-0,04 \pm 0,01$ g/kg par unité de lactosémie (mg/L). Pour comprendre les variations du taux de lactose du lait, il faut s'intéresser aux variations de la lactosémie. Les facteurs capables d'amplifier cette lactosémie ont rarement été décrits conjointement aux variations du lactose dans le lait. Cette étude met en évidence des facteurs de variations communs entre la lactosémie et le taux de lactose du lait : la parité, le stade de lactation, la quantité de matière grasse dans le lait et l'inflammation mammaire.

PERSPECTIVES

L'étude statistique réalisée est une étude statique. La mamelle et le sang sont liés à des compartiments de volume inconnu, dynamique, qui se remplissent et se vident. Il serait intéressant d'étudier les flux de lactose du lait vers le sang via un modèle mécaniste à 3 compartiments proposé par Decoopman (2019). Ce modèle ébauche l'idée que quasiment la totalité du lactose transféré du lait vers le sang est éliminé dans les urines. En considérant cette dynamique, le passage paracellulaire du lactose du lait vers le sang expliquerait la totalité des variations du taux

de lactose du lait dans certaine situation. 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 mécaniste appliqué à ces cinétiques permettrait d'obtenir les quantités totales de lactose passées du lait vers le sang et de mieux comprendre la dynamique du mécanisme de perméabilité de l'épithélium mammaire dans les variations du taux de lactose du lait. Une telle étude permettrait aussi de connaître le degré de perméabilité de l'épithélium mammaire en fonction du taux de remplissage de la mamelle et la clairance du lactose dans le sang.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Clémentine Charton, ainsi que ses collaborateurs, pour l'ensemble des études préalablement réalisées qui ont permis de construire cette base de données.

COMITE D'ÉTHIQUE

Les expérimentations de 2009 à 2013 respectaient la législation nationale sur les soins aux animaux (certification Ministère de l'Agriculture n° C35-275-23).

CONFLIT D'INTÉRÊT

L'auteur principal ne déclare aucun conflit d'intérêt dans la rédaction de cet article qui n'exprime que les résultats de son étude et son sentiment personnel.

BIBLIOGRAPHIE

- Arnaud E. Effet d'une restriction alimentaire sur l'aptitude des vaches laitières à développer une réponse pro-inflammatoire. Mémoire de fin d'études d'Ingénieur de l'Institut Supérieur des Sciences Agronomiques, Agroalimentaires, Horticoles et du Paysage, Agrocampus, Rennes. 2018 ; 78 pages.
- Bjerre-Harpøth V, Friggens NC, Thorup VM, Larsen T, Damgaard BM, Ingvarsen KL *et al.* 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.* 2012; 95 : 2362-2380.
- Bleck G, Wheeler M, Hansen L, Chester-Jones H and Miller D. 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.* 2009; 44 : 241-247.
- Charton C, Guinard-Flament J, Lefebvre R, Barbey S, Gallard Y, Boichard D *et al.* Genetic parameters of milk production traits in response to a short once-daily milking period in crossbred Holstein \times Normande dairy cows. *Journal of Dairy Science.* 2018 ; 101 : 2235-2247.
- Charton C, Larroque H, Pochet S, Germon P, Lequeux G and Guinard-Flament J. Response profiles of dairy cows to a single 24-h milking interval in relation with milk proteolysis, udder expansion and immune traits. *Animal.* 2019 ; 13 : 1224-1233.
- Charton C, Larroque H, Robert-Granié C, Pomiès D, Leclerc H, Friggens NC *et al.* Individual responses of dairy cows to a 24-hour milking interval. *Journal of Dairy Science.* 2016 ; 99 : 3103-3112.
- Costa A, Bovenhuis H and Penasa M. Changes in milk lactose content as indicators for longevity and udder health in Holstein cows. *Journal of Dairy Science.* 2020 ; 103 : 11574-11584.
- Costa A, Lopez-Villalobos N, Sneddon NW, Shalloo L, Franzoi M, De Marchi M *et al.* Invited review: Milk lactose - Current status and future challenges in dairy cattle. *Journal of Dairy Science.* 2019 ; 102 : 5883-5898.
- Decoopman N. Contribution à la compréhension des variations de la lactosémie chez la vache laitière. Thèse pour le diplôme d'État de Docteur Vétérinaire, Faculté de médecine, Nantes. 2019 ; 125 pages.
- Guinard-Flament J, Delamaire E, Lemosquet S, Boutinaud M, David Y.

- Changes in mammary uptake and metabolic fate of glucose with once-daily milking and feed restriction in dairy cows. *Reproduction Nutrition Development*. 2006 ; 46 : 589-598.
- Guinard-Flament J, Gallard Y and Larroque H. 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*. 2011; 94 : 3446-3454.
 - Haile-Mariam M and Pryce JE. Genetic parameters for lactose and its correlation with other milk production traits and fitness traits in pasture-based production systems. *Journal of Dairy Science*. 2017 ; 100 : 3754-3766.
 - Kobayashi K, Kuki C, Oyama S and Kumura H. Pro-inflammatory cytokine TNF- α is a key inhibitory factor for lactose synthesis pathway in lactating mammary epithelial cells. *Experimental Cell Research*. 2016 ; 340 : 295-304.
 - Kobayashi K, Oyama S, Numata A, Rahman MM and Kumura H. Lipopolysaccharide Disrupts the Milk-Blood Barrier by Modulating Claudins in Mammary Alveolar Tight Junctions. *PLoS ONE*. 2013 ; 8 : e62187.
 - Kuhn NJ and Linzell JL. Measurement of the quantity of lactose passing into mammary venous plasma and lymph in goats and in a cow. *Journal of Dairy Research*. 1970 ; 37 : 203.
 - Marshall FHA and Kirkness JM. On the Formation of Lactose. *Biochemical Journal*. 1907 ; 2 : 1-6.
 - McManaman JL et Neville MC. Mammary physiology and milk secretion. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2003; 55 : 629-641.
 - Miglior F, Sewalem A, Jamrozik J, Lefebvre DM and Moore RK. Analysis of Milk Urea Nitrogen and Lactose and Their Effect on Longevity in Canadian Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science*. 2006; 89 : 4886-4894.
 - Ptak E, Brzozowski P and Bieniek J. Genetic parameters for lactose percentage in the milk of Polish Holstein-Friesians. *Journal of Animal and Feed Sciences*. 2012; 21 : 251-262.
 - Rupp R and Boichard D. Genetic Analysis and Genetic Evaluation for Somatic Cell Score in French Dairy Cattle. Station de Génétique Quantitative et Appliquée de l'Institut de l'Élevage INRA. 1997 ; 8 pages.
 - Stelwagen K, Farr VC, Davis SR and Prosser CG. EGTA-induced disruption of epithelial cell tight junctions in the lactating caprine mammary gland. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1995; 269: R848-R855.
 - Stelwagen K, Farr VC, McFadden HA, Prosser CG and Davis SR. Time course of milk accumulation-induced opening of mammary tight junctions, and blood clearance of milk components. *The American Journal of Physiology*. 1997 ; 273 : R379-386.
 - Wheelock JV and Rook JAF. Lactose in the blood and urine of cows. *Journal of Dairy Research*. 1966 ; 33 : 37.