
Impact d'un régime de gestation hyperglycémiant sur la vache allaitante

Auteur : Royen, Jonas

Promoteur(s) : Garigliany, Mutien-Marie

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2020-2021

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/12393>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

Impact d'un régime de gestation
hyperglycémiant sur la macrosomie fœtale
chez la vache allaitante

IMPACT OF A HYPERGLYCAEMIC GESTATION DIET ON
FETAL MACROSOMIA IN LACTATING COWS

Jonas ROYEN

Travail de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2020/2021

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

Impact d'un régime de gestation hyperglycémiant sur la macrosomie foétale chez la vache allaitante

IMPACT OF A HYPERGLYCAEMIC GESTATION DIET ON
FETAL MACROSOMIA IN LACTATING COWS

Jonas ROYEN

Tuteur : Mutien-Marie Garigliany, Chargé de cours

Travail de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention
du grade de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2020/2021

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

Impact d'un régime de gestation hyperglycémiant sur la macrosomie fœtale chez la vache allaitante

OBJECTIFS DU TRAVAIL

La dystocie est un problème pour les éleveurs aussi bien en termes de rentabilité qu'en terme de qualité de vie des éleveurs ou encore en termes de santé et de bien-être des animaux. En médecine humaine, depuis quelques années, le suivi médical de grossesse surveille de près les marqueurs du diabète de gestation car celui-ci a été associé à des nouveau-nés de poids en moyenne supérieur avec, en conséquence, davantage de dystocies des épaules. À partir des mécanismes du diabète de grossesse identifiés chez la femme comme partiellement liés à l'obésité, ce travail a pour objectifs d'évaluer dans quelle mesure ces mécanismes sont similaires chez la vache gestante, mais également si l'apport glucidique de la vache gestante a une influence sur le poids du veau à la naissance.

RÉSUMÉ

La taille et le poids du veau sont des facteurs de risques importants de la dystocie chez les bovins puisqu'ils participent à la disproportion fœto-maternelle. Les déterminants de la dimension du veau sont entre autres la race, le sexe, ou la durée de gestation mais peut-être aussi le régime alimentaire de la vache durant cette gestation. En médecine humaine, le phénomène de diabète gestationnel survenant dans certains cas par un dérèglement des adaptations métaboliques de la gestation, a été identifié parmi les facteurs majeurs de la macrosomie fœtale. L'insulino-résistance liée à la gestation est aggravée par l'insulino-résistance associée à l'obésité et aux régimes occidentaux.

Chez la vache il existe également des adaptations métaboliques lors de la gestation et l'insulino-résistance est un phénomène étudié lors de la lactation. L'objectif de ce travail était d'étudier dans quelle mesure un phénomène similaire au diabète de gestation humaine pouvait se rencontrer chez les vaches gestantes. Ce travail tend à montrer que ce n'est pas le cas. Néanmoins, durant la gestation bovine, il est des conditions susceptibles de faire augmenter la glycémie maternelle au point de faire augmenter à son tour la glycémie fœtale et influencer sa croissance. C'est le cas lors de l'ingestion importante de ce qu'on appelle l'amidon by pass. Des études plus approfondies seraient nécessaires pour évaluer si une alimentation riche en amidon by pass durant la gestation bovine pourrait conduire à une glycémie fœtale qui augmenterait significativement le risque de macrosomies et donc de dystocies.

Impact of a hyperglycaemic gestation diet on fetal macrosomia in lactating cows

AIM OF THE WORK

Dystocia is a problem for farms in terms of profitability, quality of life for farmers and animal health and welfare. In human medicine, in recent years, medical monitoring of pregnancies has closely monitored the markers of gestational diabetes because it has been associated with higher birth weight in average with, as a consequence, more shoulder dystocia. Based on the mechanisms of gestational diabetes identified in women as partly related to obesity, this work aims to assess to what extent these mechanisms are similar in the pregnant cow, but also whether the carbohydrate intake of the pregnant cow has an influence on the birth weight of the calf.

SUMMARY

Calf size and weight are important risk factors for dystocia in cattle as they contribute to the fetomaternal disproportion. Determinants of calf size include breed, sex, or length of gestation but could also be influenced by the diet of the cow during gestation. In human medicine, the phenomenon of gestational diabetes, which occurs in some cases as a result of a disruption of metabolic adaptations during gestation, has been identified as a major factor in fetal macrosomia. Gestational insulin resistance is exacerbated by the insulin resistance associated with obesity and Western diets.

In cows there are also metabolic adaptations during gestation and insulin resistance is a phenomenon studied during lactation. The aim of this work was to study to what extent a phenomenon similar to human gestational diabetes could be found in pregnant cows. This work tends to show that this is not the case. Nevertheless, during bovine gestation there are conditions that can raise maternal blood glucose levels to the point of raising fetal blood glucose levels and influencing fetal growth. This is the case with the high intake of so-called starch by pass. Further studies would be needed to assess whether a diet rich in by pass starch during bovine gestation could lead to a fetal blood glucose level that would significantly increase the risk of macrosomia and thus dystocia.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Docteur Mutien-Marie Garigliany de m'avoir laissé la liberté de thème sur ce travail ainsi que pour son aide et sa disponibilité.

Je remercie aussi les membres du jury pour l'intérêt et l'attention qu'ils porteront à ce travail.

Merci également au Docteur Calixte Bayrou pour m'avoir soufflé l'idée d'où part ce travail ainsi que pour son aide précieuse et ses conseils.

À Papa qui a tout fait pour que nous grandissions dans les meilleures conditions et que nous ayons l'opportunité de chacun suivre notre voie.

À Elise et Annie, mes deux grandes sœurs, merci pour mes années d'enfance, pour leur soutien, leur écoute et leurs conseils, leur amour et toutes ces choses qui nous lient.

À Léna, ma petite sœur et mon amie, pour avoir été toujours à mes côtés, pour avoir partagé mes blocus et mes peines, pour tous ces moments de rien passés ensemble et tous les autres.

À Maman que je ne remercierai jamais assez pour son aide dans ce travail, mais avant tout et surtout pour son amour infini, sa confiance en nous et l'exemple qu'elle nous donne.

À toute la famille Royen et à toute la famille Quittre, merci pour tout.

À mes amis de l'Anova, Cacheu, Marie et Pierre, des Choupos, de la Salade de Fruits, à Hélène, à Lolo mon binôme, à tous ceux qui ont rendu ces années à l'université si belles, merci du fond du cœur.

À Elsa, la meilleure des coloc' qui a su me supporter pendant ces longues années au kot.

À Capucin, Chacma, Corsac et tous les Scouts pour ces réunions, ces camps et ces soirées au local, leur temps, leur talent et leur cœur.

Ainsi qu'à tous les gens qui comptent pour moi, qui rendent ma vie belle et riche, ceux qui font que je suis et qui feront mon futur.

Merci.

Et que ne durent que les moments doux.

Contents

Introduction.....	- 1 -
1. Dystocie chez l'espèce bovine.....	- 2 -
1.1. Les principales causes de dystocie.....	- 2 -
1.2. La disproportion fœto-maternelle.....	- 2 -
1.3. Le passage pelvien.....	- 3 -
1.4. Le poids de naissance – facteur de macrosomie.....	- 3 -
1.4.1. La race du taureau.....	- 3 -
1.4.2. Le sexe du veau.....	- 4 -
1.4.3. La durée de gestation.....	- 4 -
1.4.4. La saison et le climat.....	- 4 -
1.4.5. L'influence de la vache.....	- 4 -
1.5. Alimentation, développement fœtal et dystocie.....	- 6 -
1.5.1. Le développement fœtal classique.....	- 6 -
1.5.2. Influence alimentaire sur le développement fœtal.....	- 6 -
2. Diabète gestationnel en médecine humaine.....	- 8 -
2.1. La régulation du glucose durant une gestation saine.....	- 8 -
2.2. La forme du diabète de grossesse.....	- 9 -
2.3. Les facteurs de risque du diabète de grossesse.....	- 9 -
2.4. La physiopathologie du diabète de grossesse.....	- 10 -
2.4.1. Dysfonctionnement des cellules β du pancréas.....	- 10 -
2.4.2. La résistance chronique à l'insuline.....	- 10 -
2.4.3. Cytokines pro-inflammatoires.....	- 10 -
2.4.4. Le réseau neuro-hormonal.....	- 11 -
2.5. GDM & Macrosomie : l'hypothèse de Pedersen.....	- 12 -
3. Métabolisme du glucose et macrosomie fœtale chez la vache.....	- 14 -
3.1. Métabolisme chez la vache non gestante.....	- 15 -
3.2. Métabolisme chez la vache gestante.....	- 17 -
3.2.1. Métabolisme du fœtus.....	- 17 -
3.2.2. Adaptation du métabolisme maternel.....	- 18 -
3.3. Mécanismes de l'insulino-résistance chez la vache laitière.....	- 19 -
3.3.1. Impact du score d'état corporel sur le métabolisme glucidique.....	- 20 -
3.4. Impact de l'amidon by pass sur la glycémie.....	- 21 -
4. Discussion.....	- 23 -
Bibliographie.....	- 25 -

Introduction

La dystocie est un problème pour les élevages aussi bien en termes de rentabilité qu'en terme de qualité de vie des éleveurs ou encore en termes de santé et de bien-être des animaux. En médecine humaine, le diabète de gestation a été associé à des nouveau-nés de poids en moyenne supérieur avec, en conséquence, davantage de dystocies des épaules.

Ce travail de recherche théorique est structuré en quatre parties.

La première partie traite de la dystocie chez l'espèce bovine et du lien entre celle-ci et la taille du veau. Les principaux facteurs de dystocie sont décrits ainsi que l'impact du régime alimentaire de la vache gestante sur le poids du veau à la naissance.

La deuxième partie se tourne vers la médecine humaine en s'intéressant au diabète de grossesse. On y aborde successivement le métabolisme du glucose, les différents types de diabète et la physiopathologie du diabète de grossesse avec les principaux facteurs de risque.

La troisième partie retourne vers la médecine vétérinaire et cherche à savoir dans quelle mesure le parallèle avec la gestation bovine peut être fait. Tout d'abord, le métabolisme glucidique des bovins est lui aussi décrit. Nous nous intéressons également au métabolisme du fœtus, aux adaptations du métabolisme maternel durant la gestation, aux cas d'insulino-résistance connus chez les bovins laitiers et à l'impact de l'amidon by pass sur les glycémies maternelle et fœtale.

Enfin, la quatrième partie est consacrée à la discussion.

1. Dystocie chez l'espèce bovine

La dystocie est définie comme toute parturition nécessitant ou qui aurait nécessité une intervention manuelle. Au-delà des conséquences économiques importantes évidentes, la dystocie affecte également la qualité de vie des éleveurs, la santé et le bien-être des animaux.

1.1. Les principales causes de dystocie

Lors du part, deux conditions essentielles doivent être rencontrées : premièrement, la vache doit être capable d'exercer une force d'expulsion suffisante sur le fœtus et deuxièmement, il faut que la conformation pelvienne soit en adéquation avec la taille du fœtus et sa présentation. Le manquement à ces conditions peut être d'origine maternelle ou bien d'origine fœtale.

Le défaut d'expulsion et l'inadéquation du canal pelvien sont communément désignés comme les dystocies maternelles, tandis qu'une mauvaise présentation du fœtus ou sa disproportion sont des dystocies dites fœtales. Il n'est cependant pas toujours aisé de distinguer la cause primaire de l'anomalie, surtout qu'elle est souvent due à l'association de plusieurs facteurs (*Veterinary Reproduction and Obstetrics*, 2019).

Les autres causes de dystocies sont le rétrécissement pathologique des voies génitales comme lors de torsions utérines ou de strictions cicatricielles, le défaut de contraction à cause de déficiences hormonales, et/ou carences en minéraux ou bien la mauvaise présentation du fœtus.

La problématique étudiée dans ce travail nous amène à nous intéresser essentiellement aux dystocies causées par des veaux de conformation trop importante.

1.2. La disproportion fœto-maternelle

On parle de disproportion fœto-maternelle lorsque le passage pelvien est trop étroit par rapport à la taille du veau. La cause de cette disproportion peut être d'origine maternelle ou fœtale.

La disproportion fœto-maternelle est la cause principale de dystocies chez les bovins allaitants (hors Bleu Blanc Belge) et représente 53% des cas de dystocies se répartissant en 24,5% qui sont causés par un fœtus surdimensionné et 28,5% qui sont imputés à l'étroitesse du détroit pelvien maternel (Citek et al., 2011).

1.3. Le passage pelvien

Le facteur maternel majeur qui va déterminer le risque de disproportion fœto-maternelle est le statut de parité de la vache. En effet, les primipares ont généralement un âge moins avancé, un poids plus faible et une maturité squelettique moins souvent atteinte au premier vêlage.

Cela se vérifie sur le terrain puisque moins une génisse est développée par rapport à son poids adulte, plus le risque de dystocie est élevé, bien que cela s'accompagne généralement d'un poids plus réduit du veau à la naissance.

D'autres facteurs, comme la conformation du bassin, la longueur du sacrum, la présence de gras intra-pelvien affectent indistinctement les primipares et les pluripares.

(Veterinary Reproduction and Obstetrics, 2019)

1.4. Le poids de naissance – facteur de macrosomie

L'adéquation du détroit pelvien et de la taille du veau est une notion relative, le premier étant adéquat au passage de l'autre. Lorsque la taille du bassin est constante, on observe que le poids du veau est un facteur majeur de dystocie. Plus le veau est large, plus il y a de chance d'y avoir de dystocies. Certaines études (Johanson and Berger, 2003; Laster et al., 1973) montrent que la relation entre le poids et les dystocies est linéaire, donc que chaque kilogramme supplémentaire augmente la probabilité d'un vêlage difficile.

D'autres auteurs (Rice, 1994) estiment que le risque de dystocies est réellement augmenté au-delà d'un certain seuil, celui de l'espace disponible pour le passage du veau, lui-même déterminé par la parité et par la race de la femelle.

1.4.1. La race du taureau

L'influence de la race du taureau sur la taille du veau à la naissance est avérée. La tendance observée est généralement que le croisement d'une vache avec un taureau d'une grande race produit un veau de grande taille. Toutefois, ces dernières années la sélection a permis, pour certaines races, de réduire la taille des veaux à la naissance sans affecter la croissance post natale (Ahlberg et al., 2016).

1.4.2. Le sexe du veau

Indistinctement par rapport à la race, les veaux mâles naissent généralement plus lourds que les vèles. On estime que cette différence augmente de 25% le risque de dystocie chez les veaux mâles (Johanson and Berger, 2003).

1.4.3. La durée de gestation

Les gestations prolongées (>285j) comme les gestations écourtées (<265j) sont des facteurs de risques de dystocies et de mortalité à la naissance (Mee, 2008). De nombreux facteurs, y compris des facteurs individuels, ont une influence sur la durée de gestation, celle-ci variant dès lors énormément. Elle varie selon les races, selon les individus dans une même race et selon le sexe du veau. La durée de gestation, lorsqu'elle est prolongée, est corrélée avec davantage de dystocies, notamment parce que les veaux naissent de plus grande taille.

1.4.4. La saison et le climat

La saison et le climat paraissent exercer une influence sur les dystocies mais, à ce jour, il est difficile d'en définir les mécanismes tant les résultats sont inconstants.

Des études signalent un plus grand nombre de dystocies lors des vêlages de printemps, c'est-à-dire lorsque le dernier tiers de gestation se déroule en hiver. L'hypothèse explicative avancée serait que, par temps froid, les vaches ingèrent davantage de matière sèche stimulant la croissance foétale (Mee, 2008; Ugurlu et al., 2014).

1.4.5. L'influence de la vache

A. Age et parité

Chez les pluripares et donc chez des vaches plus âgées dont le développement est abouti, les fœtus sont généralement plus lourds/larges. Cependant cette évolution n'est pas suivie de davantage de dystocies, le canal pelvien étant également plus large chez ces animaux qui ont eu plus de temps pour se développer et dont le passage a déjà été élargi lors de la première mise-bas. (*Veterinary Reproduction and Obstetrics*, 2019).

B. Alimentation

Globalement, les études sur l'alimentation de la vache durant la gestation tendent à indiquer que l'impact sur le poids du veau à la naissance serait extrêmement variable, les études pouvant être difficilement comparées en raison de la grande hétérogénéité des conditions d'expérimentation.

Prior et Laster (1979) ont étudié l'impact sur le poids du veau de l'alimentation des primipares en début et au milieu de gestation. Différents groupes de génisses ont été soumises à des régimes classés comme « pauvre », « moyen » ou « riche » sans qu'on n'observe de fortes variations des poids ni des génisses gestantes ni des nouveau-nés à la naissance (Prior and Laster, 1979 cités par Hickson et al., 2006).

Plusieurs études (Laster et al., 1973; Spitzer et al., 1995 cités par Hickson et al., 2006) montrent, par contre, que la sous-nutrition des primipares survenant durant le dernier tiers de la gestation aurait un impact car on remarque en effet une baisse du poids du veau à la naissance. Rien de tel n'est toutefois observé dans le cas des multipares ou vaches plus âgées. Les auteurs supposent que le développement de la génisse entre en compétition avec celui du fœtus dans l'utilisation des ressources. Les veaux nouveau-nés sont alors plus petits mais les dystocies ne diminuent pas car le passage pelvien est réduit et la génisse manque de force lors de l'expulsion (Hickson et al., 2006).

Enfin, Hickson et ses collaborateurs (2006) montrent clairement que les nouveau-nés issus de mères alimentées avec une ration riche en énergie naissent plus lourds que ceux alimentés avec une ration pauvre en énergie. Cependant il est plus compliqué d'établir que les nouveau-nés d'une mère alimentée avec une ration riche sont plus lourds en moyenne que ceux nourris avec une alimentation classique. Les études sur le sujet (Bellows et al., 1982; Prior and Laster, 1979; Spitzer et al., 1995) présentent des résultats très variables voire contradictoires entre elles mais c'est sans doute tellement les facteurs en jeu sont nombreux rendant les études difficilement comparables.

C. Score corporel

Les vaches suralimentées durant la gestation ont surtout comme risque de devenir obèse et il ne semblerait pas y avoir d'impact direct sur la taille du veau, en tout cas la littérature trouvée sur le sujet (principalement *Veterinary Reproduction and Obstetrics*, 2019) n'a pas permis de mettre en évidence un lien clair entre la suralimentation et la macrosomie fœtale. On suppose également que le risque de dystocie chez ces vaches au score corporel excessif est également liée à l'accumulation de tissu graisseux dans le passage pelvien et donc pas seulement à l'augmentation de la taille du veau (Hickson et al., 2006).

1.5. Alimentation, développement fœtal et dystocie

1.5.1. Le développement fœtal classique

La gestation chez les bovins dure environ 285 jours bien que ce chiffre varie légèrement selon les races (*Veterinary Reproduction and Obstetrics*, 2019). Durant cette période l'embryon, plus tard appelé fœtus, passe par différentes phases de développement qui peuvent toutes être influencées par différents paramètres, dont la nutrition.

Après la fécondation, l'embryon migre de l'oviducte vers la cavité utérine et subit une élongation pour atteindre 40 cm au 16^e jour. L'organogenèse se termine vers le 45^e jour et signe ainsi le début de la période fœtale. S'ensuit une croissance squelettique linéaire jusqu'à 200 jours de gestation environ (Chavatte-Palmer, 2006). La synthèse du tissu musculaire débute véritablement au milieu de la gestation, mais c'est seulement à partir du derniers tiers que l'essentiel du muscle est synthétisé (Moriel, 2016). C'est donc durant le dernier tiers de la gestation que la croissance fœtale nécessite le plus de ressources puisqu'on estime qu'entre le 180^e et le 270^e jour le fœtus passe d'un poids moyen de 22 kg à 27 kg dans la race prim'holstein (Chavatte-Palmer, 2006).

1.5.2. Influence alimentaire sur le développement fœtal

La question de l'influence de la nutrition sur le développement fœtal a tout d'abord été étudiée sous le prisme du déficit énergétique. Les restrictions alimentaires n'ont pas le même impact à tous les stades de la gestation. En effet, au début de la gestation, les ressources allouées au fœtus sont réduites et il n'y a donc pas de compétition entre le développement fœtal et les besoins physiologiques de la mère. Une alimentation plus pauvre durant le deuxième tiers de gestation n'a pas non plus d'impact direct sur le poids final du veau. Néanmoins, les veaux nés sous ce régime sont susceptibles de croître moins vite et d'être sujets à des problèmes futurs de reproduction. Le dernier tiers de gestation est celui de la croissance exponentielle du fœtus et la demande en nutriments durant cette période est donc la plus forte. Les restrictions alimentaires lors cette phase sont celles qui sont le plus susceptibles d'avoir des impacts sur les tissus à valeur marchande. À ce moment, les muscles et les adipocytes se multiplient et toute privation en réduit le développement avec in fine, une réduction de la valeur bouchère future de l'animal (Moriel, 2016).

Plusieurs études ont rapporté qu'un supplément de protéines durant la dernière partie de la gestation conduit à la naissance de veaux plus lourds comparés à ceux de vaches non supplémentées (Larson et al., 2009; Stalker et al., 2006). Cependant, ces études ne concernent

que des suppléments en protéines. Dans ce travail, nous chercherons à savoir si une alimentation hyperglycémiant aura des effets sur la taille du veau.

La question de l'influence de la (sur)alimentation et du score corporel de la vache durant la gestation sur le poids à la naissance reste discutée au sein de la communauté scientifique. En médecine humaine, depuis quelques années, des études ont clairement établi l'influence un impact important a été établi depuis plusieurs années. La section suivante s'intéresse aux mécanismes qui sont à l'œuvre chez l'humain afin de voir si ceux-ci peuvent également s'appliquer chez les bovins.

2. Diabète gestationnel en médecine humaine

Le diabète gestationnel mellitus (GDM) est une pathologie de grossesse qui a été largement étudiée ces dernières années. Elle consiste en une perte de sensibilité des cellules à l'insuline conduisant à une hyperglycémie chronique, elle-même représentant un facteur important de macrosomie fœtale. En médecine humaine, la macrosomie fœtale est définie comme un poids de naissance supérieur au 90^e percentile dans une population donnée ou comme un poids de naissance dépassant 4000 g. La macrosomie accroît le risque de dystocie des épaules à la naissance ainsi que la probabilité d'obésité ou de développement d'un diabète de type II à l'âge adulte (Mitanchez, 2010).

2.1. La régulation du glucose durant une gestation saine

Pour supporter les besoins liés à la croissance fœtale, le métabolisme maternel subit certaines modifications. En début de gestation, la sensibilité à l'insuline est augmentée pour favoriser l'absorption du glucose et son stockage maternel sous forme de graisse et ainsi subvenir aux besoins futurs de la gestation. Ensuite, vers la moitié de la gestation, l'unité foeto-placentaire et le tissu adipeux maternel vont produire des hormones qui vont par contre induire un certain degré d'insulino-résistance (Plows et al., 2018).

Les hormones qui participent à cette réduction de la sensibilité de l'insuline en deuxième partie de grossesse sont d'une part l'œstrogène, la progestérone, le cortisol et le lactogène placentaire produits par l'unité foeto-maternelle et d'autre part les leptines et les adipocytokines produites par les adipocytes. Le glucose non absorbé par les tissus maternels traverse ensuite le placenta pour participer au développement fœtal (Plows et al., 2018).

Afin de compenser la perte du glucose comme substrat énergétique au profit du fœtus, le métabolisme maternel s'adapte. Sous l'impulsion du lactogène placentaire et des hormones adipocytaires, l'organisme produit et libère davantage de glucose mais également des acides gras libres. En plus de servir de carburant pour le métabolisme maternel, ces acides gras vont interférer avec les mécanismes d'entrée du glucose dans les cellules (Kc et al., 2015).

La réaction des cellules β du pancréas face à cette hyperglycémie chronique est de produire davantage d'insuline, ce qui finit par induire un état d'hyperinsulinémie. Il semblerait que cette compensation s'accompagne de l'hypertrophie et de l'hyperplasie des cellules β du pancréas comme ça a pu être observé durant des expériences sur des animaux. Fort heureusement, dans

les cas classiques, cet état de résistance à l'insuline s'estompe à la fin de la gestation avec l'arrêt de la production des hormones placentaires. Dans certains cas pourtant, ces adaptations métaboliques sont déséquilibrées et évoluent en diabète de gestation (Plows et al., 2018).

2.2. La forme du diabète de grossesse

Hors de la gestation, on distingue différents types de diabètes. Le diabète de type I résulte d'une réaction auto-immune à l'encontre des cellules β du pancréas qui se traduit par leur incapacité à produire de l'insuline. Le second type de diabète (type II) est la conséquence d'une insulino-résistance chronique, c'est-à-dire la perte de sensibilité des récepteurs à l'insuline. Les autres types de diabètes sont secondaires à une maladie ou à la prise de médicaments. Les mécanismes du diabète de grossesse ressemblent à ceux du diabète de type II si bien qu'il est débattu que ces deux formes de diabètes puissent avoir une étiologie commune (Plows et al., 2018).

L'installation du diabète de type II est un phénomène évolutif. Au départ, les cellules perdent petit à petit leur capacité à répondre à une stimulation de l'insuline, ce qui génère une hyperglycémie. Les cellules β du pancréas s'adaptent en produisant davantage d'insuline et compensent temporairement la perte de sensibilité des récepteurs cellulaires. Si la cause de la résistance à l'insuline persiste, l'hyperglycémie persiste elle aussi et les cellules β du pancréas finissent par produire de plus en plus d'insuline jusqu'à leur épuisement (Plows et al., 2018).

Durant la gestation, il semblerait que pour que s'installe un diabète de grossesse, la résistance physiologique à l'insuline s'additionne à d'autres mécanismes de résistance liés à l'obésité et à l'alimentation occidentale qui finissent ensemble par provoquer l'épuisement irréversible des cellules β du pancréas transformant ainsi une adaptation spécifique à la gestation en une pathologie qui se poursuit même après l'accouchement (Plows et al., 2018).

2.3. Les facteurs de risque du diabète de grossesse

Le diabète de grossesse touche une majorité des femmes obèses durant leur gestation, et la majorité des mères avec un diabète de grossesse sont obèses. Une étude a établi que le risque de développer un diabète de grossesse est 2,14 fois plus élevé si la femme enceinte est en surpoids et 3,56 fois supérieur si elle est obèse (Kc et al., 2015). Parmi les autres facteurs de risque, il y a le gain excessif de poids durant la gestation et le régime occidentalisé (Plows et al., 2018).

2.4. La physiopathologie du diabète de grossesse

Le diabète de grossesse consiste généralement de la dysfonction des cellules β du pancréas sur fond de résistance chronique à l'insuline durant la gestation. Dans la plupart des cas, ces anomalies sont antérieures à la gestation et s'accroissent durant celle-ci, renforcées par les adaptations liées à la grossesse (Plows et al., 2018).

2.4.1. Dysfonctionnement des cellules β du pancréas

Les cellules β du pancréas produisent, stockent et relarguent l'insuline nécessaire à l'homéostasie du glucose. Pour fonctionner, elles doivent être capables de produire cette insuline, mais également de la relarguer lorsque la glycémie le requiert. On estime que le dysfonctionnement provient de la production excessive et prolongée de l'insuline en réponse à une hyperglycémie prolongée car non jugulée (Plows et al., 2018). Le glucose lui-même pourrait être à l'origine du stress responsable du dérèglement des cellules β car le stockage excessif de ce dernier par les cellules β durant les phases d'hyperglycémie serait cytotoxique (Ashcroft et al., 2017).

2.4.2. La résistance chronique à l'insuline

Le glucose traverse la membrane des cellules à l'aide d'une molécule de transport, la molécule GLUT. Il existe de nombreux isoformes de ces transporteurs répartis à la surface des tissus et qui leur sont spécifiques. Toutes les formes de la molécule de transport n'ont pas besoin d'être stimulées par de l'insuline pour laisser passer du glucose au travers des membranes.

L'insuline agit comme un signal qui active une réaction biochimique et autorise le passage de la molécule de glucose à travers le glucose transporter 4 (GLUT4). On parle de résistance à l'insuline lorsque les cellules ne répondent plus de manière adéquate à une stimulation de l'insuline. Certaines molécules qui favorisent l'insulino-résistance sont susceptibles d'agir sur le signal de l'insuline en neutralisant la réaction biochimique (Plows et al., 2018). C'est le cas notamment des acides gras libres (Kc et al., 2015).

2.4.3. Cytokines pro-inflammatoires

Les *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) sont des cytokines inflammatoires produites par les monocytes et macrophages du tissu adipeux. Des études ont révélé que chez les personnes obèses la TNF- α était présente en quantité excessive et qu'elle était impliquée dans le développement du diabète de type II et donc probablement du GDM par les mêmes mécanismes. La TNF- α agit en activant les cellules de l'immunité en stimulant la synthèse des

prostaglandines par l'intermédiaire de la cyclooxygénase 2 et, en activant certaines caspases, elle est capable de provoquer l'apoptose des cellules inflammées. En inhibant la tyrosine kinase essentielle à l'activation du récepteur à l'insuline sur les cellules, la TNF- α va promouvoir l'insulino-résistance. Elle agit également en réduisant l'expression des transporteurs GLUT4 des tissus adipeux, les muscles squelettiques et cardiaques. On suspecte également que la cytokine intervient dans le mécanisme de l'apoptose des cellules β du pancréas et contribue à définir un caractère définitif dans le cas du diabète mellitus (Świrska et al., 2018).

Lors de la gestation, et particulièrement durant le dernier trimestre, davantage de TNF- α est sécrétée car le placenta en produit en quantités importantes à cette période. Les taux sont cependant plus élevés chez les femmes atteintes d'un diabète mellitus par rapport aux gestations normales. Le rôle de cette cytokine dans l'installation de l'insulino-résistance et dans le dérèglement de l'homéostasie du glucose semble significatif (Świrska et al., 2018).

2.4.4. Le réseau neuro-hormonal

Le réseau neuro-hormonal a pour fonction de réguler l'appétit, les dépenses d'énergie et le niveau métabolique basal. Il a une influence sur les adipocytes et l'utilisation du glucose. Parmi les hormones de ce réseau on retrouve les adipokines (leptine et adiponectine), produites par le tissu adipeux (Plows et al., 2018).

A. Leptine

Lorsque les réserves énergétiques ont été restaurées, les adipocytes produisent l'hormone de la satiété afin de limiter la prise de nourriture : la leptine. En plus de cela, elle régule également les dépenses d'énergie. À l'instar de l'apparition de résistance à l'insuline chez les personnes en surpoids, les personnes obèses sont majoritairement résistantes à la leptine et donc ne ressentent plus la satiété. Comme les effets de la leptine à dose physiologique s'amenuisent, les adipocytes en produisent davantage jusqu'à atteindre un état permanent d'hyperleptinémie (Plows et al., 2018).

Il semblerait que cette hyperleptinémie inhibe le transport du glucose vers les adipocytes et contribue à l'hyperglycémie. On observe également que les personnes obèses qui font de l'insulino-résistance ont davantage de leptines que celles qui n'en ont pas.

Lors de la gestation, le placenta contribue à cette hyperleptinémie en produisant un analogue, ce qui renforcerait encore la résistance à l'insuline (Świrska et al., 2018).

B. Adiponectine

L'adiponectine est une hormone anti-inflammatoire produite par les adipocytes qui a également des propriétés anti-glycémiantes. Elle contribue à réduire l'insulino-résistance en inhibant la synthèse de TNF- α par les adipocytes, en stimulant l'absorption du glucose dans les muscles et en réduisant la néoglucogenèse par le foie. Ainsi, l'administration d'adiponectine à des animaux de laboratoire a pu réduire leur insulino-résistance (Świrska et al., 2018). Cependant, en raison du dysfonctionnement des mécanismes de feed-back, les concentrations de cette adipokine décroît chez les personnes obèses, atteintes d'un diabète de type II ou gestationnelles. Il ne semble pas que le placenta produise d'adiponectine. De basses concentrations en début de gestation pourraient, par contre, être un prédicteur du développement d'un diabète de gestation (Świrska et al., 2018).

Pour résumer, les conditions de l'installation du diabète de grossesse chez la femme peuvent être résumées comme suit. Il y a d'abord, en toile de fond, une insulino-résistance liée à la gestation et à la production par le placenta de l'œstrogène, la progestérone, le cortisol et le lactogène placentaire. L'expression des récepteurs à l'insuline à la surface de cellules, principalement des tissus musculaires et adipeux, est réduite afin de réserver le glucose au développement fœtal. Les cellules β du pancréas s'adaptent en s'hypertrophiant et en s'hyperplasiant pour produire davantage d'insuline en réponse à l'hyperglycémie (Plows et al., 2018). Cependant dans certaines situations comme l'obésité, la production d'hormones comme les TNF- α , les adipokines et la leptine exacerbent l'insulino-résistance. La sensibilité à l'insuline chute et, en réaction à l'hyperglycémie qui s'installe, la production d'insuline augmente au point d'épuiser les cellules β du pancréas qui ne répondent pas à la demande. Le glucose contribue aussi à cette souffrance à cause de sa toxicité et finalement l'état pro-inflammatoire lié à l'obésité induit l'apoptose des cellules β via notamment les TNF- α . C'est ainsi que l'organisme perd sa capacité à produire de l'insuline et que, malgré l'arrêt de la gestation et de la production des hormones placentaires le diabète se poursuit dans le temps.

2.5. GDM & Macrosomie : l'hypothèse de Pedersen

L'hypothèse de Pedersen relie le diabète de grossesse et la macrosomie fœtale (figure 1). Le postulat de départ de cette hypothèse est une chute de la production d'insuline qui fait augmenter la glycémie. Cependant, cela représente seulement le stade terminal de la maladie et l'insulino-résistance décrite plus haute est également une condition qui provoque de l'hyperglycémie. Cet excès de glucose circulant traverse le placenta et des concentrations

similaires à la circulation maternelle se retrouvent chez le fœtus puisque le passage à travers le placenta ne dépend pas de l'insuline et se fait selon des gradients de concentration (Kc et al., 2015).

À partir de la seconde moitié de gestation, le fœtus devient capable de sécréter sa propre insuline mais doit faire face à une situation d'hyperglycémie qu'il tente de corriger en augmentant sa production d'insuline. Comme l'insuline est une hormone anabolisante, cela stimule le stockage du glucose et des lipides sous forme de glycogène et de triglycérides mais cela stimule aussi la synthèse protéique à partir des acides aminés ce qui, au final, affecterait à la hausse le poids du nouveau-né à la naissance (Kc et al., 2015).

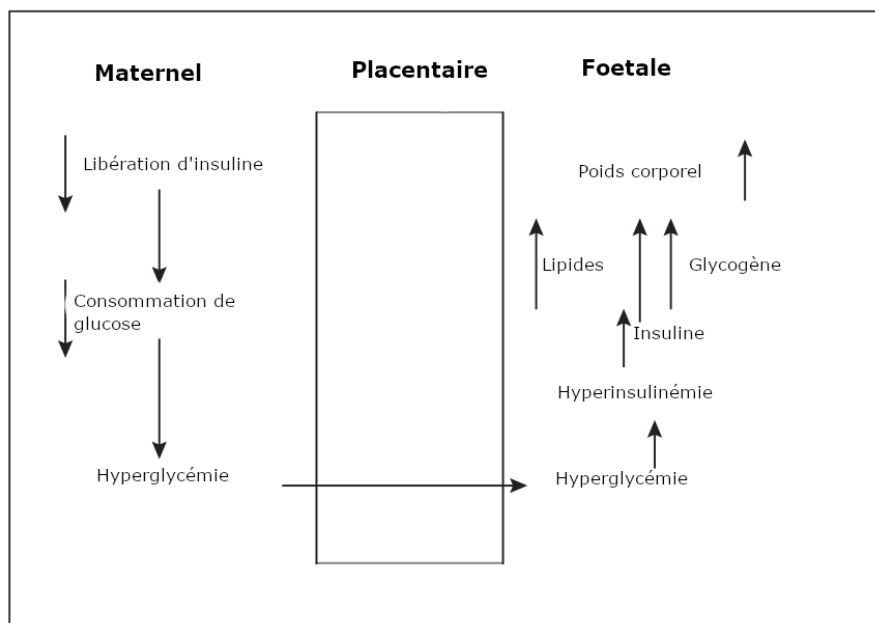


Figure 1 : Hypothèse de Perderson (Kc et al., 2015)

En médecine humaine, le phénomène de diabète gestationnel a été identifié parmi les facteurs majeurs de la macrosomie fœtale. L'insulino-résistance liée à la gestation est aggravée par l'insulino-résistance associée à l'obésité et aux régimes occidentaux. Cette condition provoque chez la femme une hyperglycémie et une hyperinsulinémie réflexe. Comme le glucose traverse le placenta, le fœtus reçoit davantage de glucose et l'organisme réagit en produisant plus d'insuline. Cette hormone étant anabolisante, elle stimulerait la croissance fœtale et expliquerait la macrosomie. La section suivante investigate le mécanisme du glucose chez les bovins afin de voir si un processus similaire peut conduire à la macrosomie bovine.

3. Métabolisme du glucose et macrosomie fœtale chez la vache

L'objectif de ce travail est d'entrevoir si les mécanismes du diabète de grossesse à l'œuvre chez la femme et qui mènent à la macrosomie fœtale sont également présents chez les vaches allaitantes. On l'a vu au premier chapitre, le poids du veau à la naissance est déterminant dans l'apparition des dystocies chez les bovins.

Si l'hypothèse est intéressante et paraît faire sens, il reste encore à éclairer certaines zones de flou avant de pouvoir indiquer un lien. Tout d'abord, le **métabolisme du glucose** peut être trop différent entre les **bovins** et les humains, principalement dû au fait que les bovins sont des ruminants et que la concentration de glucose circulant dépend avant tout de la néoglucogenèse à partir de précurseurs issus de la fermentation ruminale et non de l'absorption intestinale dans l'intestin grêle, comme c'est le cas chez l'homme. Il serait intéressant d'étudier dans quelles conditions la vache gestante se retrouve dans des situations d'hyperglycémie et si cette hyperglycémie a un impact sur la glycémie et l'insulinémie du fœtus. On peut, d'ores et déjà, admettre deux origines distinctes à cette hypothétique hyperglycémie.

La première cause serait l'existence, chez la vache, d'un **phénomène similaire au diabète gestationnel humain**. Il faudrait donc savoir si l'insuline joue un rôle aussi important chez les bovins et si les récepteurs qui y sont sensibles peuvent également être affectés, en condition de gestation mais aussi lorsque les vaches ont un score corporel trop élevé. Ensuite, si la comparaison est valable, il faudrait encore savoir si les cellules β du pancréas souffrent aussi de la surstimulation et peuvent perdre leur capacité de production.

La seconde explication aux épisodes d'hyperglycémie durant la gestation serait que celle-ci soit d'origine alimentaire. Ci-dessus, la distinction entre l'Homme et les ruminants a été faite en comparant la provenance du glucose sanguin d'origine alimentaire, pour le premier absorbé par l'intestin grêle et pour les seconds produits dans le foie à partir de précurseurs. L'amidon by pass est digéré chez les ruminants comme il le serait chez les monogastriques, c'est-à-dire dans l'intestin grêle, ce qui aurait plus tendance à faire augmenter la glycémie que lorsqu'une même quantité est dégradée dans le rumen. Il serait alors utile d'étudier son **impact sur la glycémie**. Si cet impact est important, on pourrait alors postuler qu'un régime qui en contient beaucoup pourrait surpasser les capacités de régulation de l'organisme et le glucose en excès pourrait passer la barrière placentaire et influencer sur la croissance fœtale.

Enfin, il faudrait savoir si l'hypothèse de Pederson s'applique aussi à l'espèce bovine permettant de relier **l'hyperglycémie à la macrosomie fœtale bovine**.

3.1. Métabolisme chez la vache non gestante

Le métabolisme du glucose des ruminants est particulier par rapport à l'Homme et aux autres espèces monogastriques. En comparaison, les taux de glucose circulant sont bien plus faibles et la réponse en insuline est moins importante (De Koster and Opsomer, 2013).

Le propionate est un acide gras volatile produit principalement par la flore amylolytique du rumen grâce à la fermentation des hydrates de carbones facilement fermentescibles, comme l'amidon et la pectine. Il est absorbé par l'épithélium ruminal et est acheminé par la circulation portale vers le foie où est le principal précurseur de la néoglucogenèse, parmi le lactate, le glycérol et les acides aminés. On estime alors que le propionate représente généralement 60-74% de la production de glucose par néoglucogenèse, les lactates qui proviennent de la consommation du glucose par les muscles et notamment le fœtus représentent 16-26%, l'alanine 3-5%, l'isobutyrate et le valérate 5-6%, le glycérol de la lipolyse 0,5-3% et les acides aminés issus du catabolisme protéique ou de l'absorption intestinale 8-11% (De Koster and Opsomer, 2013).

Un régime riche en énergie fermentescible est corrélé avec une forte production de glucose par néoglucogenèse tandis qu'à l'inverse, si la production de glucose à partir de propionate chute, la néoglucogenèse utilisera davantage de lactates, d'alanine, d'acides aminés, etc (Bell and Bauman, 1997). L'origine du glucose chez un animal correctement alimenté est donc cette fermentation mais également, comme on le verra plus loin, la digestion de l'amidon by pass dans l'intestin grêle (De Koster and Opsomer, 2013).

La présence de glucose dans le sang fait l'objet de la régulation par l'insuline. Comme chez l'homme, l'insuline est l'hormone de l'anabolisme énergétique. Elle stimule l'absorption du glucose par les cellules musculaires squelettiques où est stockée sous forme de glycogène par les adipocytes où elle participe à la lipogenèse. Mais l'insuline joue également un rôle dans le stockage des acides aminés et des lipides en stimulant la synthèse protéique et la lipogenèse.

Comme les molécules de glucose n'entrent pas dans les cellules par diffusion passive, elles doivent être aidées. Les deux mécanismes du passage sont le cotransport et la diffusion facilitée. Ces deux moyens pour le glucose de traverser la bicouche lipidique des cellules ne se

rencontrent pas en même proportion à la surface des mêmes types de cellules (De Koster and Opsomer, 2013).

Le transporteur de glucose sodium-dépendant (SGLT – Sodium-dependant glucose transporters) est majoritaire à la surface des cellules épithéliales de l'intestin et des cellules tubulaires des reins et sert donc uniquement à l'absorption du glucose par la muqueuse intestinale et sa réabsorption par les reins. Dans ce cas, le franchissement dépend de la différence de concentration de glucose entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire et surtout ne dépend pas de l'insuline (De Koster and Opsomer, 2013).

L'autre moyen pour le glucose de traverser une barrière plasmique est de passer par diffusion passive à travers une molécule transporteur de glucose (GLUT) présente sur la plupart des cellules. Il existe parmi ces transporteurs plusieurs isoformes qui ont chacun des propriétés spécifiques. Ils sont présents à la surface de tissus qui leurs sont propres et répondent différemment aux stimulations hormonales. Les molécules GLUT1 sont responsables de l'absorption basale du glucose par toutes les cellules de l'organisme et ne sont par conséquent pas dépendantes de l'insuline. Spécifiquement à la surface des adipocytes, des muscles squelettiques et des muscles cardiaques se trouvent des récepteurs GLUT4 qui dépendent de l'insuline pour faire entrer le glucose dans les cellules (De Koster and Opsomer, 2013).

Ce sont les molécules GLUT4 qui participent à la régulation insulino-dépendante de la glycémie. Cependant chez les ruminants cette régulation insulino-dépendante est moins efficace que chez d'autres espèces puisqu'il y a moins de GLUT4 à la surface des cellules et que ces dernières sont moins sensibles à l'insuline. L'autre grande particularité des ruminants est leur capacité à utiliser les acides gras volatiles (AGV) produits dans le rumen comme substrat énergétique. En effet, chez les ruminants, la plupart des cellules, notamment des tissus musculaires et adipeux, ont la capacité d'utiliser les AGV comme carburant à la place du glucose pour la respiration cellulaire ou la lipogenèse. Toutefois, certains organes, comme l'encéphale ne peuvent utiliser que le glucose comme substrat énergétique et le glucose demeure donc indispensable chez les ruminants également. On considère ainsi que l'utilisation insulino-dépendante du glucose atteint 10-30% et est inférieure chez les ruminants par rapport aux non-ruminants (Bell and Bauman, 1997; Bergman et al., 1989).

C'est la concentration de glucose dans le sang qui va influencer sur la concentration des hormones qui la contrôle comme l'insuline et les IGF1. L'insuline a un effet anabolisant : elle ordonne le stockage des nutriments dans les muscles et dans le tissu adipeux. L'insuline stimule la

production par le foie d'*Insuline growth hormone 1* (IGF1) qui régule la croissance et le développement musculaire, particulièrement des muscles squelettiques (Franco et al., 2021).

Chez la vache en bonne santé, productrice de lait ou en gestation, la mamelle et l'utérus maintiennent la glycémie basse et par conséquent les concentrations d'insuline et d'IGF1 dans la circulation sont faibles, plongeant l'organisme dans un état catabolique. Lorsque la vache sort de ces périodes particulières, les concentrations sanguines d'insuline et d'IGF1 ré-augmentent de manière à entrer dans une phase anabolique (Lucy et al., 2014).

3.2. Métabolisme chez la vache gestante

Comme pour la gestation humaine, la gestation des vaches et des ruminants en général s'accompagne de modifications métaboliques afin de réserver suffisamment de glucose à la croissance fœtale dont il est le nutriment primaire. Moins de glucose est consommé par les muscles squelettiques ou stocké par les adipocytes. Par exemple, chez la brebis portant des jumeaux, on estime que les besoins en glucose sont doublés par rapport à la brebis non gestante. On constate aussi ces modifications chez les ruminants en lactation qui réservent le glucose à la mamelle. Chez les vaches laitières hautes productrices, les besoins en glucose sont quatre fois supérieurs à une vache non productrice (Bell and Bauman, 1997).

3.2.1. Métabolisme du fœtus

Le glucose consommé par le fœtus est capté par le placenta grâce à l'expression des isoformes GLUT1 et GLUT3 dont l'expression est corrélée avec l'augmentation des besoins en ressources du fœtus durant le dernier trimestre de gestation (De Koster and Opsomer, 2013). L'expression de l'isoforme insulino-dépendant GLUT4 est fortement réduite à la surface du placenta ce qui fait que l'absorption du glucose répond peu à une stimulation par l'insuline (Lucy et al., 2012). En effet, il n'existe pas de preuve d'absorption insulino-dépendante du glucose par le placenta. Cela permet également d'établir que la glycémie maternelle doit refléter la glycémie fœtale puisque l'absorption du glucose par ce dernier dépend alors surtout des gradients de concentration (Hay, 2006).

La majorité de l'ATP synthétisé chez l'agneau en fin de gestation provient de l'oxydation du glucose provenant de la circulation maternelle, donc le glucose est le substrat énergétique prioritaire du fœtus (De Koster and Opsomer, 2013).

Dans les cas où le glucose maternel vient à gravement manquer, le fœtus peut être amené à en fabriquer par néoglucogenèse à partir d'acides aminés dont la concentration circulante est peu

altérée par la malnutrition. Dans les cas de malnutrition modérée pourtant, le fœtus ne souffre pas trop d'un manque de glucose puisque, comme chez la femme, le corps maternel s'adapte notamment sous l'impulsion d'hormones placentaires qui vont pousser l'organisme à épargner du glucose à la faveur du conceptus (Bell and Bauman, 1997).

À partir de la moitié de la gestation, le fœtus est capable de produire sa propre insuline et réguler la quantité de glucose dans son sang. Des études ont été réalisées chez le mouton afin de voir comment le fœtus réagissait à l'hyperglycémie. Lorsqu'on induit des pics d'hyperglycémie au fœtus de manière pulsatile, la sécrétion d'insuline augmente. Mais lorsque le fœtus fait face à une hyperglycémie chronique soutenue, la production d'insuline induite par le glucose chute, menant à un état d'hypo-insulinémie. De plus, les fœtus développent de l'insulino-résistance car ils expriment moins les récepteurs GLUT4 (Hay, 2006). Ainsi on pourrait formuler comme hypothèse que lorsque le fœtus est en hyperglycémie et en hypoinsulinémie la croissance fœtale est affectée puisque le conceptus ne jouit plus de l'effet anabolisant de l'insuline. Au contraire, lorsque le fœtus est en hyperglycémie et en hyperinsulinémie cela pourrait stimuler la croissance fœtale est augmenter la taille à la naissance. On pourrait donc faire un raccourci et formuler l'hypothèse suivante : les hyperglycémies fœtales lorsqu'elles sont pulsatiles stimulent la croissance fœtale puisqu'elle stimule la sécrétion d'insuline.

3.2.2. Adaptation du métabolisme maternel

En fin de période de gestation, les nutriments sont dirigés vers l'utérus pour privilégier la croissance du fœtus. Afin d'orienter suffisamment ces nutriments de la mère vers le fœtus, des mécanismes se mettent en place. Les mécanismes principaux sont la baisse de sensibilité des récepteurs à l'insuline présents à la surface des muscles et des adipocytes, l'augmentation de la néoglucogenèse qui augmente la production de glucose et la lipolyse (Bell and Bauman, 1997).

Durant le dernier tiers de gestation, on constate une baisse de l'expression des récepteurs GLUT4 et GLU1 à la surface des muscles et des adipocytes, qui correspond à une décroissance observée de l'absorption du glucose dans ces organes. Chez les vaches laitières, l'installation de la résistance à l'insuline en fin de gestation est cependant bien moins importante en comparaison de la résistance en place lors de la lactation. En effet, pour les vaches laitières, la demande en glucose durant la lactation surpasse les besoins de l'utérus. Ainsi d'après (Kuhla et al., 2011), l'expression de la molécule GLUT4 chez ces vaches est 40% moindre à l'approche du pic de lactation par rapport à la période de tarissement correspondant à la fin de la gestation.

Contrairement à ce qu'il se produit lorsqu'il y a une résistance à l'insuline chez l'homme, la vache gestante ou en lactation est aussi en hypoinsulinémie (Kerestes et al., 2009). Chez l'homme la résistance à l'insuline comme décrite lors du diabète gestationnel est associée à de l'hyperglycémie en raison de l'apport en sucre par l'alimentation occidentale. Chez la vache, au contraire, les périodes de fin de gestation et de lactation sont associées à un déficit alimentaire puisque la vache ne parvient pas à ingérer autant de calories qu'elle ne le devrait pour subvenir à la croissance fœtale et/ou à la lactation. À titre de comparaison, on sait que les besoins journaliers en glucose sont la combinaison des besoins de base en glucose de l'organisme (1,57 mol/jour), les besoins en glucose de l'utérus gravide (0,1 mol/kg fœtus/jours) et les besoins de la glande mammaire (0,4 mol/kg lait). On le constate, la mamelle dans ces espèces consomme une quantité considérable de glucose (De Koster and Opsomer, 2013). Ainsi la vache durant ces périodes aura beau être insulino-résistante pour réserver suffisamment de glucose pour le fœtus et pour la mamelle, elle ne sera ni en hyperglycémie ni en hyperinsulinémie puisque tout le glucose circulant est consommé rapidement.

3.3. Mécanismes de l'insulino-résistance chez la vache laitière

Les mécanismes de résistance à l'insuline durant la lactation sont des situations physiologiques. Elles sont nécessaires à la croissance du fœtus et à la production de lait. Cependant la sélection de vaches laitières hautes productrices et la nutrition des vaches avec des aliments à haute valeur énergétique ont fait apparaître des dérèglements dans le métabolisme du glucose.

D'après De Koster and Opsomer (2013), la résistance à l'insuline est un état dans lequel un concentration normale d'insuline induit une réponse biologique réduite dans les tissus sensibles à l'insuline. Il est cependant nécessaire de distinguer la résistance des tissus à l'insuline de l'incapacité du pancréas à produire cette insuline (De Koster and Opsomer, 2013).

En effet, un certain degré de résistance à l'insuline est nécessaire car une proportion importante de glucose produit par le foie est réservée à la mamelle. De nombreuses études réalisées sur ruminants ont établi une insulino-résistance lors de lactation afin de réserver suffisamment de glucose à la mamelle (De Koster and Opsomer, 2013; Ji et al., 2012; Kerestes et al., 2009). Les mécanismes de cette insulino-résistance sont sensiblement similaires à ceux présents lors de la gestation avec notamment la baisse de l'expression des molécules GLUT4 insulino-dépendantes à la surface des muscles squelettiques et la chute de la production d'insuline par le pancréas.

3.3.1. Impact du score d'état corporel sur le métabolisme glucidique

L'influence des tissus adipeux sur les mécanismes de l'insulino-résistance chez la vache est manifeste. Des études récentes (Kerestes et al., 2009; Schoenberg et al., 2012) ont montré que les acides gras non esterifiés, produits de la lipolyse, réduisent considérablement l'absorption du glucose par les cellules insulino-dépendantes. On a également constaté que la réduction des AGNE s'accompagne de l'augmentation de l'absorption du glucose via l'expression par la caillette d'acide nicotinique qui stimule son absorption (Pires et al., 2007).

Ainsi, lorsque la vache s'approche du part et que le fœtus requière davantage d'énergie qu'elle ne peut en ingérer, son métabolisme s'adapte en stimulant la lipolyse ce qui libère des AGNE dans le sang afin qu'ils soient transformés dans le foie en corps cétoniques, substrats énergétiques pour les cellules de ruminants et en triglycérides. Lorsqu'on injecte du glucose à ces vaches, la glycémie reste plus longtemps haute que chez les sujets en bonne santé qui s'explique par une plus grande résistance à l'insuline mais également par le fait que le pancréas produit moins d'insuline (Kerestes et al., 2009). Les AGNE auraient pour effet de réduire l'expression des molécules GLUT4 à la surface des cellules musculaires mais également de bloquer la cascade de signalements de l'insuline sur ces récepteurs GLUT en empêchant la phosphorylation de *l'insulin receptor substrate 1* (Le Marchand-Brustel et al., 2003).

Les adipocytes libèrent également des molécules endocrines qui vont affecter la sensibilité des récepteurs à l'insuline et les transporteurs de glucose. Au début de ce travail, on a vu quel rôle jouait le tissu adipeux sur la sensibilité à l'insuline. Chez les bovins on retrouve des molécules similaires comme les adipokines, les TNF alpha, les leptines. L'effet réel de ces molécules n'est cependant pas démontré chez la vache, à l'exception des TNF alpha. L'injection de cette molécule à des jeunes bovins a provoqué de l'insulino-résistance et l'accumulation de triglycérides dans le foie (De Koster and Opsomer, 2013).

Il semblerait que, comme chez l'homme, la génétique influence l'insulino-résistance chez les bovins laitiers. L'insulino-résistance serait ainsi corrélée avec la capacité laitière. En effet, une détermination génétique de cette insulino-résistance a été mise en évidence par Bossaert et al., (2009) : un veau d'une quinzaine de jours de race Holstein Friesian produit davantage d'insuline et a une clairance du glucose plus lente qu'un veau Blanc bleu belge du même âge (Bossaert et al., 2009).

Cependant, ces mécanismes d'insulino-résistance et de chute de la production d'insuline chez la vache grasse apparaissent lorsque cette dernière est en balance énergétique négative. Chez

ces animaux la glycémie est constamment basse tant l'utérus ou la mamelle captent tout le glucose.

Il est compliqué de faire des parallèles entre la situation de la résistance à l'insuline des bovins avec celle qui a lieu dans le diabète de gestation chez la femme. Une chose semble certaine d'après ces recherches, le lien entre l'insulino-résistance et l'hyperglycémie maternelle reconnu en gestation humaine ne peut pas être transposé à l'espèce bovine. Des épisodes d'hyperinsulinémie pourraient néanmoins se produire à cause de la consommation d'aliments hyperglycémifiants. De tels épisodes pourraient-ils résulter en une hyperglycémie fœtale qui engendrerait une macrosomie ?

En supposant que certains aliments, comme l'amidon by pass causent des hyperglycémies maternelles occasionnelles à la suite des repas, et que ces dernières causent des hyperglycémies fœtales pulsatiles de l'hyperinsulinémie, on pourrait conclure que cela stimulerait la croissance fœtale en accord avec l'hypothèse de Perderson utilisée pour expliquer la macrosomie fœtale lors du diabète gestationnel chez la femme.

3.4. Impact de l'amidon by pass sur la glycémie

Chez les ruminants les hydrates de carbones sont essentiellement fermentés dans le rumen, le produit de leur dégradation étant absorbé par la muqueuse ruminale et servant de substrat au métabolisme énergétique de l'animal. Cependant, l'amidon selon sa source est préservé de la fermentation dans le rumen et fini par être absorbé dans l'intestin grêle (Harmon and Swanson, 2020). Theurer (1986) estime que selon le type de préparation des aliments riches en amidon, la proportion d'amidon qui atteint l'intestin grêle varie entre 4% et 60%. (Theurer, 1986).

L'assimilation de l'amidon par les bovins est particulière en raison de la fermentation pré-gastrique mais, dès lors que l'amidon n'est pas dégradé dans le rumen, la batterie enzymatique engagée est proche de celle des monogastriques. Parmi les six enzymes participant à la digestion de l'amidon chez l'homme, quatre ont été retrouvées chez les bovins dont l' α -amylase pancréatique (Harmon and Swanson, 2020).

Les mécanismes de la régulation de la production des amylases sont assez peu étudiés chez les ruminants. Il y a, à la surface de la muqueuse intestinale, des récepteurs « gustatifs » qui sont capables de déterminer la présence de certains nutriments comme les acides aminés et les hydrates de carbone (Harmon and Swanson, 2020). On peut supposer que la détection de ces nutriments induit la libération d'enzymes permettant de les dégrader en une forme assimilable.

Les facteurs qui vont induire l'absorption ou non de ces nutriments par l'organisme doit notamment dépendre des besoins de l'organisme en ces éléments. Ainsi, chez les ruminants, il a été observé que le besoin de l'organisme en glucose s'accompagne d'une augmentation de la production et de l'activité des carbohydrases afin de pallier le manque. À l'inverse, lorsqu'on injecte du glucose dans l'intestin grêle d'un bovin la production d' α -amylase chute (Swanson and Harmon, 2002).

Il semblerait également qu'il existe un axe cerebro-intestinal qui régule l'absorption du glucose intestinal. En effet, l'hypothalamus possède des capacités sensibles qui lui permettent d'évaluer les réserves énergétiques, notamment les concentrations sanguines de glucose, et d'orienter des actions pour les réguler comme stimuler la prise de nourriture mais aussi d'influer sur l'activité exocrine du pancréas par l'intermédiaire d'hormones comme l'insuline (Harmon and Swanson, 2020).

Une étude de Harmon et McLeod (2001) montre que, lorsqu'il est fermenté dans l'intestin grêle, l'amidon augmente davantage la glycémie que s'il est fermenté dans le rumen. Lors de cette étude, 800g d'amidon ont été injectés chaque jour à des taurillons. Dans un premier groupe, l'amidon a été injecté dans le rumen et dans le second groupe l'injection se faisait directement dans l'intestin grêle. Les résultats montrent que lorsque l'amidon était digéré et absorbé dans l'intestin grêle, le flux de glucose transitant par le système porte était plus de trois fois supérieur (310%) à celui qui provenait de l'absorption ruminale. Cependant, afin d'évaluer correctement l'impact sur la glycémie, il faut encore tenir compte de la production du glucose issu de la néoglucogenèse dans le foie. Mais dans ce cas là aussi, l'étude montre que l'amidon digéré dans l'intestin grêle apporte plus d'énergie au total (28% de plus) que celui qui a été fermenté dans le rumen (Harmon and McLeod, 2001). L'amidon absorbé dans l'intestin grêle a donc une plus grande efficacité énergétique que celui qui est fermenté dans le rumen dans le sens où davantage de substrat énergétique va parvenir aux tissus par cette voie, à cause en partie aux pertes énergétiques liées à la fermentation, notamment sous forme de chaleur (Harmon and Swanson, 2020).

On peut donc raisonnablement conclure que l'amidon absorbé dans l'intestin grêle augmente davantage la glycémie. On peut imaginer chez la vache gestante à qui on distribue une ration complète avec en plus de l'amidon by pass que cela provoque de l'hyperglycémie après les repas et que le glucose en excès passerait la barrière placentaire susceptible d'induire une hyperglycémie chez le fœtus.

4. Discussion

Le diabète de grossesse est bien une maladie humaine et il ne semble pas y avoir de mécanismes similaires chez les bovins.

Tout d'abord, nous avons vu que le métabolisme du glucose est assez différent entre les deux espèces avec une glycémie nettement plus stable chez les ruminants que chez les espèces monogastriques (De Koster and Opsomer, 2013). Par la dégradation des hydrates de carbone dans le rumen mais aussi grâce à la transformation du propionate en glucose, les bovins sont préservés des écarts de glycémie propices au dérèglement du métabolisme glucidique.

Ensuite, nous avons vu que les conditions de l'installation du diabète de grossesse chez la femme sont multiples (Plows et al., 2018). Il y a tout d'abord les conditions physiologiques de la gestation : le placenta libère des hormones qui réduisent l'expression des récepteurs à l'insuline à la surface des muscles squelettiques ainsi que leur sensibilité (Plows et al., 2018). Mais en plus chez la femme cette insulino-résistance est aggravée par d'autres facteurs comme ceux associés à l'obésité (Kc et al., 2015).

Chez les vaches également la sensibilité périphérique à l'insuline baisse avec la gestation à cause d'hormones placentaires (Bell and Bauman, 1997). Cependant je n'ai pas trouvé d'autres causes de résistance chronique à l'insuline chez les vaches allaitantes en gestation. Il est vrai que l'insulino-résistance chez la vache laitière a beaucoup été étudiée mais le contexte de son installation est bien différent. Elle concerne les vaches en fin de gestation et en début de lactation et puis surtout elle ne s'accompagne pas d'une hyperglycémie chronique qui risquerait provoquer une hyperglycémie fœtale (De Koster and Opsomer, 2013).

Il serait néanmoins intéressant de connaître les perturbations qu'engendre le surpoids sur le métabolisme glucidique chez les vaches allaitantes plutôt que laitières et de pouvoir déterminer, comme en médecine humaine, quelles sont les hormones impliquées et quel est leur mécanisme d'action.

La consommation d'amidon by pass digéré dans l'intestin grêle a bien un effet plus important sur la glycémie maternelle qu'une même quantité d'amidon fermenté dans le rumen mais je ne suis pas parvenu à montrer comment l'organisme régulait cette hyperglycémie soudaine (Harmon and Swanson, 2020).

Elle pourrait néanmoins avoir un impact sur le développement fœtal puisque comme chez la femme, le placenta n'exprime que des transporteurs de glucose qui ne dépendent pas de l'insuline pour fonctionner (Bell and Bauman, 1997). On peut ainsi supposer que lorsqu'il y a une hyperglycémie maternelle, par exemple par suite de la consommation répétée de grandes quantités d'amidon by pass, l'hyperglycémie va se répercuter chez le fœtus. Comme on l'a vu, l'hyperglycémie pulsatile chez le fœtus est accompagnée d'une hyperinsulinémie (Hay, 2006). Or l'insuline est une hormone anabolisante qui pourrait promouvoir la croissance fœtale comme décrit dans l'hypothèse de Pederson.

Des recherches et études plus approfondies seraient nécessaires tester cette dernière hypothèse.

Bibliographie

- Ahlberg, C.M., Kuehn, L.A., Thallman, R.M., Kachman, S.D., Snelling, W.M., Spangler, M.L., 2016. Breed effects and genetic parameter estimates for calving difficulty and birth weight in a multibreed population. *Journal of Animal Science* 94, 1857–1864. <https://doi.org/10.2527/jas.2015-0161>
- Ashcroft, F.M., Rohm, M., Clark, A., Breerton, M.F., 2017. Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic β Cells? *Cell Metabolism* 26, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.014>
- Bell, A.W., Bauman, D.E., 1997. Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2, 265–278. <https://doi.org/10.1023/a:1026336505343>
- Bellows, R.A., Short, R.E., Richardson, G.V., 1982. Effects of Sire, Age of Dam and Gestation Feed Level on Dystocia and Postpartum Reproduction. *Journal of Animal Science* 55, 18–27. <https://doi.org/10.2527/jas1982.55118x>
- Bergman, E.N., Reulein, S.S., Corlett, R.E., 1989. Effects of obesity on insulin sensitivity and responsiveness in sheep. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 257, E772–E781. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1989.257.5.E772>
- Bossaert, P., Leroy, J.L.M.R., De Campeneere, S., De Vlieghe, S., Opsomer, G., 2009. Differences in the glucose-induced insulin response and the peripheral insulin responsiveness between neonatal calves of the Belgian Blue, Holstein-Friesian, and East Flemish breeds. *Journal of Dairy Science* 92, 4404–4411. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2218>
- Chavatte-Palmer, P., 2006. Diagnostic de gestation et suivi du fœtus. *Point Vétérinaire* 12–17.
- Citek, J., Hradecka, E., Rehout, V., Hanusova, L., 2011. Obstetrical problems and stillbirth in beef cattle. *Animal Science Papers & Reports* 29, 109–118.
- De Koster, J.D., Opsomer, G., 2013. Insulin Resistance in Dairy Cows. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, Metabolic Diseases of Dairy Cattle* 29, 299–322. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2013.04.002>
- Franco, M.O., Detmann, E., Batista, E.D., Rufino, L.M.A., Paulino, M.F., Valadares Filho, S.C., 2021. Nutritional performance and metabolic characteristics of cattle fed tropical forages with protein and starch supplementation. *An. Acad. Bras. Ciênc.* 93, e20190487. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202120190487>
- Harmon, D.L., McLeod, K.R., 2001. Glucose uptake and regulation by intestinal tissues: Implications and whole-body energetics. *Journal of Animal Science* 79, E59. <https://doi.org/10.2527/jas2001.79E-SupplE59x>
- Harmon, D.L., Swanson, K.C., 2020. Review: Nutritional regulation of intestinal starch and protein assimilation in ruminants. *Animal* 14, s17–s28. <https://doi.org/10.1017/S1751731119003136>
- Hay, W.W., 2006. Placental-Fetal Glucose Exchange and Fetal Glucose Metabolism. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 117, 321–340.
- Hickson, R., Morris, S., Kenyon, P., Lopez-Villalobos, N., 2006. Dystocia in beef heifers: A review of genetic and nutritional influences. *New Zealand Veterinary Journal* 54, 256–264. <https://doi.org/10.1080/00480169.2006.36708>
- Ji, P., Osorio, J.S., Drackley, J.K., Loo, J.J., 2012. Overfeeding a moderate energy diet prepartum does not impair bovine subcutaneous adipose tissue insulin signal transduction and induces marked changes in periparturition gene network expression. *Journal of Dairy Science* 95, 4333–4351. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-5079>

- Johanson, J.M., Berger, P.J., 2003. Birth Weight as a Predictor of Calving Ease and Perinatal Mortality in Holstein Cattle. *Journal of Dairy Science* 86, 3745–3755. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73981-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73981-2)
- Kc, K., Shakya, S., Zhang, H., 2015. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab* 66, 14–20. <https://doi.org/10.1159/000371628>
- Kerestes, M., Faigl, V., Kulcsár, M., Balogh, O., Földi, J., Fébel, H., Chilliard, Y., Huszenicza, G., 2009. Periparturient insulin secretion and whole-body insulin responsiveness in dairy cows showing various forms of ketone pattern with or without puerperal metritis. *Domestic Animal Endocrinology* 37, 250–261. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2009.07.003>
- Kuhla, B., Nürnberg, G., Albrecht, D., Görs, S., Hammon, H.M., Metges, C.C., 2011. Involvement of Skeletal Muscle Protein, Glycogen, and Fat Metabolism in the Adaptation on Early Lactation of Dairy Cows. *J. Proteome Res.* 10, 4252–4262. <https://doi.org/10.1021/pr200425h>
- Larson, D.M., Martin, J.L., Adams, D.C., Funston, R.N., 2009. Winter grazing system and supplementation during late gestation influence performance of beef cows and steer progeny. *Journal of Animal Science* 87, 1147–1155. <https://doi.org/10.2527/jas.2008-1323>
- Laster, D.B., Glimp, H.A., Cundiff, L.V., Gregory, K.E., 1973. Factors Affecting Dystocia and the Effects of Dystocia on Subsequent Reproduction in Beef Cattle. *Journal of Animal Science* 36, 695–705. <https://doi.org/10.2527/jas1973.364695x>
- Le Marchand-Brustel, Y., Gual, P., Grémeaux, T., Gonzalez, T., Barrès, R., Tanti, J.-F., 2003. Fatty acid-induced insulin resistance: role of insulin receptor substrate 1 serine phosphorylation in the retroregulation of insulin signalling. *Biochemical Society Transactions* 31, 1152–1156. <https://doi.org/10.1042/bst0311152>
- Lucy, M.C., Butler, S.T., Garverick, H.A., 2014. Endocrine and metabolic mechanisms linking postpartum glucose with early embryonic and foetal development in dairy cows. *Animal* 8, 82–90. <https://doi.org/10.1017/S1751731114000482>
- Lucy, M.C., Green, J.C., Meyer, J.P., Williams, A.M., Newsom, E.M., Keisler, D.H., 2012. Short communication: Glucose and fructose concentrations and expression of glucose transporters in 4- to 6-week pregnancies collected from Holstein cows that were either lactating or not lactating. *Journal of Dairy Science* 95, 5095–5101. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5456>
- Mee, J.F., 2008. Prevalence and risk factors for dystocia in dairy cattle: A review. *The Veterinary Journal, Special Issue: Production Diseases of the Transition Cow* 176, 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.032>
- Mitanchez, D., 2010. Complications fœtales et néonatales du diagnostic gestationnel : mortalité périnatale, malformations congénitales, macrosomie, dystocie des épaules, traumatisme obstétrical, complications néonatales. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, Recommandations pour la pratique clinique* 39, S189–S199. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(10\)70046-6](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(10)70046-6)
- Moriel, P., 2016. Fetal Programming: Cow Nutrition and its Effects on Calf Performance | NC State Extension Publications [WWW Document]. URL <https://content.ces.ncsu.edu/fetal-programming-cow-nutrition-and-its-effects-on-calf-performance> (accessed 5.27.21).
- Pires, J.A.A., Pescara, J.B., Grummer, R.R., 2007. Reduction of Plasma NEFA Concentration by Nicotinic Acid Enhances the Response to Insulin in Feed-Restricted Holstein Cows. *Journal of Dairy Science* 90, 4635–4642. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0146>

- Plows, J.F., Stanley, J.L., Baker, P.N., Reynolds, C.M., Vickers, M.H., 2018. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences* 19, 3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
- Prior, R.L., Laster, D.B., 1979. Development of the Bovine Fetus1. *Journal of Animal Science* 48, 1546–1553. <https://doi.org/10.2527/jas1979.4861546x>
- Rice, L.E., 1994. Dystocia-Related Risk Factors. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 10, 53–68. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30589-2](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30589-2)
- Schoenberg, K.M., Ehrhardt, R.M., Overton, T.R., 2012. Effects of plane of nutrition and feed deprivation on insulin responses in dairy cattle during late gestation. *Journal of Dairy Science* 95, 670–682. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4529>
- Spitzer, J.C., Morrison, D.G., Wettemann, R.P., Faulkner, L.C., 1995. Reproductive responses and calf birth and weaning weights as affected by body condition at parturition and postpartum weight gain in primiparous beef cows. *Journal of Animal Science* 73, 1251–1257. <https://doi.org/10.2527/1995.7351251x>
- Stalker, L.A., Adams, D.C., Klopfenstein, T.J., Feuz, D.M., Funston, R.N., 2006. Effects of pre- and postpartum nutrition on reproduction in spring calving cows and calf feedlot performance1. *Journal of Animal Science* 84, 2582–2589. <https://doi.org/10.2527/jas.2005-640>
- Swanson, K.C., Harmon, D.L., 2002. Chapter 17 Dietary influences on pancreatic α -amylase expression and secretion in ruminants11Approved as publication number 01–07–83 by the Kentucky Agricultural Experiment Station., in: Zabielski, R., Gregory, P.C., Weström, B., Salek, E. (Eds.), *Biology of Growing Animals, Biology of the Intestine in Growing Animals*. Elsevier, pp. 515–537. [https://doi.org/10.1016/S1877-1823\(09\)70133-X](https://doi.org/10.1016/S1877-1823(09)70133-X)
- Świrska, J., Zwolak, A., Dudzińska, M., Matyjaszek-Matuszek, B., Paszkowski, T., 2018. Gestational diabetes mellitus — literature review on selected cytokines and hormones of confirmed or possible role in its pathogenesis. *Ginekologia Polska* 89, 522–527. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0089>
- Theurer, C.B., 1986. Grain Processing Effects on Starch Utilization by Ruminants. *Journal of Animal Science* 63, 1649–1662. <https://doi.org/10.2527/jas1986.6351649x>
- Ugurlu, M., Teke, B., Akdag, F., Arslan, S., 2014. Effect of temperature-humidity index, cold stress index and dry period length on birth weight of jersey calves. *Veterinary Reproduction and Obstetrics*, 2019. . Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-04782-X>