

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحي - جيجل

Université Mohammed Seddik Benyahia - de Jijel



Faculté des Sciences de la Nature et de
la Vie

Département : Biologie Moléculaire et
Cellulaire

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم: البيولوجية الجزيئية و
الخلوية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Biologie**

Option : Toxicologie Fondamentale et Appliquée

Thème

Contribution à l'étude des modifications hormonales, biochimiques et la teneur en
ETM chez la brebis en cours de gestation et en post-partum

Membres de Jury

Présidente : Dr. BOULAASEL. A

Examinatrice : Dr. HABILA. S

Promotrice : Dr. OUANAS. I

Présenté par :

BOULMELH Sana

CHOUIAL Chafia

MAAOUI Nada

Année Universitaire 2019 - 2020

Session : octobre 2020

Numéro d'ordre

Remerciement :

Avant tout, je remercie LE BON DIEU le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience pour terminer ce travail.

Mes remerciements et ma profonde gratitude s'adresse à :

Dr. OUANES ILHEM pour avoir encadré ce travail, pour son aide, ses conseils et sa patience.

Je voudrais également exprimer mes vifs remerciements à

Dr. Boulaasel. A et Dr. HABILIA. S d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail.

J'adresse aussi mes vifs remerciements à tous nos professeurs qui ont contribué à notre formation tout au long de ces Cinq ans.

Je remercie ma famille et mes amis pour leurs aides durant mes études et leurs soutiens.

SANA , NADA et CHAFIA

Dédicace

A mes parents :

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et mes sentiments pour les valeurs qu'ils m'ont transmises Pour l'amour, l'attention et les sacrifices consentis.

Grand merci, longue vie et santé.

A mes chères et Adorables sœurs :

Manel, Dounia et Narimen,

Qui sont toujours là pour moi m'aidant à me relever à chaque épuisement, et m'encourageant à continuer à chaque désespoir, et croyant à mes compétences quand nul n'y croient

Et leurs maries ; Fares, Bilel et Fares

A Mes neveux :

Mohamed, Ibrahim, Yahia et Younes

Que Dieu vous bénisse et prenne soin de vous

A mes Copines : Sara et Soumia

Pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, et pour leur gentillesse remarquable.

A mes amis de toujours et a mes camarades d'auditoires SANA et CHAFIA, mes collègues « promotion 2020 », Toxicologue Fondamentale et Appliqué et A tous ceux qui nous ont soutenus pendant toutes ces années d'études

NADA

Dédicace

A mes chers parents :

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

A mon cher mari Mohammed:

Je vous remercie pour tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égale, ton profond attachant tout au long de mes études qui m'ont permis de réussir

A ma chère et Adorable sœur Rimoucha :

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mon frère Islem

A mes chères sœurs Nassima, Samira, et leurs maris Masaoud et Bilel

A mes nièces Nada, Farah, Malak, et Mon neveu Mohammed Amine

A ma belle-mère, et mon beau-père

A mes amis de toujours et a mes camarades d'auditoires NADA et SANA, mes collègues « promotion 2020 », Toxicologue Fondamentale et Appliqué et A tous ceux qui nous ont soutenus pendant toutes ces années d'études

CHAFIA

Dédicace

A mes chers parents :

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

A mes chers et Adorable frères et sœurs :

Redoine, Meriem, Sara et Housseme

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

*A la personne que j'aime tant qui m'a soutenu tout au long de ce projet: mon fiancé, **Farih**, il n'y a pas de mots qui puissent exprimer ma gratitude pour ta patience avec moi et pour m'avoir aidé moralement et pour toute la gentillesse et la tendresse dont tu m'as entouré.*

Sans oublier mes sincères remerciements à sa famille pour tout l'amour et le soutien que tu m'as apporté.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussites.

A mes amis de toujours et a mes camarades d'auditoires et tous ceux de la faculté des sciences exacte de l'université de Jijel . Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère

SANA

Sommaire

Table des matières :

Titre	page
Liste des abréviations.....	iv
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Introduction	1

Chapitre 01 : Physiologie de la reproduction chez la brebis

I.Rappels sur la reproduction chez la brebis	4
I.1. Anatomie de l'appareil reproducteur	4
I.2. Puberté	4
I.2.1. Définition	4
I.2.2. Age et poids à la puberté.....	4
I.2.2.1. L'âge à la puberté.....	4
I.2.2.2. Poids à la puberté	6
I.2.3. Saisonnalité de la reproduction	6
I.2.4. Physiologie de la reproduction.....	7
I.2.5. Mécanisme et régulation hormonale de la saison sexuelle	8
I.3. Cycle sexuel de la brebis.....	9
I.3.1. Définition	9
I.3.2. Caractéristique du cycle d'œstrus	9
I.3.3. Les paramètres de la reproduction	10
I.3.3.1. La fertilité	10
I.3.3.2. La prolificité.....	11
I.3.3.3. La fécondité	12
I.3.3.4. Mortalité des agneaux	12

Chapitre 02 : Modifications hormonales et biochimiques pendant la gestation et la lactation

II. 1. La gestation chez les ruminants	13
II.2. Les modifications hormonales pendant la gestation.....	14
II.2.1. Les hormones stéroïdiennes	14
II.2.1.1. La progestérone	14
II.2.1.2. Les œstrogènes	15
II.2.2. Les hormones de croissance	16
II.3. Modifications biochimiques	16

II.3.1. Les protéines de gestation (PSPB ou PAG).....	16
II.3.2. Historique de la découverte des PAGs	16
II.3.3. Classification	17
II.3.4. Rôles des PAG's au cours de la gestation	17
II.3.4.1. Fonction immunosuppressive	18
II.3.4.1. Maintien du corps jaune	18
II.3.4.3. Echange foeto-maternel	18
II.3.4.4. Activité protéolytique	18
II.4. La lactation chez les ruminants	19
II.4.1. Rappel sur la lactation	19
II.5. Modifications hormonales pendant la lactation	20
II.5.1. la prolactine (PRL)	21
II.5.2. Ocytocine.....	23

Chapitre 03 : Eléments Traces Métalliques

III.1. Définition des Eléments Traces Métalliques (ETM).....	24
III.2. Origine des ETM.....	25
III.2.1. Source naturelles	25
III.2.2. Source anthropogène.....	25
III.3. Rôle biologique des ETM	25
III.4. Les métaux étudiés	26
III.4.1. Cadmium (Cd).....	26
III.4.1.1. Description de métal.....	26
III.4.1.2. Les propriétés physico-chimiques du Cadmium	26
III.4.1.3. Toxicocinétique	27
III.4.1.4. Les effets toxiques du cadmium	30
III.4.2. Plomb	31
III.4.2.1. Description du métal	31
III.4.2.2. Propriété physico-chimique.....	32
III.4.2.3. Toxicocinétique	33
III.4.2.4. L'intoxication par le plomb.....	35
III.4.2.5. Toxicité du plomb chez la brebis gestantes et en post-partum.....	38
III.4.3. Cuivre	39
III.4.3.1. Définitions.....	39
III.4.3.2. Les propriétés physico-chimique	40
III.4.3.3. Le rôle du cuivre	40

III.4.3.4. L'intoxication par le cuivre	41
III.4.4. Le zinc	43
III.4.4.1. Définitions	43
III.4.4.2. Propriétés physico-chimique	44
III.4.4.3. Le rôle du zinc	45

Chapitre 04 : Analyse d'articles

V1.1. Protéine de gestation (PAG)	47
VI.2. Progestérone.....	50
VI.3. Prolactine	53
VI.4.Eléments en Trace Métalliques	60
Conclusion.....	65
Liste des références	67

% :	Le pourcentage
µg/j :	Le microgramme par jours
µm :	Le micromètre
Å :	Angström
AAS :	Spectrophotométrie d'absorption atomique
AchE :	Acétylcholinestérase
ADN :	Acide désoxyribonucléique
APSPB ou PAG :	Les protéines de gestation
boPAG :	Protéine associée à la gestation bovine
Ca :	Calcium
Cd :	Cadmium
Cd⁺² :	Cadmium cationique (ion)
CEM :	Cellules épithéliale mammaires
Co :	Cobalt
Cr :	Chrome
Cu :	Cuivre
DA :	Dopamine
ECG :	Equine Chorionic Gonotropine
EDTA :	Acide Ethylène Diamine Tétracétique
EIA :	Techniques immuno-enzymatique
EOP :	Peptides opioïdes endogènes
ETM :	Eléments trace métalliques
FPGM :	Fond pédogéochimique naturel
FSH :	Follicule Stimulating Hormone
GGT :	Enzyme Gamma-Glutamyl Transpeptidase
GH :	Hormone de croissance
GnRH :	Gonadotropines Relising Hormone
Hg :	Mercure
IGF-1 :	Facteurs de croissance 1 ressemblant à l'insuline
IPDG :	Prégnandiol-3-glucuronide
kDA :	kiloDaltons (unité de masse atomique)
LH :	Hormone lutéinisante
Na⁺ :	Sodium

ng :	Nanogramme
Ni :	Nickel
PAG-1 :	Pregnancy-associated glycoprotein
Pb :	Plomb
Pb⁺⁺ :	L'ion de plomb
Pbo :	Monoxyde de plomb
PPm :	La partie par million
PRL :	L'hormone prolactine
PSP-60 :	Pregnancy-specific protein 60
PSPA :	PRegnancy-specific protein
PSPB :	Pregnancy-specific protein B
RIA :	Techniques radio immunoessai
RL :	Ringer-Locke
Sb :	L'antimoine
SOD :	Superoxyde dismutase
SUB-3 :	SUB-3 antigen
TRH :	Thyrotropin-Releasing Hormone
Zn :	Zinc

Tableau	Titre	Page
Tableau 01	les propriétés physico-chimiques de plomb	33

Figures	Titres	Pages
Figure 01	Schématisation théorique de l'activité sexuelle saisonnière chez la brebis	06
Figure 02	Modèle pour la régulation photopériodique du cycle annuel de reproduction chez la brebis	07
Figure 03	Action directe de la photopériode sur le cycle hormonal sexuel des brebis	08
Figure 04	Profil hormonal durant les différentes phases du cycle ovarien chez la brebis	10
Figure 05	Rétrocontrôles des hormones stéroïdiennes sur le complexe hypothalamo-hypophysaire	15
Figure 06	La glande mammaire	19
Figure 07	Transport et distribution du cadmium après son absorption	29
Figure 08	Profils plasmatiques (moyenne \pm ES) de la protéine associée à la gestation (PAG) chez la brebis Ouled Djellal (n = 18) durant la gravidité et la période post-partum	48
Figure 09	Evolution théorique de la concentration de progestérone plasmatique périphérique au cours d'un cycle sexuel puis de la gestation	51
Figure 10	Evolution de la concentration de progestérone plasmatique périphérique au cours de la gestation et jusqu'après l'agnelage chez la brebis Mérinos	51
Figure 11	Profils plasmatiques (moyenne \pm ES) de la progestérone dans la gestation (PAG) chez la brebis Ouled Djellal (n = 18) durant la gravidité et la période post-partum. * P < 0,0001 ; ** P < 0,005 ; *** P < 0,01 ; **** P < 0,05	52
Figure 12	Concentrations plasmatiques moyennes (\pm SEM) de mélatonine et de prolactine chez les moutons Polonais Longwool agnelés en janvier (Groupe I). Voir le texte pour comparaisons statistique	55
Figure 13	Modèle représentatifs de sécrétion de prolactine chez des brebis allaitantes témoins (A), naloxone-(B) et naloxonazine-(C). les périodes d'une fusion sont indiqués par des barres grises et la période d'allaitement par une flèche blanche.	58

Figure 14	(Mean \pm SEM concentration plasmatique de prolactine) chez les brebis avant la gestation (non-enceinte, N-P) ou jour de la grossesse (P) 30, 60,90 ou 120	59
------------------	--	-----------

Introduction

Mouton ou ovin, un mot qui sort au premier lorsqu'on parle de l'élevage en Algérie. C'est sûr puisque cette espèce représente la « tradition » en matière d'élevage et l'effectif le plus important (approximativement 19 millions en 2008) (**Belaib, 2012**).

En élevage ovin, aussi bien qu'en élevage bovin, la rentabilité d'une exploitation est fortement dépendante des performances de reproduction du troupeau. La détection précoce et fiable de la gestation chez la brebis est un élément essentiel dans le suivi de reproduction (**Baudet, 2017**).

Les méthodes de contrôle et de maîtrise de la reproduction se répartissent en deux catégories, l'une de nature hormonale et l'autre par l'émetteur bélier. L'utilisation des hormones a pour objectif de synchroniser les chaleurs en saison sexuelle et/ou de provoquer une activité sexuelle a contre saison (abstrus saisonnier) de façon a permettre une reproduction tout au long de l'année (**Arbouche, 2011**).

Chez les ruminants, le placenta possède une fonction endocrine indispensable à l'initiation et au maintien de la gestation ainsi qu'à la croissance fœtale. Le placenta synthétise abondamment des hormones, des neuromédiateurs et des facteurs de croissance indispensables à l'équilibre hormonal de la gestation et à la régulation de sa propre croissance et de celle du fœtus (**Ayad et al., 2006**).

La gestation et la lactation sont les périodes physiologiques critiques du cycle reproductif, car elles mettent la brebis sous stress métabolique. Simultanément avec les changements hormonaux durant le péri-partum, dont l'objectif est de faciliter la déviation des nutriments vers le fœtus, puis vers la glande mammaire, les brebis activent des mécanismes d'adaptation afin de maintenir leur homéostasie (**Bounab, 2016**).

Différentes méthodes cliniques et de laboratoire sont utilisables pour établir un diagnostic de gestation chez les petits ruminants. La méthode la plus précoce est le dosage de protéine de gestation (PAG's) (**Sousa et al., 2004**).

L'existence des PAG's, détectables dans la circulation périphérique maternelle, a été publiée pour la première fois dans les années 80, sous l'appellation protéines spécifiques de la gestation (PSP). Ces protéines appartiennent à la grande famille des glycoprotéines

placentaires principalement synthétisées par les cellules binucléées et mononucléées présentes dans les couches superficielles du trophoctoderme. Aujourd'hui, une vingtaine de PAG's sont connues et sécrétées durant différents moments de la gestation, ainsi, ces sécrétions décalées dans le temps rendent certaines PAG's très intéressantes en terme de diagnostic précoce de gestation (**Barbry, 2012**).

Cependant, la plupart des auteurs s'accordent à dire que l'alimentation joue un rôle prépondérant dans la maîtrise de la reproduction. Tout excès ou déficit en énergie, en azote, en minéraux et en oligo-éléments est préjudiciable aux performances de reproduction. Elle doit être surveillée lors de croissance et d'engraissement des agneaux, en fin de gestation et en lactation des brebis, et surtout avant et pendant la période de lutte qui détermine les performances du troupeau. L'apparition de la puberté, le taux d'ovulation, la survie embryonnaire, l'intensité de l'anoestrus et la réponse à l'effet mâle chez la femelle, s'avéraient tous modifiés par des changements de régime alimentaire à court, moyen et long terme (**Boudebza, 2015**).

Les ruminants organismes bioaccumulateurs des éléments traces métalliques sont souvent utilisés comme espèces sentinelles de la contamination métallique. Parmi ces ruminants, les bovins et ovins sont largement appréciés par les consommateurs qui se trouvent ainsi exposés. Les abats (foie et reins) représentent les organes cibles de bioaccumulation des éléments traces métalliques, et sont de ce fait une source non négligeable d'apport exogène d'origine alimentaire. L'élimination des éléments traces métalliques par le lait constitue une source à prendre en considération (**Boumehres, 2010**).

La présente étude a été conçue pour mieux connaître l'influence du stade physiologique (gestation et lactation) sur les variations ou l'évolution de quelques indices du profil biochimique et hormonale et la teneur en éléments en traces métalliques (Pb,Cd, Zn, Cu).

Ce travail s'articule sur quatre parties :

- ✓ Dans le chapitre I : une connaissance sur la reproduction et la physiologie chez les brebis suivit par un rappelle générale sur la puberté et les facteurs qui la contrôle,

terminés par les étapes et les caractéristiques et les paramètres que traverse le cycle sexuel de la brebis.

- ✓ Dans le chapitre II ; on a mentionné deux phases importantes (la gestation et la lactation) que traverse la brebis, en donnant un concept simplifié pour chaque phase, ainsi que les modifications hormonales et biochimiques les plus intéressants que traversent ces deux étapes.
- ✓ Dans le chapitre III ; l'étude du concept d'Elément Trace Métalliques (ETM), de ses origines, ses caractéristiques, et de son rôle, tout en parlant de leur mécanisme d'action, en mentionnant leurs effets positifs et négatifs, à la fois pendant la gestation et le post-partum.
- ✓ Finalement dans le chapitre IV ; une analyse d'article à base de résultats publiés.

Enfin, ce travail est parachevé par une conclusion générale.

Chapitre 01

Physiologie de la reproduction chez la brebis

I. Rappels sur la reproduction chez la brebis :

La connaissance de la physiologie sexuelle est indispensable à la compréhension des facteurs responsables des variations des performances de reproduction, c'est pourquoi il nous a paru opportun d'étudier l'activité sexuelle de la brebis depuis son anatomie en passant par le cycle sexuel jusqu'à la gestation-parturition (**Elise, 2006**).

I.1. Anatomie de l'appareil reproducteur :

L'appareil génital de la brebis est situé dans la partie caudale de la cavité abdominale. Il est très proche anatomiquement de celui de la vache (**Baudet, 2017**), peut être divisé en six parties principales : la vulve, le vagin, le col de l'utérus, l'utérus, l'oviducte et les ovaires. Les dimensions du système reproducteur varient d'une brebis à l'autre (**Castonguay et al., 2018**).

I.2. Puberté :

I.2.1. Définition :

La puberté est définie comme l'âge à partir duquel l'individu devient apte à produire des gamètes fécondants et donc à se reproduire. Pour la femelle, cela correspond à l'apparition du premier œstrus, (appelé aussi chaleurs) (**Baudet, 2017**), associé à une ovulation ; elle correspond sur le plan physiologique à l'apparition des premières chaleurs et du point de vue stéroïdogène à la sécrétion d'œstrogènes, ce qui suppose une mise en route préalable du contrôle central « hypothalamo-hypophysaire » permettant une stimulation de l'activité des ovaires (**Khiati, 2013**).

Chez les ovins, les agnelles atteignent leur puberté en moyenne vers l'âge de 6 mois. Cependant, cet âge peut varier de 5 à 15 mois selon de nombreux facteurs comme la race, les facteurs génétiques, l'environnement, l'alimentation, la vitesse de croissance et surtout la saison de naissance. En effet, une agnelle née à la fin de l'hiver ou au printemps atteindra sa puberté lors de la saison normale de reproduction, c'est-à-dire en automne de la même année, vers l'âge de 7 ou 8 mois. Les agnelles nées plus tardivement n'atteindront généralement leur puberté que l'année suivante, vers l'âge de 12 à 15 mois (**Baudet, 2017**).

I.2.2. Age et poids à la puberté :

I.2.2.1. L'âge à la puberté :

L'éveil de la puberté chez la femelle se produit à l'âge de 6 à 7 mois en moyenne. Certains facteurs peuvent influencer son apparition, notamment l'alimentation, la race et la saison

(**Khiati, 2013**), qui agissent simultanément pour contrôler le moment de la première chaleur (**Castonguay et al., 2018**).

L'alimentation :

Parmi les facteurs étudiés jusqu'à maintenant qui affectent la puberté, c'est la nutrition (**Boudebza, 2015**). Ce qui est clairement illustré chez la brebis, et peut montrer des variations du moment d'apparition de la puberté dues à des modifications du niveau de nutrition (**Khiati, 2013**). Aussi il est bien admis que les agnelles qui ont un gain de poids supérieur durant la période prépubertaire atteignent la puberté à un poids plus élevé et à un âge plus précoce (**Castonguay et al., 2018**). Une alimentation déficiente des agnelles abaisse le taux de croissance et cause un retard dans l'apparition des premières chaleurs en retardant le développement physiologique et hormonal nécessaire à la puberté (**Castonguay et al., 2018**).

Des études ont montré qu'une sous-alimentation stricte empêche l'ovulation chez l'agnelle en altérant le mécanisme contrôlant la sécrétion de la GnRH (Gonadotropin releasing hormone) et la production à haute fréquence des pulses de LH (Luteotropic hormone) qu'ils induisent (**Zineddine, 2018**).

➤ **La race :**

Des différences importantes existent entre les races, et même entre les individus d'une même race, en ce qui concerne l'âge et le poids à la puberté. Par exemple l'agnelle D'man devient pubère à un âge moyen de 6,3 à 6,5 mois (**Belharfi, 2017**).

Dans la littérature scientifique, on constate de grandes variations entre les études pour une même race ces différences sont attribuables aux nombreux facteurs génétiques et environnementaux qui influencent l'âge et le poids à la puberté, ainsi qu'aux conditions environnementales locales d'élevage qui influencent également ces paramètres (**Castonguay et al., 2018**).

➤ **La saison :**

La puberté ne peut se manifester que pendant la saison de reproduction, l'âge à la puberté peut donc dépendre très largement du mois de naissance. Des agnelles nées en avril-mai expriment leurs pubertés dès que cela est possible, à l'âge de 6 mois en octobre et novembre, période normale de reproduction; mais cette première saison sexuelle est très courte. Celles nées en juin-juillet ne pourront l'exprimer qu'à l'automne de l'année suivante, d'autres facteurs tels que le niveau

alimentaire et l'effet mâle peuvent moduler ces interactions pour avancer ou retarder l'apparition de l'œstrus (**Khiati, 2013**).

I.2.2.2. Poids à la puberté :

Le poids et la conformation de l'agnelle sont des facteurs importants pour déterminer le moment où la puberté est atteinte (**Moulla, 2019**). La puberté s'observe habituellement quand l'agnelle atteint 50 à 70% de son poids adulte (**Lamrani et Benyounes, 2015**) dit : poids critique qui dépend de l'âge et de l'alimentation de l'agnelle (**Khiati, 2013**). Ce pourcentage peut varier particulièrement en fonction du moment de l'année et des races (**Thimonier et al., 2000**). Les premières études semblaient démontrer qu'il existerait un « poids seuil » pour chaque race et condition environnementale au-dessus duquel la puberté est atteinte. Alors la puberté est d'autant plus précoce que le poids vif est élevé (**Zineddine, 2018**).

I.2.3. Saisonnalité de la reproduction :

La brebis est une espèce polyœstrienne saisonnière « à jours courts » (**Lamrani et Benyounes, 2015**), ce qui signifie qu'elle présente une succession d'œstrus pendant une période particulière de l'année (**Baudet, 2017**), (**Figure 01**). Pour la majorité des races ovines, la saison normale de reproduction a lieu de septembre à janvier et les agneaux naissent donc au printemps. Le reste de l'année correspond à une période de repos sexuel, on parle aussi d'ancœstrus saisonnier ou contre-saison sexuelle (**Lamrani et Benyounes, 2015**).

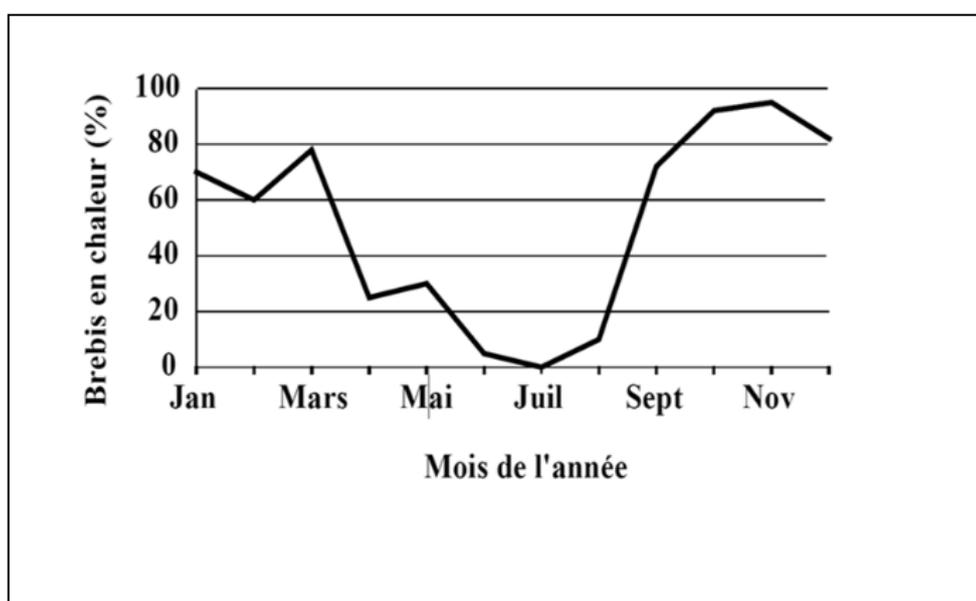


Figure 01 : schématisation théorique de l'activité sexuelle saisonnière chez la brebis (**Castonguay et al., 2018**).

Chez les ovins, comme chez la plupart des espèces saisonnées, la durée d'éclairement journalière, aussi appelée photopériode constitue le principal stimulus extérieur responsable de la saisonnalité de la reproduction (**Baudet, 2017**).

Cette période du photopériodisme montre une liaison entre la saison et la venue en chaleur des brebis et la durée du jour. Ainsi elle nous explique qu'au printemps (Durée du jour ascendante), il y a peu d'apparition de chaleurs chez la brebis, alors qu'en automne (Durée du jour décroissante), le nombre de femelle en chaleur est élevée (**Figure 02**), (**Thimonier et al., 2000**).

Dans l'anoestrus saisonnier, on distingue l'anoestrus « profond » (milieu de l'été), où il n'y a ni chaleur ni ovulation, et l'anoestrus « léger » (début et fin d'une saison sexuelle), où il ya ovulation sans comportement œstral. Dans les périodes de transition entre les saisons de reproduction, on observe souvent des ovulations sans chaleur, ce qu'on appelle des ovulations « silencieuses ». Ce phénomène est caractéristique des cycles courts (5-6 jours entre deux ovulations) observables en début et en fin de la saison sexuelle (**Chemineau et al., 2013**).

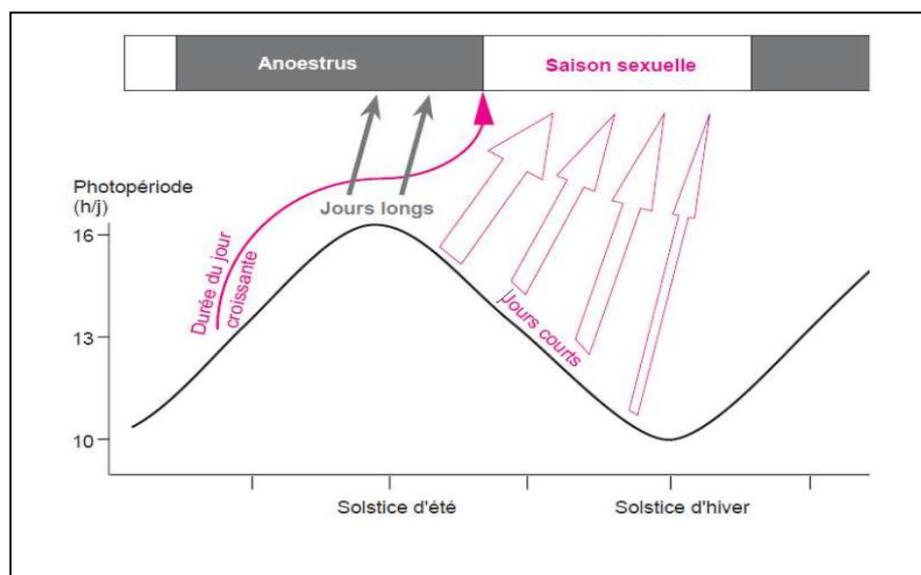


Figure 02 : modèle pour la régulation photopériodique du cycle annuel de reproduction chez la brebis (**Baudet, 2017**), h/j : nombre d'heures d'éclairement par jour.

I.2.4. Physiologie de la reproduction :

Pendant l'anoestrus saisonnier, le pic préovulatoire de LH est absent. L'ovulation ne se produit pas, laissant les concentrations de progestérone au niveau basal. On observe également une diminution de la sécrétion de la GnRH qui entraîne une baisse de la sécrétion de LH (1 pulsation toutes les 12 à 24 heures). Comme il a été démontré que l'augmentation de la sécrétion épisodique

de LH observée durant la phase folliculaire du cycle œstral est essentielle à la phase finale de la croissance et de la maturation folliculaire (Castonguay *et al.*, 2018).

Donc l'information photopériodique perçue par la rétine de l'œil est acheminée par plusieurs étapes nerveuses (hypothalamus et ganglions cervicaux) à la glande pinéale qui la traduit en un signal hormonal en synthétisant et en sécrétant la mélatonine. Comme c'est la photopériode qui contrôle les variations saisonnières de l'activité sexuelle chez les ovins, la mélatonine est donc une substance clé qui module la reprise ou l'arrêt de la reproduction. L'administration de longue durée de la mélatonine induit l'activité sexuelle chez les brebis pinéalectomisées (incapables de sécréter de la mélatonine), comme si elles étaient en jours courts. Au contraire, une administration de courte durée de mélatonine à des brebis pinéalectomisées entraîne la perception de jours longs et inhibe l'activité sexuelle. La reconstitution du « message mélatonine » est donc capable de reproduire l'effet de la photopériode, ce qui signifie que cette substance transmet la totalité des informations photopériodiques chez la brebis, dans les conditions naturelles (Chemineau *et al.*, 2013), (Figure 03).

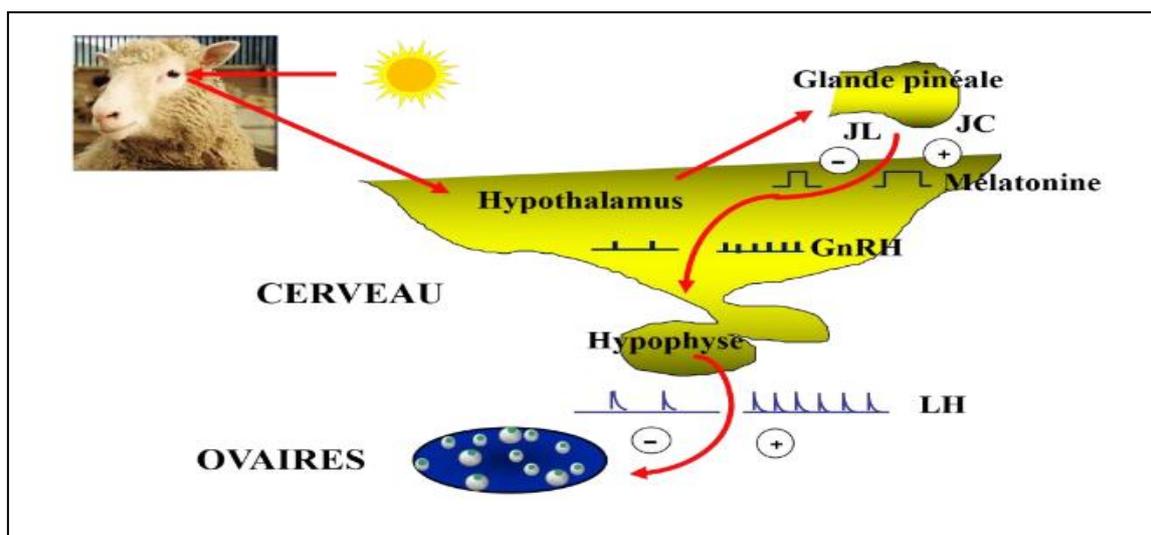


Figure 03 : action directe de la photopériode sur le cycle hormonal sexuel des brebis. (Castonguay *et al.*, 2018).

I.2.5. Mécanisme et régulation hormonale de la saison sexuelle :

Les variations de l'activité sexuelle résultent des changements de sécrétion des hormones gonadotropes (FSH et LH) sous l'influence de la GnRH. La photopériode est responsable

de ces variations de la fréquence des pulses de GnRH selon deux mécanismes complémentaires au passage d'une saison sexuelle à une autre (**Baudet, 2017**), la première est basée sur une action dépendante des œstrogènes (action indirecte) et la deuxième indépendante de l'action des œstrogènes (action directe). Ces deux mécanismes ont cependant la même cible : la sécrétion de la GnRH au niveau de l'hypothalamus (**Castonguay et al., 2018**).

L'action directe explique le passage d'une saison sexuelle à une autre par la modification de la sensibilité de l'hypothalamus à l'effet de rétroaction négative des œstrogènes sur la sécrétion de GnRH. L'œstradiol produit par les follicules a une action négative sur la sécrétion de la GnRH et par le fait même, sur la production de FSH et de LH. En saison sexuelle, ce mécanisme de rétroaction de l'œstradiol sur la GnRH est faible alors qu'en contre-saison sexuelle, il est très intense. Ainsi, en anœstrus, l'œstradiol inhibe la sécrétion de GnRH et empêche la venue en chaleur et l'ovulation des brebis en diminuant la sécrétion de la LH (**Chemineau et al., 2013**).

I.3. Cycle sexuel de la brebis :

I.3.1. Définition :

Le cycle sexuel est la manifestation de l'activité sexuelle cyclique des femelles ; recouvre à la fois le cycle ovarien et le cycle œstral. La femelle non gestante possède une activité sexuelle cyclique à partir de la puberté. Cette activité sexuelle se traduit par une succession d'événements précis se reproduisant à intervalle constant et selon un rythme propre à chaque espèce ; ceci est connu sous le nom de : **cycle sexuel (El Amiri et al., 2003)**. Par contre le cycle œstral correspond à la succession périodique de modifications morphologiques, histologiques et hormonales au niveau de l'appareil reproducteur entre deux œstrus consécutifs. On observe également des modifications cycliques du comportement (**Baudet, 2017**).

I.3.2. Caractéristique du cycle d'œstrus :

L'œstrus est la période de cycle pendant laquelle la femelle présente un comportement d'activité sexuelle et accepte le chevauchement par le mâle. Ce comportement est absent pendant les autres périodes (phase lutéal du cycle, anœstrus, gestation) (**Khiati, 2013**).

Au niveau ovarien, le cycle se divise en deux phases (**Figure 04**). La phase folliculaire a une durée de 3 à 4 jours et correspond à la phase de croissance terminale du ou des follicules Dominants destinés à ovuler (**Dudouet, 2003**). Durant cette période, les follicules sécrètent des œstrogènes qui sont responsables de l'apparition de l'œstrus (**Castonguay et Lepage, 2000**). De plus, l'augmentation de la concentration en œstrogènes induit un pic d'hormone lutéinisante (LH) suivi

24 heures plus tard de l'ovulation (**Baudet, 2017**). Après l'ovulation et sous l'action lutéotrope d'une hormone hypophysaire, la LH, le follicule qui vient d'ovuler devient un corps jaune qui est actif et sécrète de la progestérone pendant 14 jours. Débute alors la seconde phase du cycle : la phase lutéale. A la fin du cycle et en l'absence de fécondation, la sécrétion d'une hormone lutéolytique, la prostaglandine F2 α (PGF2 α) (**Dudouet, 2003**), par la muqueuse utérine, entraîne la régression du corps jaune et donc l'arrêt de la sécrétion de progestérone. C'est la lutéolyse. On observe alors une reprise de l'activité ovarienne et le début d'un nouveau cycle (**Castonguay et al., 2018**).

Chez les ruminants, les cycles œstraux débutent au moment de la puberté et se poursuivent toute la vie. Il n'y a interruption des cycles œstraux que lors de la gestation, de la période postpartum, de l'œstrus saisonnier ou d'œstrus pathologiques (**Meyer, 2009**).

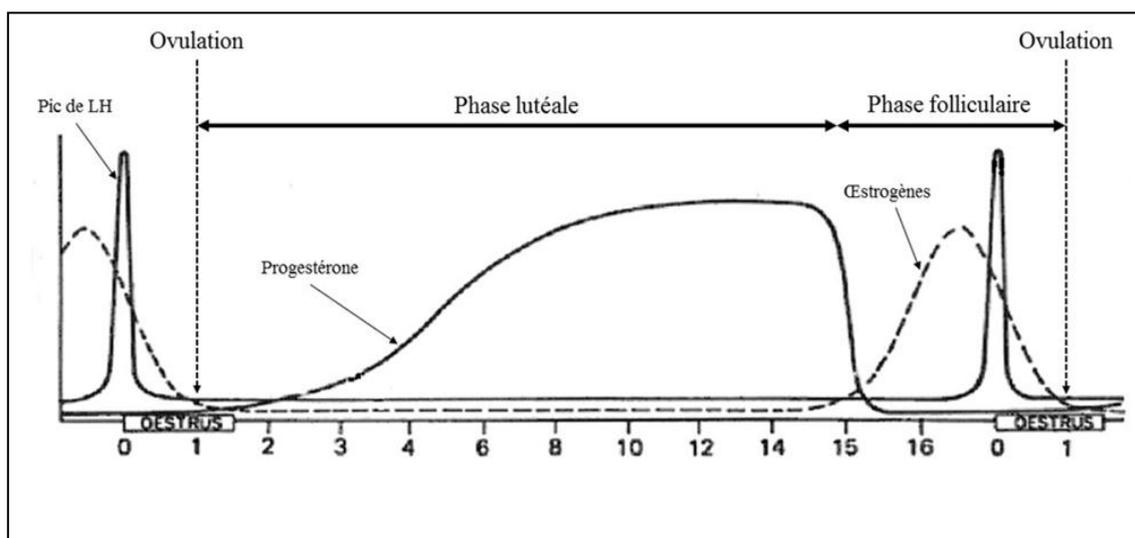


Figure 04: profil hormonal durant les différentes phases du cycle ovarien chez la brebis (**Castonguay et al., 2018**).

I.3.3. Les paramètres de la reproduction :

I.3.3.1. La fertilité :

La fertilité d'une femelle est son aptitude à donner des agneaux ou à être gestante. L'incapacité d'assurer cette fonction est dite infertilité qui peut être transitoire ou définitive (stérilité) (**Boudebza, 2015**).

Elle peut être prise comme étant le paramètre de réussite de l'établissement de la gestation. Et aussi l'un des paramètres les plus importants de la productivité de mouton (**Boudebza, 2015**).

La fertilité d'une femelle, mesure selon les deux cas, le premier cas son aptitude à être gestante, le deuxième cas c'est de donner des agneaux (**Gilles et al., 2006**).

Ce paramètre varie avec la race, la saison, l'alimentation, les méthodes de lutte de troupeau et les conditions d'élevage (**Gilles et al., 2006**).

La nutrition est l'un des plus importants facteurs influençant la fertilité (**Titaouine, 2015**). Une préparation alimentaire (flushing) au cours des semaines précédant la lutte est un facteur favorable à une bonne fertilité (**Chafri et al., 2008**). Cette préparation sera de préférence de type énergétique, plutôt que protéique, mais une supplémentation minéralo-vitaminique peut être aussi envisagée (**Khaldi et Kerrouche, 2019**).

La fertilité augmente avec l'âge de la brebis, elle atteint son maximum à l'âge de 5 à 6 ans, puis elle décroît (**Titaouine, 2015**). Des chercheurs indiquent que le nombre d'agneaux nés augmente avec l'âge des brebis bien que cette augmentation varie d'une race à l'autre. Où il est en corrélation positive avec celui du poids vif (**Titaouine, 2015**).

I.3.3.2. La prolificité :

La prolificité est le nombre d'agneaux nés par brebis mettant bas. Elle mesure l'aptitude d'une brebis à avoir une grande taille de portée (**Gbangboche et al., 2005**). D'ailleurs, il représente le meilleur critère de qualification d'une brebis et constitue l'élément de base de la sélection génétique en termes de prolificité (**Boudebza, 2015**).

La prolificité varie largement en fonction des mêmes facteurs que la fertilité (la race, la saison, l'âge, l'alimentation...etc.) (**El Fadili, 2008**).

Chez les races saisonnées, rapporte que l'influence de la saison de lutte se traduit, par un faible résultat de prolificité aux luttes d'Avril et de Juin et un maximum en Octobre et Novembre (**Beckers, 2003**).

Cette constatation a été confirmée qui affirme que les luttes d'automne sont plus prolifiques et aboutissent au printemps aux portées les plus nombreuses (**Khaldi et Kerrouche, 2019**).

Il existe une relation étroite entre le poids vif des brebis au moment de lutte et le taux d'ovulation de celle-ci, quelle que soit la race, les brebis les plus lourdes sont les plus prolifiques, mais il y a un optimum et les animaux trop gras sont parfois stériles (**Gbangboche et al., 2005**).

I.3.3.3. La fécondité :

La fécondité peut se définir comme étant un paramètre économique qui représente le nombre d'agneaux nés par brebis accouplées ou inséminées dans un délai requis (**Khaldi et Kerrouche, 2019**), il caractérise la capacité reproductive d'une brebis ou d'un troupeau (**Boudebza, 2015**). Donc On peut dire que la fécondité soit le produit de la fertilité et de la prolificité. (**El Fadili, 2008**).

I.3.3.4. Mortalité des agneaux :

La mortalité des agneaux de la naissance au sevrage, constitue souvent l'une des causes principales de la faible productivité du troupeau et est considérée comme un fléau économique (**Chniter, 2013**).

Le poids des agneaux à la naissance influence grandement leur taux de survie, Les agneaux les plus légers à la naissance avaient un risque accru de mortalité précoce, effet persistant jusqu'à 60 jours à un moindre degré (**Meredef, 2017**).

Chapitre 02

Modifications hormonales et biochimiques pendant la gestation et la lactation

II. 1. La gestation chez les ruminants :

Pendant la gestation, la fonction endocrinienne des gonades et de l'unité fœto-placentaire comprend la production de diverses hormones (progestérone, œstrogènes, cortisol, prostaglandines, prolactine, gonadotropine chorionique, hormone lactogène placentaire, aussi connue sous le nom de «soma-tomammotropine chorionique», etc.), de facteurs de croissance et de protéines diverses impliquées dans de nombreux processus biologiques (**Sousan et al., 2001**).

Chez la brebis, la durée de la gestation est en moyenne de 150 jours, c'est-à-dire environ 5 mois. Cependant, cette durée est variable selon la race, l'individu, la taille de la portée et l'âge de la mère. Chez la brebis, la durée de gestation est plus courte en cas de gémellité et chez les primipares (**Montmeas et al., 2013**).

Les 5 mois de gestation sont le plus souvent divisés en 3 périodes qui correspondent à des phénomènes physiologiques et à des besoins nutritionnels différents.

➤ 1^{ère} période ou début de gestation (1^{er} mois) :

Une fois que la fécondation de l'ovocyte par un spermatozoïde a eu lieu dans l'oviducte, l'embryon ainsi formé migre vers l'utérus (**Zongo et al., 2014**). L'embryon se développe librement dans la cavité utérine puis se fixe sur la paroi vers le 16^{ème} jour, toute modification brutale du régime peut provoquer des mortalités embryonnaires. Il est donc recommandé de maintenir, le même niveau alimentaire de la période précédente ; mais en remplaçant si possible les parcours difficiles par des parcours ordinaires (**Benyattou, 2017**).

➤ 2^{ème} période ou milieu de la gestation (2^{ème} et 3^{ème} mois) :

Les besoins en énergie des brebis gestantes augmentent de manière significative vers la fin de la gestation, au cours de laquelle 70 à 80% de la croissance fœtale se produit (**Adamou et al., 2013**).

➤ 3^{ème} période ou fin de gestation :

C'est la période critique, car les besoins sont de plus en plus élevés du fait du développement du ou des fœtus, le volume de l'utérus prend de plus en plus de place dans l'abdomen, compriment ainsi l'appareil digestif, par conséquent la capacité d'ingestion de la brebis diminue fortement. Elle doit donc faire appel à ses réserves énergétiques mais de manière modérée, car une trop forte sous-alimentation risque d'entraîner une réduction du poids des agneaux à la naissance ou de provoquer une toxémie de gestation, cause d'avortements ou de mortalités des brebis (**Deghnouche et al., 2013**).

L'alimentation en fin de gestation a une incidence sur: le poids du ou des fœtus, la vigueur et la vitalité des agneaux nouveaux nés, la production laitière, la vitesse de croissance des agneaux, le poids et la maturité corporels à la vente (**Sousa et al., 2004**).

II.2. Les modifications hormonales pendant la gestation :

II.2.1. Les hormones stéroïdiennes

Lors de la gestation, l'activité sexuelle cyclique de la femelle est suspendue et le maintien de la gestation est permis par la production de différentes hormones. Les hormones stéroïdiennes ovariennes, la progestérone et les œstrogènes, sont des principaux facteurs maternels impliqués dans la mise en place et la régulation de la gestation. Ces hormones agissent à la fois sur le complexe hypothalamo-hypophysaire et sur l'appareil reproducteur. Chez la brebis, contrairement à la vache et la chèvre, la présence d'un corps jaune est indispensable uniquement au début de la gestation. Ensuite, vers le 50^{ème} jour, l'unité fœto-placentaire prend le relais et assure la synthèse de la progestérone et des œstrogènes (**Baudet, 2017**).

II.2.1.1. La progestérone :

Synthétisée par le corps jaune cyclique, par le corps jaune gestatif et également par le placenta chez certaines espèces comme la brebis (**Baudet, 2017**). Cette hormone est généralement utilisée en combinaison avec des agents lutéolytiques (prostaglandine F2 α) un facteur lutéolytique chez les petits ruminants tels que la brebis ou avec des hormones qui améliorent le développement folliculaire (FSH ou ECG) (**Elise, 2016**).

La progestérone est d'abord l'hormone responsable du maintien de la gestation en bloquant l'ovulation et en rendant le milieu utérin favorable à la croissance et au développement de l'embryon. La progestérone à forte dose exerce un rétrocontrôle négatif sur la production de GnRH, FSH et LH. (**Benhizia, 2016**).

Le placenta est un lieu de synthèse d'œstrogènes. Cette synthèse peut commencer dès le stade blastocytaire, mais son importance varie avec les espèces ; elle est apparemment faible pendant la première moitié de la gravidité (**Sousan et al., 2001**).

II.2.1.2. Les œstrogènes :

Sont sécrétés par les follicules ovariens en croissance et induisent la manifestation du comportement d'œstrus. L'augmentation de leur concentration en l'absence de progestérone entraîne un pic de LH puis l'ovulation 24 heures plus tard. En effet, à forte dose les œstrogènes exercent un rétrocontrôle positif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire et donc sur la synthèse de GnRH, de FSH et de LH. A l'inverse, à faible dose et en présence de progestérone ils exercent un rétrocontrôle négatif sur ce même complexe, en particulier sur la sécrétion de FSH (**Gharbi et al., 2018**), (**Figure 05**).

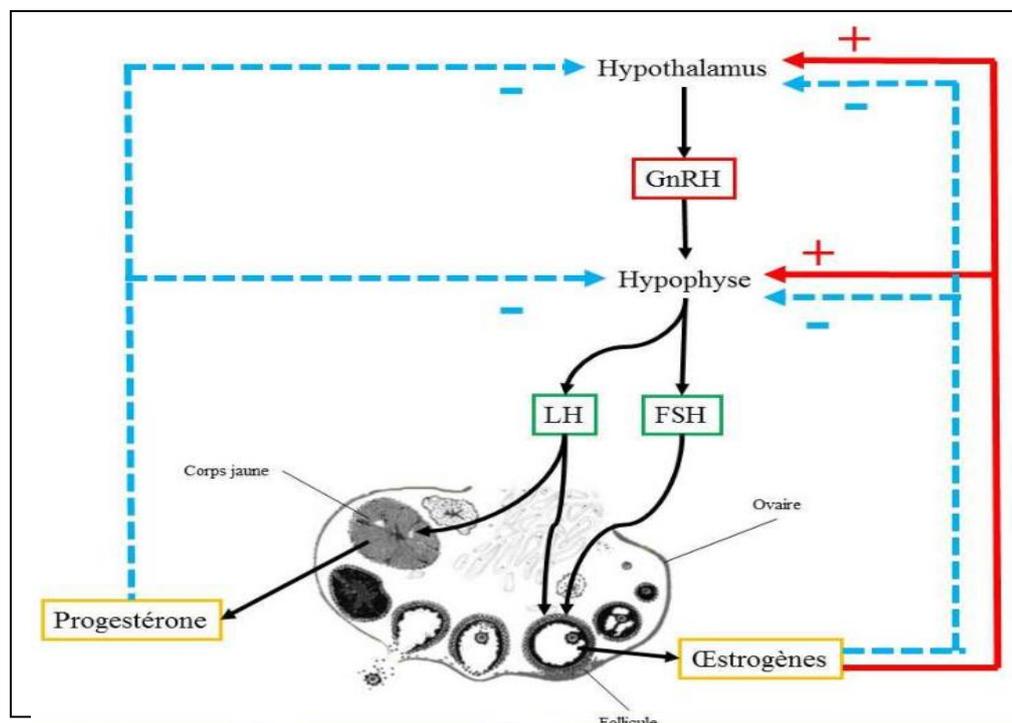


Figure 05: rétrocontrôles des hormones stéroïdiennes sur le complexe hypothalamo-hypophysaire. (**Baudet, 2017**).

La concentration en œstrogènes dans les premiers stades de gestation n'étant pas significativement différente entre une femelle gravide et non gravide, le dosage d'œstrogène ne peut pas être utilisé pour le diagnostic précoce de gestation (**Amrane et al, 2018**)

Les mécanismes d'action des hormones stéroïdiennes dans la régulation de la gestation sont complexes et ne sont pas encore totalement connus. Cependant, des études ont observé que ces hormones régulent l'expression des gènes codant pour leurs propres récepteurs et les récepteurs de l'ocytocine au niveau de l'endomètre (**Mercadante et al., 2013**).

II.2.2. Les hormones de croissance :

La GH encore appelée somatotropine est une hormone sécrétée par l'adéno-hypophyse. La concentration plasmatique de l'hormone de croissance augmente en fin de gestation pour former un pic lors de la mise bas. La sécrétion de l'hormone de croissance est par ailleurs stimulée par une hypoglycémie. L'augmentation de la concentration plasmatique de cette hormone entraîne une augmentation de la lipolyse autour de la période de mise-bas chez les ruminants. Il s'ensuit aussi une diminution de la lipogénèse (Gayrard, 2018).

II.3. Modifications biochimiques :

II.3.1. Les protéines de gestation (PSPB ou PAG) :

Dès le début de la gestation, le placenta synthétise toute une série de protéines spécifiques ou associées à la gestation. Lorsque ces molécules sont sécrétées dans le sang maternel à des niveaux détectables, elles présentent un intérêt pour le diagnostic de la gestation et de la fonction placentaire. (El Amiri *et al.*, 2003).

Les PSPB/PAG sont des glycoprotéines dont le poids moléculaire varie entre 43 kDa et 70 kDa et le point isoélectrique entre 4 et 6,8. Elles sont stables dans le sang aussi bien *in vivo* qu'après prélèvement, ce qui en fait d'excellents marqueurs de gestation (El Amiri *et al.*, 2003). Elles sont synthétisées par les cellules binucléées du trophoblaste. Elles appartiennent à la famille des protéases aspartiques (Mouiche Mouliom, 2007).

Les protéines spécifiques ou associées à la gestation (PSPB ou PAG) présentes dans la circulation maternelle ont été utilisées dans le diagnostic de gestation pour la première fois chez les bovins puis chez de nombreuses espèces de ruminants, entre autres la brebis (El Amiri *et al.*, 2003).

II.3.2. Historique de la découverte des PAGs :

Les PAGs ont été identifiées pour la première fois à la fin des années 80 par plusieurs équipes de recherche indépendantes à partir d'extraits de placentas bovins. Diverses appellations leur ont alors été attribuées : *pregnancy-specific protein 60* (PSP-60), *pregnancy-associated glycoprotein* (PAG-1), *SUB-3 antigen* (SUB-3), *pregnancy-specific protein A et B* (PSPA et PSPB) (Baudet, 2017).

- ☆ La PSPA s'est révélée ultérieurement identique à l'alpha foetoprotéine, une protéine synthétisée par le foie du fœtus. Des concentrations non négligeables de cette protéine sont retrouvées en dehors de la gestation (**Mouiche Mouliom, 2007**)
- ☆ La PSPB n'a pas été caractérisée à l'époque de sa découverte mais il a été rapidement montré que cette glycoprotéine est présente dans le sang maternel et que son dosage pourrait permettre un diagnostic de gestation chez les femelles de nombreuses espèces de ruminants (**Mouiche Mouliom, 2007**).

Ensuite, des chercheurs ont montré par clonage moléculaire qu'une forme de la PSPB est, par sa structure primaire, apparentée à la PAG-1. Aujourd'hui, dans les banques génomiques, la boPAG-1 et la PSPB sont considérées comme ayant la même séquence en acides aminés. Il en est probablement de même pour la PSP-60 et le SUB-3 (**Baudet, 2017**).

La diversité des noms témoigne qu'il n'existe pas qu'une seule protéine associée à la gestation mais bien un panel, classé ultérieurement en fonction de leurs caractéristiques (**Barbry, 2012**)

II.3.3. Classification :

Chez les ruminants, les PAGs ont été classées en deux principaux groupes en prenant en compte d'une part leur origine phylogénétique et leur structure primaire, et d'autre part leur site de production au cours de la gestation (**Green et al., 2000**).

- ✓ Le premier groupe, les PAGs « modernes », auquel appartiennent la boPAG-1 et l'ovPAG-1, rassemble de nombreuses protéines synthétisées principalement par les cellules binucléées du trophoblaste (**Green et al., 2000**).
- ✓ Le second groupe, appelé groupe des PAGs « anciennes », est divisé en deux sous-groupes, le sous-groupe de la boPAG-2 et le sous-groupe de la boPAG-8, comporte beaucoup moins de protéines. Les PAGs appartenant à ce groupe sont exprimées partout dans le trophoblaste (**Wallace et al., 2015**).

II.3.4. Rôles des PAG's au cours de la gestation :

De nombreux éléments tendent à montrer que les PAG's jouent un rôle important au cours de la gestation: elles sont produites en abondance par les seules cellules migratrices et invasives de

l'épithélium utérin, et sont capables de se lier à d'autres molécules. Cependant, aucun effet physiologique n'a pu être clairement démontré à l'heure actuelle (**Barbry, 2012**).

II.3.4.1. Fonction immunosuppressive :

Durant la gestation, la mère peut être exposée aux antigènes paternels considérés comme du « non-soi », puisque l'embryon possède pour la moitié de son patrimoine génétique les gènes de son père. Malgré la proximité entre la circulation utérine et fœtale, le fœtus et le placenta, bien qu'organes étrangers à la mère, ne sont pas rejetés (**Wooding et al., 2005**). Certaines protéines associées à la gestation auraient une action immunodépressive, protégeant le trophoblaste du système immunitaire maternel en détruisant ou en séquestrant des molécules ou des cellules telles que les polynucléaires neutrophiles. Ces propriétés pourraient expliquer la susceptibilité au syndrome métrite mammaire fréquemment observé dans les jours qui précèdent la parturition (**Barbry, 2012**).

II.3.4.1. Maintien du corps jaune :

Le rôle de la progestérone dans le maintien de la gestation est essentiel. La boPAG-1 semblerait favoriser la production de progestérone, par l'intermédiaire de la prostaglandine E2 (PGE2) (**Ayad et al., 2009**).

Récemment, il existe une relation directe entre le taux de progestérone et la concentration en PAG's, durant le premier trimestre de la gestation (**Barbry, 2012**).

La boPAG-2 est capable de se lier au récepteur à LH au niveau du corps jaune bovin. Malheureusement il n'existe pas de préparation purifiée de boPAG-2 permettant d'évaluer l'influence de la concentration en boPAG-2 sur le taux de progestérone (**Ayad et al., 2009**).

II.3.4.3. Echange foeto-maternel :

Etant donné la localisation privilégiée à l'interface foeto-maternel des PAG's appartenant au groupe boPAG-2, ces PAG's pourraient avoir un rôle dans le maintien d'un contact étroit entre le trophoblaste et l'épithélium utérin, favorisant ainsi les échanges en intervenant dans les phénomènes d'adhésion (**Wooding et al., 2005**).

II.3.4.4. Activité protéolytique :

La preuve d'une activité protéolytique de la boPAG-2 suggère leur intervention dans le clivage de substrats protéiques à l'intérieur des cellules trophoblastiques et/ou à l'interface foeto-maternelle. Par cette activité, ces PAG's joueraient un rôle dans l'activation ou la neutralisation de certains facteurs de croissance au niveau de l'interface foeto-maternelle (**Telugu et al., 2010**).

II.4. La lactation chez les ruminants :

II.4.1. Rappel sur la lactation :

La production de lait est en fonction du nombre de cellules épithéliales sécrétrices de la glande mammaire (**Figure 06**) et de leur activité sécrétoire, le nombre de cellule sécrétrice est déjà à son maximum lors de l'initiation de la lactation et l'augmentation de la production laitière qui se produit en début de lactation est due à une plus grande différenciation cellulaire induisant une augmentation de l'activité sécrétoire (**Lacasse *et al.*, 2010**).

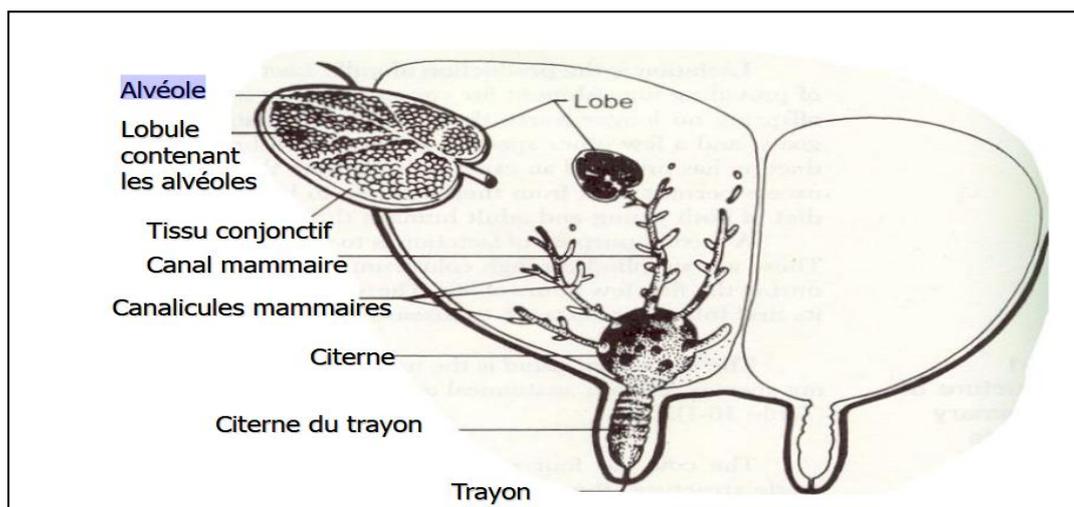


Figure 06 : la glande mammaire chez la brebis (**Gayrard, 2018**).

La lactation est une fonction biologique discontinue propre aux femelles des mammifères et destinée à adapter le nouveau né à la vie autonome. Cette fonction est initiée dès le début de la gestation et se termine quelque jours avant la mise bas (**Kellali, 2016**). Elle comprend l'ensemble des phénomènes physiologiques qui président à l'élaboration puis à l'excrétion des constituants du lait. Certains facteurs sont lactogéniques: ils interviennent dans le déclenchement de la lactation, d'autres, de nature hormonale ou alimentaire, sont galactopoïétiques: ils peuvent augmenter ou entretenir une production laitière déjà en place (**Hanzen, 2015**).

La mise en place des structures mammaires et de la fonction de lactation est assurée par l'association de plusieurs hormones de manière simultanée ou séquentielle, dans des rapports de concentration définis. On parle de « complexe hormonal ». Ce ne sont pas forcément les mêmes hormones qui sont impliquées lors de la mammogénèse, de la lactogénèse, de la galactopoïèse et de l'involution (**Charton, 2017**).

Cette période présente quatre phases essentielles : (**Kellali, 2016**)

- ✓ **Mammogénèse** : phase de développement et de différenciation des tissus mammaires.

- ✓ **Lactogénèse** : phase de déclenchement de la lactation.
- ✓ **Lactopoïèse** : ou galactopoïèse c'est la phase d'entretien de la sécrétion lactée.
- ✓ **Tarissement** : involution mammaire : phase de repos de l'activité sécrétoire.

En effet pour que la lactation réussie nécessite au moins trois événements distincts : **(Clémentin, 2014)**

- ✓ La prolifération des cellules épithéliales alvéolaires avant le part.
- ✓ La différenciation biochimique et structurale de ces cellules (ceci se déroule dans le dernier tiers de la gestation).
- ✓ La synthèse et la sécrétion des constituants du lait (elle débute habituellement un à quatre jours avant le vêlage).

Les cellules épithéliales alvéolaires voient leur nombre augmenter de manière exponentielle à l'approche du vêlage. Cette période précédant le vêlage est importante pour déterminer le nombre de cellules sécrétoires présentes dans la glande mammaire, et par conséquent la capacité de production lors de la lactation suivante **(Hurley et Looor, 2011)**.

Pendant la lactation, les cellules sécrétrices synthétisent et sécrètent de grandes quantités de glucides, de protéines et de lipides. La production de ce mélange complexe de substances nutritives dépend de la coordination entre les voies biochimiques, fournissant des intermédiaires métaboliques, et les voies de sécrétion **(Akers et Capuco, 2011)**.

II.5. Modifications hormonales pendant la lactation :

La galactopoïèse décrit l'ensemble des processus conduisant au maintien de la lactation au cours du temps, c'est-à-dire la stabilité du nombre de Cellules épithéliale mammaires (CEM) et de leur capacité de synthèse et l'efficacité du réflexe d'éjection du lait **(Chartron, 2017)**, une fois la lactation démarrée par l'ensemble des phénomènes hormonaux vus précédemment, il suffit d'extraire le lait sécrété et de nourrir convenablement la mère pour qu'elle se poursuive **(Clémentin, 2014)**.

Lors de la traite (ou de la tétée), deux hormones sont sécrétées sous l'impulsion des stimulations nerveuses du trayon (tétée ou préparation de la mamelle à la traite): **(Clémentin, 2014)**

- **La prolactine**, libérée par l'hypophyse antérieure.
- **L'ocytocine**, libérée par l'hypophyse postérieure.

En plus Les hormones thyroïdiennes et les glucocorticoïdes jouent également un rôle dans le maintien de la lactation, cette action s'effectuant via une élévation du métabolisme général, mais aussi par un effet direct sur le tissu glandulaire avec une augmentation de la synthèse des caséines. **(Christophe, 2018).**

L'entretien de la lactation est par conséquent aussi tributaire du métabolisme général, régi à la fois par des hormones non spécifiques comme l'insuline, les glucocorticoïdes, la thyroxine ou encore l'hormone de croissance mais aussi et surtout par la qualité de la ration servie aux animaux. **(Christophe, 2018).**

II.5.1. la prolactine (PRL) :

La prolactine est une hormone peptidique sécrétée par les cellules lactotropes de la partie antérieure de l'hypophyse. Elle se lie sur des récepteurs membranaires présents notamment sur les cellules des glandes mammaires **(Clerentin, 2014)**. On considère ainsi que la prolactine est la principale hormone lactogénique **(Christophe, 2018)**.

Leur effet est amplifié par les corticoïdes et inhibé par la progestérone (inhibition des récepteurs à la prolactine) **(Gayrard, 2018)**.

Au moment de la parturition, il y a une augmentation de la sécrétion de prolactine et augmentation du nombre de récepteurs à la prolactine cette dernière associée à la chute de la progestéronémie, qui lève l'inhibition de l'effet lactogène de la prolactine **(Gayrard, 2018)**.

Pendant la lactation, la libération de PRL par l'hypophyse est très fortement stimulée par la traite ou la tétée. Cette stimulation diminue au cours de la lactation. Les effets stimulants de la PRL sur la production de lait ont récemment été clairement mis en évidence chez les ruminants **(Lacasse et al., 2016)**.

En complément, la PRL exercerait également un contrôle sur le nombre de Cellules épithéliales mammaires (CEM) empêchant la séquestration des facteurs de croissance 1 ressemblant à l'insuline (IGF-1). Ces IGF-1 stimuleraient la prolifération cellulaire dans la glande mammaire,

auraient des actions anti-apoptotiques et augmenteraient la production du lait (**Green et Streuli, 2004 ; Trott *et al.*, 2008**).

Chez les ruminants laitiers, la suppression des sécrétions endogènes de prolactine a la mise bas ou pendant la lactation provoque une diminution marquée de la production de lait (**Christophe, 2018**).

En effet La libération de la prolactine lors de la traite est de plus en plus faible avec l'avancement de la lactation (**Clarentin, 2014**).

Le rôle de la prolactine au cours de la lactation n'est pas évident. Une diminution de la libération de prolactine n'influence pas de manière considérable l'intensité de la sécrétion du lait (**Clarentin, 2014**).

La chronologie de la régulation de la lactogènes peut être résumée ainsi : (**Christophe, 2018**)

- La progestérone inhibe la sécrétion de la prolactine et localement la synthèse des caséines et autres constituants du lait. La chute de sa concentration sanguine au moment du vêlage constituée le phénomène essentiel du déclenchement de la lactation.
- Les œstrogènes stimulent la sécrétion de la prolactine.
- Les glucocorticoïdes sont nécessaires au moment de la vague de prolactine pour amplifier son action au niveau des phénomènes sécrétoires mammaires.
- A cet ensemble hormonal s'ajoutent les hormones du métabolisme général, non spécifique de la lactation, comme les hormones thyroïdiennes et la GH.

En plus, Des différentes recherches effectuées, il ressort que la prolactine intervient au cours de différentes phases d'évolution de la glande mammaire (**Hanzen, 2015**).

✓ **Dans la mammogénèse :**

La prolactine y joue un rôle essentiel. Elle bénéficie pour ce faire de l'influence favorable des œstrogènes. Ceux-ci s'opposeraient en cours de gestation à l'augmentation du nombre de récepteurs à prolactine présents au niveau de la cellule mammaire (**Hanzen, 2015**).

✓ **Dans la lactogènes :**

Le rôle de la prolactine apparaît également essentiel. Elle coordonnerait l'activité sécrétoire de la cellule mammaire en activant la transcription génique des caséines et des enzymes, et le développement du réticulum endoplasmique. Ces effets ne se manifestent qu'après la levée de l'inhibition progestéronique (**Hanzen, 2015**).

II.5.2. Ocytocine :

Le maintien de la lactation est ensuite permis par la sécrétion d'ocytocine, sécrétée sous l'impulsion de la stimulation mécanique du trayon (tétée ou préparation de la mamelle à la Traite) (**Lacasse et al., 2010**).

L'ocytocine est un peptide composé de neuf acides aminés. C'est une neuro-hormone synthétisée par les neurones hypothalamiques. Elle est sécrétée dans la circulation sanguine par la post-hypophyse (**Mc Kusick et al., 2002**), en réponse à la stimulation par la traite ou la tétée des récepteurs localisés au niveau du trayon (**Lolivie et al., 2006**).

Cette hormone est atteinte au moment de l'expulsion du fœtus. Elle permettant la synchronisation et l'amplification progressive des contractions utérines. Elle est sécrétée suite à des modifications hormonales (augmentation des œstrogènes), et suite à un réflexe nerveux causé par l'engagement du fœtus dans la filière pelvienne et par la distension du col et du vagin. Elle permet l'expulsion du fœtus mais aussi de ses annexes (**Girardy, 2018**).

L'ocytocine a un rôle purement mécanique sur l'évacuation du lait (**Clerentin, 2014**) en provoquant la contraction des cellules myoépithéliales enveloppant les acinis, chassant ainsi le lait qu'ils contiennent vers les canaux galactophores et vers le trayon (**Lacasse et al., 2010**).

L'ocytocine joue ainsi un rôle dans la régulation de la production laitière en empêchant les stases lactées liées à l'accumulation du lait. Outre son action sur les cellules myoépithéliales, l'ocytocine serait aussi capable d'agir directement sur les CEM en provoquant une vidange intracellulaire des vésicules de sécrétion. En stimulant la sécrétion des différents constituants du lait et en accélérant les processus d'exocytose, elle permettrait d'augmenter la production laitière (**Lolivie et al., 2006**).

Chapitre 03

Éléments Traces Métalliques

III.1. Définition des Eléments Traces Métalliques (ETM):

Les éléments traces correspondent aux éléments naturellement et généralement présents dans un milieu (sol, être vivant) à l'état de trace (< 100 mg/kg de matière sèche). Certains sont nécessaires à la vie microbienne, animale et/ou végétale en quantités faibles, ce sont les oligoéléments. Mais tous, en quantités trop élevées deviennent toxiques. Du fait de processus naturels (anomalies géochimiques) ou d'activités anthropiques (contaminations), les ETM peuvent se retrouver concentrés dans les sols à des niveaux élevés (**Gandoise, 2009**).

Dénommés métaux lourds (ce qui correspond à une définition physique de masse volumique supérieure à 5 g/cm^3), les ETM les plus connus pour leur dangerosité sont le plomb (Pb), le mercure (Hg), le cadmium (Cd), le chrome (Cr), le cuivre (Cu), le nickel (Ni), le zinc (Zn). Il faut ajouter à cette liste l'arsenic (As) et le sélénium (Se), qui ne sont que des éléments traces et pas des métaux (**Lamprea, 2009**).

Les ETM étant non dégradables, si les apports excèdent les pertes (exportation des récoltes, lessivage), il peut y avoir accumulation (**Lamprea, 2009**).

Les Eléments Traces Métalliques proviennent des rejets domestiques, des eaux de pluie et de ruissellement et des eaux usées industrielles et artisanales et peuvent être classés en 2 catégories (**Debiche, 2014**).

- ✓ Les ETM essentiels à la biologie cellulaire et à l'équilibre physiologique de tout être vivant : ce sont l'arsenic, le chrome, le cuivre, le nickel, le sélénium et le zinc. Un apport nutritionnel est conseillé, mais sans dépasser les doses de limite de sécurité. Pour le zinc et le sélénium, en effet, ces ETM sont toxiques à doses élevées.
- ✓ les ETM dont la présence est indésirable pour l'organisme des êtres vivants de par leur faible seuil de toxicité et de par leur absence d'intérêt nutritionnel. Il s'agit du plomb, du Cadmium et du mercure. Ces ETM que l'on appellera « contaminants » vont s'accumuler tout au long de la chaîne alimentaire par transfert du sol et de l'eau vers les plantes et les animaux, ainsi que par les retombées atmosphériques.

III.2. Origine des ETM :

Les ETM ont différentes origines :

III.2.1. Source naturelles :

Tous les sols contiennent naturellement des ETM. Ainsi, leur seule présence n'est pas indicatrice d'une pollution. La concentration des ETM dans les sols non contaminés par l'activité humaine est essentiellement liée à la géologie du matériau parent à partir duquel le sol s'est formé (**Slatni, 2014**).

Le fond pédogéochimique naturel (FPGN) est la concentration d'un élément chimique dans un sol (que ce soit un élément majeur ou un ETM) résultant des évolutions naturelles, géologiques et pédologiques, en dehors de tout apport d'origine humaine. Cette teneur dépend aussi bien de la roche originelle constituant le sol (matériau parental ou roche mère) que des processus pédogéochimiques, altérations, lixiviations, migrations, redistributions, intervenus lors des périodes géologiques de formation du sol, qui ont pu lessiver ou concentrer l'élément en question (**Shutcha et al., 2018**).

III.2.2. Source anthropogène :

Les sources d'ETM anthropiques peuvent être multiples. Elles peuvent être liées à des déversements industriels continu/diffus ou accidentels. Elles peuvent aussi être issues des activités agricoles (pesticides, engrais) et d'exploitation de minerais (**Baril, 2014**). Les retombées atmosphériques anthropiques sont aussi importantes par l'intermédiaire des combustions d'hydrocarbures, des usines d'incinération de déchets ménagers, du chauffage urbain....etc. Au final l'apport d'ETM par ces activités vient enrichir les cours d'eau par l'intermédiaire du ruissellement, des exutoires urbains et industriels (**Oursel, 2013**).

III.3. Rôle biologique des ETM :

Certains métaux sont essentiels pour la plante, l'animal et l'Homme. En effet, certains (en particulier Cu, Co, Cr, Ni, Zn) ont des fonctions biologiques connues (de catalyseurs enzymatiques notamment) et sont indispensables au fonctionnement de certains être vivants, mais deviennent toxiques au-delà d'un certain seuil. D'autres éléments (comme Sb, Cd, Pb) n'ont pas de fonction identifiée à ce jour chez les êtres vivants et sont considérés comme toxiques à de faibles concentrations dans les milieux (**Evlard, 2013**).

Lorsque les éléments toxiques présentent des analogies avec d'autres éléments non toxiques (exemple Cd/Zn), ils peuvent être assimilés à leur place et être ainsi intégrés dans des cycles biologiques (**Gandois, 2009**).

Leur transport et leur concentration sont régulés pour maintenir une teneur constante indépendamment de la teneur à laquelle l'organisme vivant est exposé (homéostasie). Chez l'Homme, le zinc est important dans le développement du squelette et des organes et dans le bon fonctionnement du système immunitaire. Il joue un rôle crucial dans la protection des composants cellulaires et de l'ADN contre l'oxydation et préviendrait l'apparition de maladies chroniques telles que le cancer, Bien qu'essentiels à faibles doses, ces métaux sont toxiques à fortes concentrations (**Evlard, 2013**).

III.4. Les métaux étudiés :

Les paragraphes suivants constituent une description des différents ETM qui seront envisagés dans ce travail, qui ce sont : Cd, Zn, Pb et Cu. Ils peuvent être classés en fonction de leur caractère essentiel pour les organismes vivants qui ce soit des éléments essentiels (comme Cu, Zn) et des éléments non essentiels (comme, Cd, Pb) (**Bur, 2008**).

III.4.1. Cadmium (Cd) :

III.4.1.1. Description de métal :

Le cadmium est un métal blanc argent (légèrement bleuté), très malléable et ductile. Son point de fusion permet la fabrication d'alliages spéciaux qui présentent une bonne résistance à la corrosion, notamment en milieu marin (**Bur, 2008**). Aussi trouvé dans la croûte terrestre, associé aux minerais de zinc, de plomb et de cuivre (**Faroon et al., 2012**).

III.4.1.2. Les propriétés physico-chimiques du Cadmium :

Pour les propriétés physiques le Cd est un métal blanc argenté lourd, très malléable, très ductile, flexible et brillant. Sa densité est de 8,64, sa température d'ébullition à pression atmosphérique est de 765 °C et son point de fusion est estimé à 321 °C. Il émet des vapeurs bien en dessous de son point d'ébullition et même à l'état solide, dans l'air cette vapeur se transforme rapidement en oxyde (CdO). Cet oxyde de cadmium, qui se présente sous deux formes distinctes soit une poudre amorphe incolore ou des cristaux rouges bruns est presque

insoluble dans l'eau, la soude et la potasse, mais soluble dans les acides et dans l'ammoniaque ainsi que dans l'éthanol et l'acétone (**Benadda, 2002**).

Pour les propriétés chimiques est un métal lourd désigné en chimie par le symbole Cd. Il fait partie, avec le zinc et le mercure du sous-groupe II B de la classification périodique, sa masse atomique est estimée à 112,41g et son nombre atomique est de 48. A température ordinaire et à sec, le cadmium n'est pas attaqué par l'oxygène; il s'oxyde lentement en présence d'humidité et chauffé à des températures élevées (**Oursel, 2013**).

Parmi les propriétés les plus importantes est que le Cd est facilement attaqué par les acides même les plus faibles comme titre d'exemple : les acides organiques présents dans les substances alimentaires, et peut réagir vivement avec divers produits : oxydants puissants, soufre, cérium, sélénium, tellure, sulfate de sodium...etc. (**Benadda, 2002**).

Le cadmium et ses composés catalysent un grand nombre de réactions en chimie organique, en particulier des réactions de polymérisation (**Benadda, 2002**).

III.4.1.3. Toxicocinétique :

a. Absorption :

Le cadmium semble quantitativement absorbé d'abord par inhalation et moindrement par absorption gastro-intestinale (**Ghali, 2008**). L'absorption percutanée, est considérée comme négligeable (**Guimaraes et al., 2012**).

➤ Inhalation :

Le tractus pulmonaire représente respectivement l'un des premières barrières biologiques devant être franchies par le métal inhalé avant son entrée dans la circulation systémique (**Guimaraes et al., 2012**).

L'absorption du cadmium par les voies respiratoires est fréquente notamment dans certaines atmosphères où ils peuvent se retrouver sous la forme de fines particules. En fonction de leur diamètre, ces dernières vont se déposer en haut de l'arbre bronchique pour les plus grosses (> 10µm) et jusque dans les voies aériennes fines et les alvéoles pulmonaires pour les plus petites (<0,1µm) (**Falcy et Largot, 2013**).

Environ 5% des particules les plus grosses restent fixées au niveau de l'arbre bronchique supérieur et sont potentiellement avalées. En revanche, près de 50% des particules fines restent dans la partie inférieure et la totalité d'entre elles peuvent être absorbées dans le sang (**Belliardo, 2018**). Selon l'hydro-solubilité, les sels les plus solubles sont : chlorures et oxydes sont absorbés à environ 90-100% et les sulfures sont absorbés à hauteur de 10% (**Sallaoui, 2016**).

➤ **Absorption gastro-intestinale :**

L'exposition principale au cadmium est la nourriture, de l'ordre de 8 à 25 µg/j. Elle est fortement influencée par le bol alimentaire, notamment s'il est riche en graisse ou en protéines (**Belliardo, 2018**).

Le transfert du Cd présent dans le sol vers les plantes peut être rapide, source d'exposition chez les animaux. C'est surtout l'apport d'origine alimentaire qui va contribuer majoritairement à l'augmentation du Cd dans l'organisme. Au niveau gastro-intestinal, le taux d'absorption varie de 0,5 à 3% chez les animaux (**Gupta et al., 2010**). Ce taux d'absorption peut être augmenté lors de carence alimentaires en calcium, en fer, en zinc, en cuivre, en vitamine D ou en protéines. Les niveaux de ces éléments varient selon l'âge et l'état physiologique de l'animal (**Gupta et al., 2010**). Une augmentation de l'absorption du Cd est favorisée aussi dans le cas de régimes alimentaires riches en graisses (**Sallaoui, 2016**).

Le taux d'absorption dépend souvent de la spéciation. Sous forme élémentaire, le Cd n'est pas toxique, mais il le devient une fois qu'il se trouve sous sa forme cationique Cd^{2+} qui est électrophile. Il peut être absorbé sous cette forme au niveau intestinal et pulmonaire. Ainsi, il entre en compétition avec d'autres métaux divalents essentiels (**Sallaoui, 2016**).

b. Distribution et métabolisme :

Après avoir été absorbé au niveau des épithéliums pulmonaires et intestinaux, le Cd se retrouve dans la circulation sanguine lié à une fraction de haut poids moléculaire (correspondant à l'albumine) et à une fraction de faible poids moléculaire (**Bonet, 2011**).

Chez le mouton et suite à une administration orale de chlorure de cadmium, la biodisponibilité est de 0,15 à 0,5% avec une demi-vie d'élimination de 101 à 151,5 jours (**Figure 07**), (**Sallaoui, 2016**).

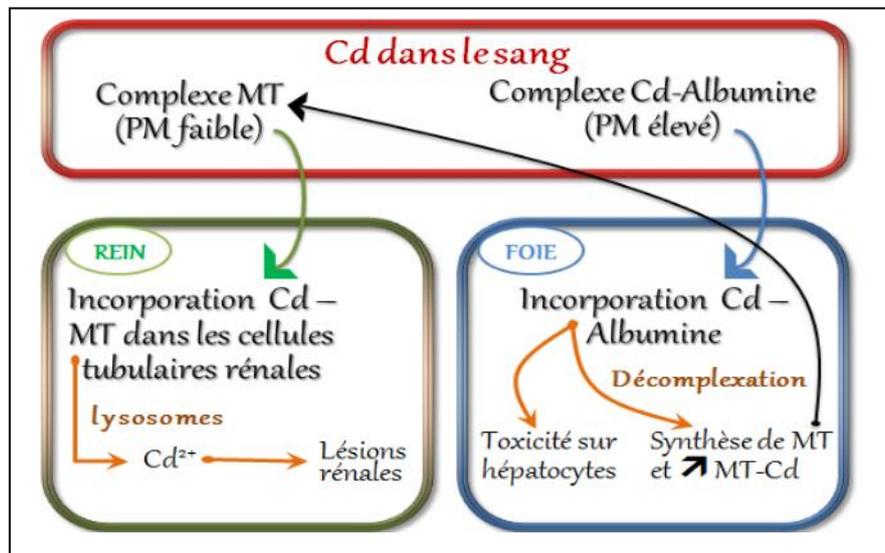


Figure 07 : transport et distribution du cadmium après son absorption. (**Sallaoui, 2016**).

Chez la brebis, on observe deux liaisons avec le cadmium, l'un le complexe cadmium albumine qui serait transporté à travers l'organisme jusqu'au foie où il serait détruit. Ce complexe pourrait alors stimuler la transcription des gènes codant pour les métallothionines (MT), protéines riches en cystéine, un acide aminé présentant des groupements thiols pour lesquels les métaux ont une forte affinité. Leur synthèse a directement lieu sous l'effet de la concentration en métal, le cadmium agit sur le gène MT1 responsable de leur synthèse ou via le stress oxydatif qu'il engendre. Le cadmium pourrait ainsi former un nouveau complexe avec une MT et être à nouveau transporté par la circulation sanguine. Ce nouveau complexe arriverait en suite jusqu'aux reins où dans un premier temps, il serait filtré par le glomérule et dissocié. Le cadmium libre serait alors réabsorbé par les cellules du tubule proximal au niveau du cortex rénal où il s'accumulerait et serait en mesure d'exercer son effet toxique. La toxicité rénale à ce niveau n'est pas due au complexe MT-Cd mais à la forme ionique du cadmium Cd^{2+} (**Belliardo, 2018**).

c. Élimination :

Chez les moutons le processus d'excrétion du cadmium est faible mais important d'un point de vue toxicité et son ralentissement entraîne un risque d'accumulation accrue du Cd pouvant mener à des effets toxiques (**Bonnet, 2011**).

Son élimination se fait principalement par la voie fécale via la bile et par la voie urinaire. Mais cette élimination ne représente que 0.01 à 0.03 % de la charge corporelle totale (**Bouffida, 2014**). Le cadmium urinaire est principalement lié à la métallothionéine et au glutathion car ces complexes peuvent facilement être filtrés par le glomérule (**Amzal et al., 2009**).

Ces taux très faibles d'élimination expliquent la demi-vie biologique très longue du cadmium de l'ordre de 20 à 30 ans dans le rein et de 30 jours dans le sang, et le fait qu'il soit bioaccumulable. Le cadmium n'est pas métabolisé (**Pichard, 2005**).

Il existe également une faible excrétion par la salive, la sueur et les phanères. L'excrétion urinaire est proportionnelle à la charge corporelle en Cd au niveau rénal et hépatique (**Amzal et al., 2009**).

III.4.1.4. Les effets toxiques du cadmium :

Le cadmium a une activité toxique lorsqu'il n'est pas lié aux métallothionéines. Car sa distribution dans le corps est large mais ses cibles principales sont les reins et le foie. Il est suspecté de perturber la composition lipidique de ces organes. L'altération des métabolismes d'autres métaux tels que le zinc, le fer, le cuivre ou encore du sélénium et du calcium semble à l'origine de ses principaux effets toxiques. Le cadmium interfère notamment avec les complexes protéines-zinc qui contrôlent la transcription de l'ADN, entraînant ainsi la mort cellulaire (**Molénat et al., 2005**).

➤ Pendant la gestation :

Pendant la gestation le passage du cadmium dans le lait et les muscles est très limité. L'organisme constitue un filtre biologique efficace. Il est par ailleurs considéré comme un

agent cancérogène (**Delcroix, 2019**). La question de sa toxicité pour le développement fœtal a été soulevée par la mise en évidence de son accumulation dans le placenta et d'effets perturbateurs endocriniens affectant la synthèse de progestérone et de leptine. La présence de cadmium pourrait également perturber la production ou le métabolisme d'autres hormones placentaires stéroïdiennes ou polypeptidiques, ainsi que la circulation utéro-placentaire et le transfert de nutriments essentiels au fœtus (**Slama, 2013**).

On a pendant longtemps considéré que chez les ovins ; le cadmium n'avait pas de retentissement sur la reproduction et le développement. Les connaissances sur ce sujet sont en train de s'affiner. Certaines études montrent qu'une exposition prolongée au cadmium provoque des altérations sur la forme de fœtus. D'autre part **Golmoka, 2006**, a pu mettre en évidence une relation entre l'exposition maternelle au cadmium, et une réduction du temps de gestation ainsi que du poids et de la taille des nouveaux nés (**Bismuth *et al.*, 2000**).

➤ **Pendant la lactation :**

La présence dans le lait maternel de métaux traces tel que le cadmium, le plomb, le mercure..., éléments ubiquitaires et indésirables, les rends rapidement nuisibles pour l'organisme des êtres vivants (**Jacquet, 2017**).

Chez les mammifères il est retenu que les éléments toxiques entrent dans le lait de la même manière que les éléments essentiels, mais les informations sur les mécanismes précis de ce transfert, quel que soit l'élément considéré, restent fragmentaires (**Molénat *et al.*, 2005**) et elles sont continuellement à risque d'être exposés à des substances toxiques qui contaminent leur environnement et les aliments qu'ils consomment. Plusieurs de ces substances toxiques (métaux lourds : Cd, Pb...) peuvent donc se trouver dans le lait maternel qui est considéré comme l'une des principales données biologiques susceptibles de faciliter la détection de certains métaux, et conséquemment, le nourrisson y est exposé durant la période de l'allaitement (**Dridi, 2018**).

III.4.2. Plomb :

III.4.2.1. Description du métal :

Le plomb est un métal lourd largement utilisé dans les activités métallurgiques dès l'antiquité et redécouvert au moment de la révolution industrielle. Mais le plomb est

également un polluant environnemental, surtout dans les sols et l'atmosphère au voisinage de sites industriels (fonderies, usines de fabrication et de recyclage de batteries...etc.) et dans les zones de fort trafic automobile. (**Chanel *et al.*, 1999**).

Le plomb aussi est un élément non essentiel et moins biodisponible que les autres métaux et si répandu et si utilisé que les occasions d'intoxications sont innombrables, que se soit chez l'homme ou chez les animaux (**Boumehres, 2010**).

III.4.2.2. Propriété physico-chimique :

C'est un métal lourd, gris bleuté qui se ternit à l'air. Il est mou, malléable, flexible, facile à laminier et à tréfiler, de symbole Pb et de numéro atomique 82 (**Boumehres, 2010**). Existe sous forme organique ou inorganique; presque la totalité des expositions industrielles ou environnementales au plomb impliquent des formes inorganiques (ex. PbO) (**Plante *et al.*, 1998**).

Ce métal est lentement dissous par l'acide chlorhydrique, beaucoup plus rapidement par l'acide nitrique. Les acides organiques, acétiques, citriques ou tartriques, souvent présents dans l'alimentation, l'attaquent facilement pour donner des sels solubles (**Boumehres, 2010**).

Le plomb peut se présenter sous de nombreuses espèces chimiques, soit minérales comme le plomb élémentaire (PbO) soit sous forme ionisée cationique, l'espèce la plus courante étant le cation divalent (Pb²⁺) (**Cherkani-Hassani, 2018**).

Les propriétés physico-chimiques du plomb sont très importantes pour la compréhension des mécanismes de biodisponibilité et d'action de ce métal (**Tableau 01**). Le plomb possède aussi une densité de charge, c'est-à-dire un rayon ionique et une charge de valence, identique à celle du calcium. Cette analogie structurale est à l'origine des interactions avec cet élément (**Boumehres, 2010**).

De même, l'affinité du plomb pour le soufre peut expliquer sa fixation sur certaines enzymes ou sur les groupements thiols de molécules comme le glutathion réduit, à l'origine de quelques mécanismes d'action (**Boumehres, 2010**).

Tableau 01 : les propriétés physico-chimiques de plomb (Misoune, 2012).

Symbole	N° atomique	Poids atomique	Densité	Point de fusion	Point d'ébullition
Pb	82	207.2	11.34	327.43°C	1740°C

III.4.2.3. Toxicocinétique :

Le métabolisme du plomb est important à connaître pour comprendre certains aspects de l'intoxication. Il est important d'évaluer les différentes phases de ce métabolisme de l'absorption à l'élimination en passant par les mécanismes de transfert dans les différents tissus et le stockage dans certains organes, pour en tirer des réponses quant à l'évaluation des risques et la surveillance biologique chez les ovins exposés (Jonot, 2007).

a. Absorption :

Le plomb pénètre dans l'organisme (homme, Animal) essentiellement par voie digestive et par voie pulmonaire. L'absorption digestive est la principale voie de contamination (ingestion, déglutition de poussières inhalées et de l'eau et des végétaux contaminés). La biodisponibilité du plomb dépend de sa solubilité dans le tractus intestinal. Pour être absorbés il doit en effet transformé en sel hydrosoluble (Jonot, 2007).

La quantité de plomb absorbés au niveau du tractus intestinal a été largement étudiée, le plomb est absorbés dans le duodénum, au niveau du quel il entre dans les cellules épithéliales de la muqueuse, et bien sur l'absorption de plomb dépend en part de la forme chimique sous laquelle se trouve le plomb, de la taille des particules ingères, de l'espèce, de l'âge et du système alimentaire (Plante *et al.*, 1998). Un composé soluble dans l'eau ou un composé qui peut se dissoudre dans un milieu acide, il sera plus absorbé qu'un composé insoluble. Comme titre d'exemple : le sulfate et le chromate de plomb sont très faiblement absorbés alors que l'oxyde de plomb ou le plomb métallique qui peuvent se dissoudre dans l'estomac du fait de l'acidité sont plus biodisponibles. Le calcium et le plomb entrent en compétition au niveau de récepteurs commun de paroi digestive, ainsi tout baisse de calcium

dans l'alimentation résulte en réduire de manière significative la proportion de plomb absorbés (**Oriel, 2018**).

La voie respiratoire est la deuxième voie de contamination possible (vapeurs de plomb). La rétention pulmonaire des particules (poussières, fumées) varie de 30 à 60% selon leur taille et la solubilité des composés. Les particules inférieure à 1µm atteignent les alvéoles pulmonaires et traversent le filtre alvéolo capillaire après avoir former un complexe protéique (**Boumehres, 2010**).

Les particules de 5 à 10µm piégées dans la partie supérieure de l'arbre respiratoire, sont évacuées par les mouvements ciliaires et déversées dans le tube digestif ou elles peuvent être absorbées (**Daniel, 1997**).

La pénétration du plomb est rare en cas de lésion cutané chez les sujets manipulant des composés inorganiques de plomb. L'application prolongée des pansements contenant du plomb sous forme d'acétates de plomb, ont pu provoquer un saturnisme discret (**Missoun, 2012**).

b. Distribution et métabolisme :

Une fois absorbée, la quasi- totalité du plomb est fixée aux globules rouges. Plus de 90% du plomb inorganique est transporté sous forme de plomb diphosphate à la fois dans le cytoplasme pour 90% et dans la membrane du stroma pour les 10% restants. La plupart est liée aux albumines sériques, et moins de 1% est présent sous forme de plomb libre (**Daniel, 1997**).

Le plomb se fixe par ordre décroissant dans l'os, le foie et le rein des brebis, transporté vers les tissus mous, et tout particulièrement vers le foie et les reins ou il peut être stocké à long terme dans l'organisme, 25% de plomb dans le foie, 4% dans les reins, 3% dans les parois digestive, 3% dans le système réticulo-endothélial et 4% dans les autres tissus du corps, alors qu'il y aura 60% dans les os (**Missoun, 2012**).

Dans le foie, la distribution de plomb semble assez homogène, exceptés en ce qui concerne les voies biliaire ou la concentration de plomb est très importante alors que dans les

reins, la plupart du plomb dans la corticale, surtout dans les tubules proximaux (**Boumehres, 2010**).

La distribution du plomb chez la brebis en lactation est rapide. En effet, le temps de demi-vie de distribution est court (2.34 ± 0.88 jours). Ce temps est plus faible que les temps de demi-vie de distribution calculés chez les bovins (entre 5 et 9 jours), de même, que ceux calculés chez l'homme (35 jours) (**Missoun, 2012**).

c. Elimination :

L'excrétion totale de plomb suit un modèle bi phasique : un fort taux d'excrétion. Environ 50% du plomb absorbé est perdu durant la première semaine. Ensuite, une excrétion plus lente. La plupart du plomb absorbé est éliminée dans les fèces. Aussi les cheveux, les ongles peuvent également servir à l'élimination d'une petite quantité; la voie salivaire présente une importance diagnostique (**Oriel, 2018**).

Chez la brebis, l'élimination du plomb est lente, en effet, le temps de demi-vie d'élimination est grand. Mais ces temps sont plus faibles que ceux calculés chez les bovins (entre 95 et 760 jours) et surtout chez l'homme, 10 à 18 ans. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les bovins et les ovins ont une capacité supérieure à l'homme pour mobiliser les éléments minéraux à partir de l'os, au sein duquel a lieu une ostéolyse, surtout de l'os profond, libérant conjointement plomb et calcium dans le sang, en particulier en période de lactation (**Boumehres, 2010**).

L'excrétion du plomb par le lait est plus importante chez la brebis, en lactation, les teneurs en plomb dans le lait sont élevées, avec un rapport moyen des concentrations en plomb dans le lait sur le sang légèrement supérieur à 1 (**Chanel *et al.*, 1999**).

III.4.2.4. L'intoxication par le plomb :

Les ruminants peuvent être exposés, à l'étable comme au pâturage, à des produits chimiques très divers, naturels ou artificiels, à l'origine d'intoxications aiguës ou chroniques, ainsi que de contaminations des denrées produites (**Kammerer *et al.*, 2004**).

Ces espèces au pré sont donc susceptibles d'être en contact avec un grand nombre de déchets industriels : décharge sauvage en bordure de pâture, ou contamination accidentelle par une usine voisine. La nature de ces déchets peut être très variée, nous ne retiendrons donc que les causes les plus fréquentes. Nous citerons notamment des éléments minéraux : mercure, cuivre, arsenic, plomb. Nous retiendrons donc uniquement le plomb, dont les sources de contamination sont beaucoup plus fréquentes, comme dans les bâtiments, que ces animaux peuvent être en contact avec des canalisations ou de vieilles peintures au plomb, et au pré, avec des batteries usagées ou de l'huile de vidange abandonnées dans la pâture, voire des gravats industriels ou miniers, des restes de pneus (**Graber, 2003**).

➤ **Symptômes :**

L'intoxication au plomb est donc très polymorphe, suivant les modalités d'exposition. Il provoque principalement des troubles du métabolisme du système nerveux central. Le délai d'apparition et la durée d'évolution des symptômes sont très variables. En effet, la dose toxique est rarement absorbée en une seule fois, il s'agit souvent d'une exposition prolongée à des doses réduites, avec accumulation (**Gupta et al., 2010**).

Cette accumulation représente un pool de métal susceptible d'être libéré dans le sang. De plus, il est susceptible de traverser la barrière placentaire lors de gestation et contaminer le fœtus (**Oriel, 2018**).

Les symptômes les plus fréquentes sont des lésions concernent le foie et les reins. Des lésions du système nerveux central. Des lésions digestives et pulmonaires sont : entérite, hémorragie de la caillette, ulcères gastro-intestinaux ; œdème pulmonaire et pneumonie. Enfin, un cas de splénite et un de péritonite sont rapportés (**Gupta et al., 2010**).

- ✓ La mort subite est envisageable (**Sainte et al., 2010**) ;
- ✓ Expérimentalement, les jeunes animaux sont plus sensibles que les adultes au plomb, qu'ils absorbent plus facilement (**Sainte et al., 2010**) ;
- ✓ Une légère hausse transitoire de la température (**Haffaf et al., 2012**) ;
- ✓ I'anorexie (**Mondoly et Poncelet, 2008**) ;
- ✓ Tristesse, de la faiblesse, de I'ataxie, (**Oriel, 2018**) ;
- ✓ La constipation suivie de diarrhée noire nauséabonde. (**Haffaf et al., 2012**);

- ✓ La douleur abdominale est intermittente (**Haffaf et al., 2012**) ;
- ✓ Le liseré gingival bleu considéré comme caractéristique de l'intoxication par le plomb chez les animaux mais seulement après quatorze jours (**Haffaf et al., 2012**).

➤ **Diagnostic :**

Le diagnostic d'intoxication par le plomb est basé sur les symptômes et des analyses de sang (**Oriel, 2018**). Alors un taux de plomb hépatique de 10 ppm confirme l'empoisonnement par le plomb (**Mondoly et Poncelet, 2008**).

En clinique vétérinaire, une épreuve diagnostic précieuse et facile à mettre en place est l'épreuve de plombémie (**Oriel, 2018**). Ce test est un bon indicateur du pool de plomb biologiquement actif dans l'organisme, chez les individus exposés et à l'état stable, c'est à dire à distance d'une exposition aiguë ou d'un traitement chélateur (**Samoyault, 2017**).

Par contre, la plomburie provoquée reflète de façon fidèle l'imprégnation du secteur vasculaire et du secteur parenchymateux. La mobilisation du plomb s'effectue par administration d'un chélateur (EDTA Na₂Ca). Le complexe chélateur-métal est éliminé dans les urines. Le dosage s'effectue sur les urines recueillies pendant 24 heures (ou pendant 5 heures dans un test court) après administration du chélateur (**Jaim et al., 2012**).

La simplicité de cette épreuve tient à ce que le dosage du plomb urinaire est beaucoup plus facile à effectuer que son dosage dans le sang et les organes (**Mondoly et Poncelet, 2008**).

➤ **Traitement :**

Le traitement est très difficile si les circonstances ne sont pas connues. La conduite à tenir dépend des conditions d'exposition (aiguë ou chronique), et des symptômes observés. Il faut avant tout écarter la source de plomb. Le vétérinaire peut mettre en place un traitement pour accélérer l'élimination du plomb et corriger les symptômes, mais le métal se stocke dans le foie et le rein, et il est difficile de l'éliminer totalement (**Garnier, 2005**).

L'administration, lors d'intoxication par le plomb, d'agents chélateurs de ce métal lourd ne donne pas toujours satisfaction en raison de la toxicité de ces agents. Parmi eux, c'est l'EDTA qui doit être préféré. Cependant l'EDTA ne pénètre pas dans les cellules (globules rouges, hépatocytes, cellules nerveuses). Les possibilités de détoxification sont donc limitées et ceci, d'autant plus que l'élimination de l'association Pb / EDTA se fait principalement par voie urinaire. L'administration par voie parentérale de thiamine protège le système nerveux central au niveau cellulaire en empêchant l'entrée du plomb (**Picot, 2003**).

III.4.2.5. Toxicité du plomb chez la brebis gestantes et en post-partum :

L'interaction du plomb à forte dose avec la reproduction a été rapportée il y'a plus d'un siècle, une forte exposition au plomb est associée à un risque d'infertilité, d'avortements spontanés ou de malformation (**Chanel *et al.*, 1999**).

Pendant la gestation, le plomb maternel semble être transféré dans certaine mesure, au fœtus. Il a été montré que le plomb peut traverser la barrière placentaire et s'accumule dans la plupart des organes fœtaux, incluant le foie, les reins, le cerveau, l'intestin et surtout les os (**Missoun, 2012**). Il affecte le développement embryonnaire induisant embryo et foetolétalité avec un retard de croissance fœtale et postnatale (**Chanel *et al.*, 1999**).

En début de gestation, le plomb provoque, exencéphalies et spina bifida, et Des effets sur le squelette ont été observés, après exposition aux 8ème ou 9ème jours de gestation. En fin de gestation, l'injection de plomb produit des hémorragies cérébrales et une hydrocéphalie (**Chanel *et al.*, 1999**).

Des manifestations postnatales de ces lésions (effet sur le développement physique, sur la capacité à apprendre et sur le comportement neurologique) ont été montrées aussi.

Le cerveau du fœtus est particulièrement sensible en raison d'une plus grande perméabilité de la barrière méningée. Le plomb y exerce des effets (**Campo, 2020**) :

- **morphologiques** : il diminue les connections intercellulaires, d'où une modification des circuits neuronaux, et il induit une différenciation précoce des cellules Gliales, gênant la migration des cellules nerveuses pendant la structuration du cerveau ;

- **pharmacologiques** : il diminue la libération de neurotransmetteurs (acétylcholine, noradrénaline, acide gamma-aminobutyrique et dopamine), probablement par interférence avec le calcium et le zinc au niveau de la synapse.

Des quantités significatives de plomb sont transmises par le lait maternel aux petits **(Campo, 2020)**.

Chez la brebis en lactation, les teneurs en plomb dans le lait sont élevées. Le cadmium semble augmenter l'excrétion du plomb par le lait **(Mehennaoui, 1995)**.

L'ingestion par une brebis d'une dose quotidienne de 2.3 mg/kg/j donne une concentration en plomb dans le lait de l'ordre 135 ± 56 ug/l. Cette concentration dépasse largement la LMR proposée par le centre de recherche pour l'étude et l'observation des conditions de vie. Le lait doit être retiré de la consommation **(Boumehres, 2010)**.

III.4.3. Cuivre :

III.4.3.1. Définitions:

C'est sur l'île de Chypre, il y a environ 6000 ans, que le premier gisement de cuivre à été découvert. Son nom vient donc du latin *cyprium* qui dérive lui-même de Chypre **(Lucie, 2014)**.

Donc il est l'un des métaux les plus anciennement connus car il existe à l'état natif **(Bur, 2008)**. Il se présente sous forme de sels contenant 30 à 90% de cuivre, eux-mêmes mélangés aux stériles et quelquefois à d'autres métaux, dont certains peuvent être plus rares que le cuivre, comme l'or et l'argent **(Magloire, 2015)**.

Le cuivre est un métal rougeâtre très ductile et malléable, en plus d'être un excellent conducteur d'électricité, il possède aussi une bonne résistance aux intempéries et de bonnes caractéristiques mécaniques **(Magloire, 2015)**. Il est principalement utilisé (seul ou sous forme d'alliage) dans la confection de feuilles métalliques, de câbles électriques ou de tuyaux (très largement utilisé pour les conduites d'eau) **(Bur, 2008)**.

Le cuivre est largement distribué dans la nature et c'est un élément essentiel à la vie (**Nzengue, 2008**). Il est un nutriment essentiel dont l'homéostasie est finement régulée. De multiples enzymes impliquées dans la synthèse de neurotransmetteurs, dans la formation du tissu conjonctif ou dans la chaîne respiratoire, l'utilisent comme cofacteur (**Trocello et al., 2010**).

III.4.3.2. Les propriétés physico-chimique :

Le cuivre est un métal du numéro atomique de 29 et une masse atomique de 63.54g/mol et une masse volumique de 8.94 g/cm³.le cuivre peut prendre trois états d'oxydation 0,+1, +2 ; le CU(+II) est la forme oxydée la plus stables et la plus abondante dans l'environnement (**Norberg et al., 2014**)

A très faible dose, le cuivre est un élément essentiel chez l'homme et l'animal, impliqué dans de nombreuses voies métabolique, notamment pour la formation d'hémoglobine et la maturation des polynucléaires neutrophiles. De plus, il est un co-facteur spécifique de nombreuses enzymes et métalloprotéines de structures (**OMS, 1998**).

Le cuivre étant le métal usuel conduisant le mieux la chaleur, cette propriété est mise à profit pour chauffer ou refroidir rapidement un liquide ou un gaz : chauffe-eau ou chaudières murales, radiateurs de véhicules, condenseurs et réchauffeurs des centrales électriques, thermiques, nucléaires (**Ingrid, 2004**).

On sait maintenant que le cuivre est nécessaire à la vie : l'homme et les animaux ont besoin d'absorber quotidiennement quelques milligrammes de cuivre pour assurer la formation de l'hémoglobine du sang. Il n'existe pas de maladie professionnelle dans l'industrie du cuivre. Le cuivre a des propriétés bactéricides reconnues. Il détruit les micro-organismes et les bactéries et assainit les canalisations qui sont utilisées dans le monde entier pour la distribution de l'eau (**Ingrid, 2004**).

III.4.3.3. Le rôle du cuivre :

Le cuivre intervient dans de nombreuses fonctions physiologiques : croissance du fœtus et du nouveau-né, synthèse de l'hémoglobine (**Marcato, 2007**). Il joue notamment un rôle important dans la reproduction, le développement osseux, le développement des tissus

conjunctifs et la pigmentation des tissus de connexion en particulier dans le système cardiovasculaire (**Kuypers, 2003**)

Le cuivre stimule les défenses naturelles de l'organisme. C'est un agent anti infectieux puissant et il possède également des propriétés anti-inflammatoires. Il participe à la synthèse de différents tissus, notamment le cartilage. Il joue aussi un rôle dans la minéralisation osseuse. Il intervient dans le métabolisme du fer. Enfin, c'est un antioxydant, permettant de lutter contre les radicaux libres (**Sperte, 2016**).

De façon générale, in vivo, le cuivre est essentiellement lié à des cuproprotéines lui permettant d'exprimer ses fonctions physiologiques dont la principale est sans doute la protection contre le stress oxydant. La principale enzyme impliquée à ce niveau est la superoxyde dismutase (SOD) qui permet de catalyser la dismutation de l'ion superoxyde en peroxyde d'hydrogène ; ce dernier doit être ensuite détoxifié en eau par d'autres enzymes, dont la céruloplasmine, qui seraient également régulées par le cuivre (**Marcato, 2007**).

III.4.3.4. L'intoxication par le cuivre :

Le cuivre est un élément essentiel pour les processus vitaux, intervenant comme cofacteur de nombreuses cuproenzymes mais il est extrêmement toxique en excès, l'intoxication aiguë ou chronique par le cuivre est observée dans un grand nombre de régions du monde. Les moutons sont les plus atteints bien que d'autres espèces soient également sensibles (**Mercer, 2001**).

La source importante de cette intoxication est la consommation de végétaux contaminés arbres fruitiers (ex : vignes, pommiers) ou pâturages traités ou d'autres produits à utilisation phytosanitaire à base de cuivre (ex : Bouillie bordelaise). Pâturages situés à proximité d'une industrie rejetant des déchets contenant du cuivre ou travaillant le cuivre (**susan et Aliello, 2002**).

Une autre source non négligeable d'intoxication par le cuivre chez les moutons est l'empoisonnement thérapeutique (ex : erreur de dosage de médicaments pour contrôler les helminthoses et les infections de pododermatoses chez les ruminants) (**Susan et Aiello, 2002**).

➤ **Symptômes :**

Dans l'intoxication chronique des ovins, le cuivre est stocké et accumulé dans le foie de l'animal, mais dès que les capacités de stockage de cet organe sont dépassées, les premiers signes cliniques d'intoxication apparaissent (**Brugère-Picoux, 2004**).

Aussi les signes cliniques apparaissent en 12 à 24 heures (**Mondoly et Poncelet, 2008**), peuvent se présenter lorsque le cuivre est libéré dans la circulation sanguine à la suite d'un stress ou d'un quelconque dommage au foie. Cette libération entraîne une crise hémolytique massive (**Gaston, 2015**).

Les animaux sont alors indolents, anorexiques et somnolents, leur température est augmentée et leurs urines sont rouges à cause de la forte destruction des hématies, ce qui conduit à une anémie fortement génératrice (**Brugère-Picoux, 2004**). Mais les symptômes les plus constants et les plus spécifiques de l'intoxication, Salivation, diarrhée aqueuse grise verte, parfois hémorragique. Convulsions puis paralysie. Pas d'ictère. Parfois. La mort survient en 2 à 48 heures (**Mondoly et Poncelet, 2008**).

➤ **Diagnostic**

Le diagnostic se fait principalement par les signes cliniques. Le tout est confirmé par des nécropsies, des biopsies hépatiques et des tests de fonction hépatique (**Gastion, 2015**), et la recherche au laboratoire qui est très significative en raison de l'augmentation de la concentration du cuivre sérique, accompagnée d'une augmentation de la concentration sérique des enzymes hépatiques, qui sont des indices qui permettent de détecter l'intoxication au cuivre avant que la crise hémolytique soit installée (**Mallem, 2007**).

En effet, l'enzyme GGT (Gamma-Glutamyl Transpeptidase), un indicateur de dommage au foie, peut être un bon moyen d'évaluer la gravité de la condition. En évaluant cet enzyme dans le sang des brebis, à intervalle régulier durant le rétablissement du taux de cuivre alimentaire, cela permet de vérifier si les brebis sont en bonne voie dans leur convalescence (**Gaston, 2015**).

L'intoxication chronique par le cuivre peut être confondue avec des maladies infectieuses telles que la leptospirose, piroplasmose avec des intoxications par des plantes

toxiques (navet, érable rouge...etc.) ou encore des substances chimiques (phénothiazine) (Mallem, 2007).

➤ **Traitement**

Il existe plusieurs avenues, mais la base repose sur un retour à un niveau normal de cuivre ainsi que la vérification du taux de molybdène et son ajustement à la hausse si possible. Augmenter le zinc peut également aider (Gaston, 2015).

Aussi la désintoxication de l'animal se fait à l'aide d'un chélateur, c'est-à-dire une substance qui forme un complexe soluble avec l'atome de cuivre qui est ensuite excrété dans les selles ou les urines (Mallem, 2007).

On rapporte aussi une certaine efficacité de traitement à la pénicillamine ou au sulfate de sodium, entre autres. L'approche thérapeutique dépend forcément du niveau d'intoxication: il n'existe aucune recette universelle. Il faut également éviter toute situation stressante durant la période de convalescence (Gaston, 2015).

Il y'a quatre alternatives à base d'ammonium de molybdate pour traiter les moutons intoxiqués :

- 100 mg d'ammonium de molybdate avec 1 g de sodium de sulfate per os/jour.
- 50-500 mg d'ammonium (ou sodium) de molybdate avec 0.3-1 mg de thiosulfate/jour pour trois semaines.
- 100 mg d'ammonium de molybdate/tête/jour et 1g de sodium de sulfate/tête/jour pendant 30 jours.
- 200 mg d'ammonium (ou sodium) de molybdate avec 500 mg de sodium de
- thiosulfate/jour per os durant trois semaines (Mallem, 2007).

III.4.4. Le zinc :

III.4.4.1. Définitions :

Le zinc (Zn) est un métal physiologique qui intervient dans les grandes voies métaboliques, soit comme cofacteur, soit comme constituant de la structure d'enzymes telles que la phosphatase alcaline, la glutamate déshydrogénase ou la superoxyde dismutase (Nzengue, 2008), il est de symbole Zn et de numéro atomique 30 moyennement réactif, qui se

combine avec l'oxygène et d'autres non-métaux (**Aranguren , 2008**), indispensable à la vie de tous les organismes vivants (**Mansouri , 2014**).

Le zinc est l'élément de trace le plus répandu dans l'organisme après le fer le plus quantitativement important dans notre organisme. Il est essentiel et agit comme cofacteur enzymatique dans de nombreux processus métaboliques de l'être humain (**Lucie, 2014**). On le trouve dans les produits de la mer, les viandes et le jaune d'œuf, La majorité est concentrée dans le squelette, la peau, les cheveux, la prostate et l'œil (**Mansouri , 2014**).

Il entre dans la composition de nombreuses enzymes et joue un rôle dans la synthèse des protéines, stimule les défenses immunitaires, d'où son rôle essentiel dans la croissance des enfants. Il est actif dans la digestion et le métabolisme des graisses, des protéines et des glucides (**Mansouri, 2014**).

Habituellement le zinc est rencontré en association avec le plomb, le cuivre, l'or et l'argent. Le zinc se présente sous forme de sphalérite (sulfure), smithsonite (carbonate), calamine (silicate), et franklinite (zinc, manganèse, oxyde de fer). (**Rolin et Quiot, 2006**).

III.4.4.2. Propriétés physico-chimique :

Le zinc est un métal blanc, légèrement bleuâtre et brillant, à texture hexagonale, et à cassure cristalline lamellaire. Il est cassant à la température ordinaire (**Salah, 2011**).

Ses principales caractéristiques sont les suivantes (**Bakri, 2012**):

- Numéro atomique : $Z=30$.
- Masse atomique : $M=65.38g$.
- Mode du réseau : Hexagonale.
- Paramètre de maille : $a=266.5pm$; $c= 494.7pm$.
- Température de fusion : $T_f =419.58^{\circ}C$.
- Température d'ébullition : $T_{ebu} =907^{\circ}C$.
- Densité : $d=7.14g/cm^3$

Voici quelques autres propriétés du zinc:

- Son rayon atomique est de 1.35 \AA .
- Son rayon ionique est de 0.83 \AA .

- Sa conductibilité thermique est : 113 w/mK (**Salah, 2011**).

Le zinc est le quatrième métal le plus utilisé dans le monde après le fer, l'aluminium et le cuivre s'oxyde à l'air humide et se recouvre d'une couche d'hydrocarbonate qui le protège. C'est ce qui explique sa résistance à la corrosion et son emploi pour la confection de toitures (**Ingrid, 2004**).

Le zinc est un métal bivalent, à caractère amphotère et réducteur, il se dissout dans les acides, avec dégagement d'hydrogène, et dans les bases fortes. Malheureusement Les acides minéraux attaquent presque tous le zinc. La vitesse de la réaction dépend de son degré de pureté, de la nature des impuretés qu'il contient et de l'état de sa surface (**Salah, 2011**).

Le zinc est insoluble à la plupart des substances organiques, telles que les hydrocarbures, les éthers, les cires, les goudrons, les huiles lourdes, l'essence de térébenthine, le tétrachlorure de carbone, le trichloréthylène, l'alcool pur à condition que ces produits soient exempts d'acidité et d'humidité (**Salah, 2011**).

L'organisme renferme presque autant de zinc que de fer, localisé dans les cellules. Les yeux, en particulier, en contiennent une très grande quantité. Il intervient dans le métabolisme protidique et joue un rôle dans le fonctionnement de certaines enzymes. Il forme facilement des complexes, par exemple avec l'insuline (**Ingrid, 2004**).

III.4.4.3. Le rôle du zinc :

Entre 3 et 10% des protéines synthétisées par le génome des mammifères ont besoin de zinc pour leur structure ou l'expression de leurs fonctions (**Schlegel, 2010**).

Le zinc joue un rôle central dans la croissance, le développement et la prolifération cellulaire, car la réplication et la transcription de l'ADN nécessitent l'activité des enzymes polymérase et transcriptase qui dépend du zinc (**Schlegel, 2010**).

Le zinc est impliqué dans plusieurs réactions enzymatiques associées au métabolisme des glucides, à la synthèse des protéines et au métabolisme des acides nucléiques (**Mouiche Mouliom, 2007**).

a. Le zinc et l'immunité

Le Zn joue également un rôle important sur les fonctions immunitaires. Il est vraisemblable que les réponses des cellules immunitaires soient régulées par l'homéostasie intracellulaire du Zn. De nombreuses maladies chroniques (cirrhoses, insuffisance rénale, cancers, arthrite auto-immune) mènent à une déficience en Zn. Ces pathologies sont associées à une augmentation des infections. Ceci suggère, par conséquent, un rôle du Zn dans l'homéostasie des cellules immunitaires. **(Claeyssen, 2009)**

Le Zn joue un rôle important dans la régulation de l'activité du thymus et dans l'expression des gènes des cellules T et dendritiques. Le Zn régule, également, l'activité des tyrosines phosphatases qui influencent l'expression des cytokines **(Claeyssen, 2009)**

b. Le zinc et la reproduction :

Le zinc est essentiel dans des cellules comme les gonades (ovaires, testicules). C'est pourquoi les fonctions reproductrices sont sérieusement affectées par une déficience en zinc. La spermatogenèse, le développement des organes sexuels primaires et secondaires du mâle et toutes les phases du processus de reproduction de la femelle, de l'œstrus jusqu'à la gestation et la lactation peuvent être affectées. Une déficience en zinc peut également modifier la synthèse des prostaglandines et donc affecter la phase lutéale **(Mouiche Mouliom, 2007)**.

Chapitre 04

Analyse des articles

En Algérie, l'élevage ovin compte parmi les activités agricoles les plus traditionnelles et occupe une place très importante dans le domaine de la production animale, et constitue le premier fournisseur de viande rouge du pays (**Bencherif, 2011**).

La faible production des troupeaux nationaux est attribuée à une mauvaise conduite de La reproduction et de l'alimentation des troupeaux qui est souvent de type extensif (**Bencherif, 2011**).

Il existe de nombreuses études sur les effets des différentes phases du cycle de reproduction sur les paramètres biochimiques chez les espèces animales domestiques. Chez les ovins et les caprins, ils ont été réalisés, entre autres, en relation avec le cycle œstral, la gestation et la lactation (**Piccione et al., 2009**).

De ce fait, nous nous sommes intéressés d'analyser les valeurs usuelles de certains paramètres biochimiques (oligoéléments et protéines) et hormonaux (progestérone et prolactine) pendant la gestation et durant la période du post- partum et lactation et d'étudier l'influence du stade physiologique chez la brebis.

Le but de ce travail est de réaliser, puis d'exploiter, une étude rétrospective relative aux changements hormonaux et biochimiques chez la brebis gestante et en post- partum basée sur des études déjà publiées par des chercheurs dans le domaine.

Notre travail a été réalisé à base de résultats publiés, sous le titre en question en Algérie ou à l'échelle internationale.

IV.1. Protéine de gestation (PAGs) :

Une étude a été réalisée par **Benyounes et al., 2006**, sur 25 brebis de race Ouled Djellal, d'âge compris entre 2,5 et 4 ans. Les femelles ont eu un intervalle entre l'agnelage et la lutte supérieur ou égal à 90 jours. Les brebis ont été isolées des mâles pendant au moins 60 jours avant la lutte. Un prélèvement hebdomadaire a été réalisé après synchronisation des chaleurs et monte naturelle. Les concentrations de PAGs ont été déterminées par dosage radio immunologique.

Parmi les 25 brebis luttées, 18 sont devenues gravides dès le premier cycle et sont arrivées au terme de la gravidité après une durée moyenne de $150,6 \pm 2,8$ jours. Deux femelles n'ont pas été fécondées et cinq autres ont eu leur profil décrit individuellement du fait que deux d'entre elles ont eu des mortalités embryonnaires, deux autres ont connu des avortements et la dernière a eu une mortalité embryonnaire suivie d'une fécondation après un accouplement non programmé.

Chez deux femelles non fécondées, les concentrations en PAGs ont été indétectables sont restées au-dessous de 1,0 ng/ml, valeur considérée comme seuil pour établir un diagnostic de gravidité.

Les profils plasmatiques de PAGs au cours de la gravidité des deux premières semaines post-partum chez 18 brebis de race Ouled Djellal sont illustrés dans la **figure 08**.

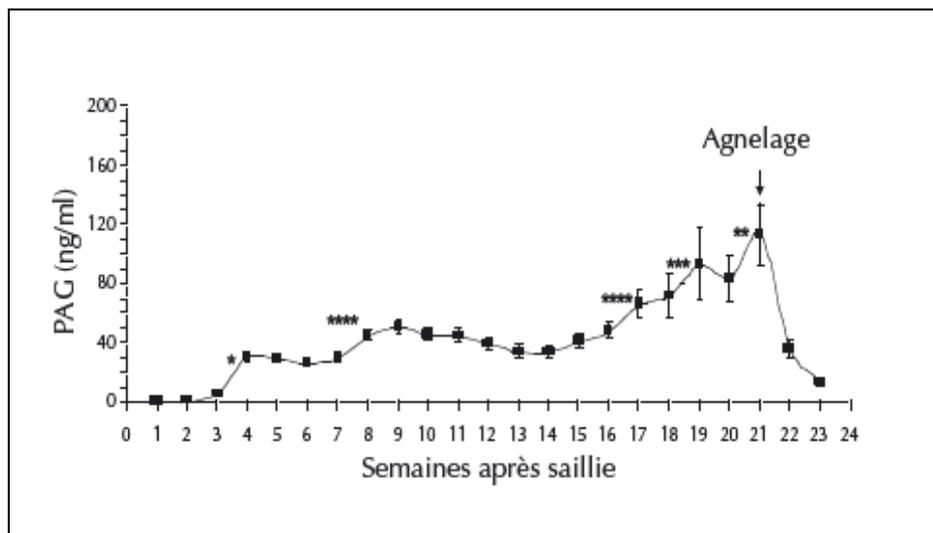


Figure 08 : profils plasmatiques (moyenne \pm ES) -de la protéine associée à la gestation (PAG) chez la brebis Ouled Djellal (n = 18) durant la gravidité et la période post-partum.

D'après **Benyounes *et al.*, 2006**, les concentrations en PAGs chez les brebis ayant eu des gestations multiples ont été légèrement supérieures à celles observées chez les femelles ayant eu des gestations simples. Cependant, la comparaison des concentrations semaine par semaine n'a révélé aucune différence significative tout au long de la gravidité.

Les concentrations en PAGs ont été significativement influencées par le stade de la gravidité ($P < 0,0001$) et non pas par le nombre de fœtus.

Les augmentations significative des concentrations en PAGs qui ont observée dans les différentes semaines de gravidité (3^{ème}, 4^{ème}, 8^{ème}, entre 16^{ème} et 17^{ème} et entre la 18^{ème} et la 19^{ème} semaine) et ces concentrations atteindre le pic de sécrétion à la 20^{ème} semaine (**Figure 08**).

L'augmentation importante des concentrations durant ce dernier stade de la gravidité pourrait être attribuée à une forte migration des cellules binucléées du placenta pendant la fin de la gravidité, ou à une sécrétion accrue due à des transformations tissulaires précédant la mise bas.

Les concentrations en PAGs ont diminué graduellement entre la 9^{ème} et la 14^{ème} semaine puis une légère diminution des concentrations a été observée à la 20^{ème} semaine (**Figure 08**).

L'origine de cette décroissance n'est pas élucidée à l'heure actuelle bien que l'on puisse suspecter l'expression temporaire des différentes formes de PAGs moins bien reconnues dans les systèmes RIA utilisés.

Ainsi pour fournir une image complète de la dynamique de certains paramètres sanguins biochimiques chez les brebis au cours des différents stades de reproduction (gestation, post-partum et lactation) **Piccione et al., 2009**, ont réalisés une étude sur 10 brebis saines et exemptes de parasites logées dans une ferme, nourries deux fois par jour avec un mélange de céréales formulé selon leur état physiologique et productif (grossesse et lactation). Au cours de l'essai, tous les animaux ont été maintenus sous photopériode naturelle et température ambiante.

Les échantillons de sang, ont été prélevés de la veine jugulaire de chaque animal, le sérum stockés à -25°C jusqu'à analyse. Teneur en protéines totales sériques, albumine, urée, créatinine et lipides ont été déterminés à l'aide de kits commerciaux (**Benyounes et al., 2006**).

D'après **Piccione et al., 2009**, les protéines totales sériques ont montré une augmentation significative pendant toutes les périodes de lactation (début, milieu et fin) par rapport à la grossesse et aux périodes post-partum.

Les concentrations de protéines sériques maternelles pendant la gestation diminuent en raison d'une croissance fœtale accrue, et en particulier à cause de l'utilisation d'acides aminés de la circulation maternelle pour la synthèse des protéines dans les muscles fœtaux.

IV.2. Progestérone :

Différentes approches sont utilisables pour poser ou confirmer le diagnostic de gestation chez la brebis. Parmi les paramètres hormonaux importants à considérer pour juger de ces techniques, le dosage de la progestérone garde la faveur. Car il permet un diagnostic dès 17 jours de gestation si on connaît la date de saillie ou d'insémination. Et surtout utilisé pour détecter les brebis non gravides (**El Amiri et al., 2003**).

Selon **El Amiri et al., 2003**, deux types de dosages sont actuellement utilisés : le dosage RIA et le dosage EIA sur des prélèvements de sang, de lait entier ou écrémé et encore dans la crème du lait. Les échantillons de sang doivent être centrifugés rapidement après le prélèvement ou prélevés en tubes contenant de l'azide de sodium (5 mg/ml sang) car, *in vitro*, la progestérone se métabolise rapidement au contact des globules rouges. Les échantillons de lait doivent être préservés par l'addition de bichromate de potassium ou de chlorure mercurique. Les échantillons doivent être conservés à 4°C jusqu'à la réalisation du dosage.

À partir des données enregistrées chez 4752 femelles de race Préalpes du Sud, Ile de France pour le dosage RIA de la progestérone, l'exactitude du diagnostic de gestation est de 90,6 % (n=3223) et celle du diagnostic de non-gestation est de 99,2 % (n=1529). Un dosage EIA du prégnandiol-3-glucuronide (IPDG), un métabolite de la progestérone présent dans les matières fécales a été également utilisé pour suivre la gestation de façon non invasive chez des animaux en liberté dans un parc, dans un désert ou en montagne. Chez la brebis Bighorn, cette technique a permis d'obtenir une sensibilité et une spécificité de 100 % à partir du 60^{ème} jour de la gestation (**El Amiri et al., 2003**).

La figure ci-dessous illustre un profil théorique de concentration plasmatique de progestérone au cours du cycle sexuel et de la gestation (**El Amiri et al., 2003**).

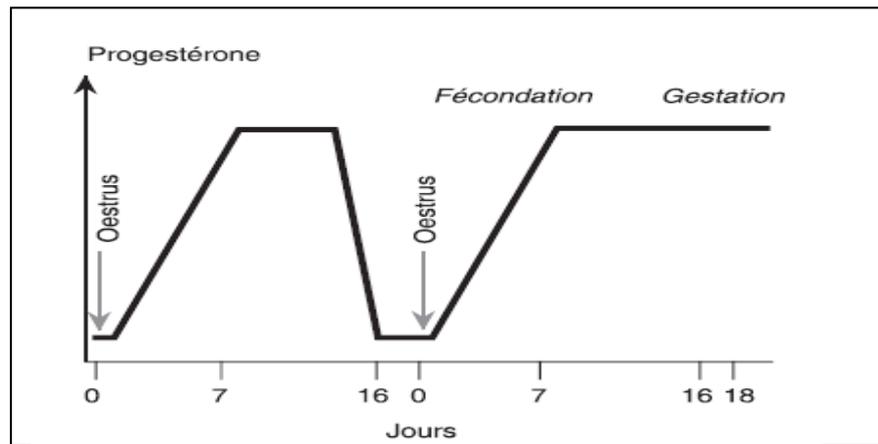


Figure 09 : évolution théorique de la concentration de progestérone plasmatique périphérique au cours d'un cycle sexuel puis de la gestation.

Minimale pendant l'œstrus (0,2 à 0,3ng/ml), la concentration s'élève progressivement à partir du 3^{ème} – 4^{ème} jours du cycle, pour atteindre un maximum (environ 2ng/ml) entre le 7^{ème} et 10^{ème} jour. Cette concentration reste stable jusqu'aux 14^{ème}-15^{ème} jours, pour chuter ensuite brutalement suite à la lutéolyse du corps jaune induite par la prostaglandine F2 α (**Figure 09**).

En cas de fécondation, le corps jaune se maintient, et la concentration plasmatique de progestérone égale voire dépasse celle observée en phase lutéale (**El Amiri et al., 2003**).

Le dosage de la progestérone peut fournir des informations tout au long de la gestation car la concentration augmente régulièrement au cours du temps (**Figure 10**), (**El Amiri et al., 2003**).

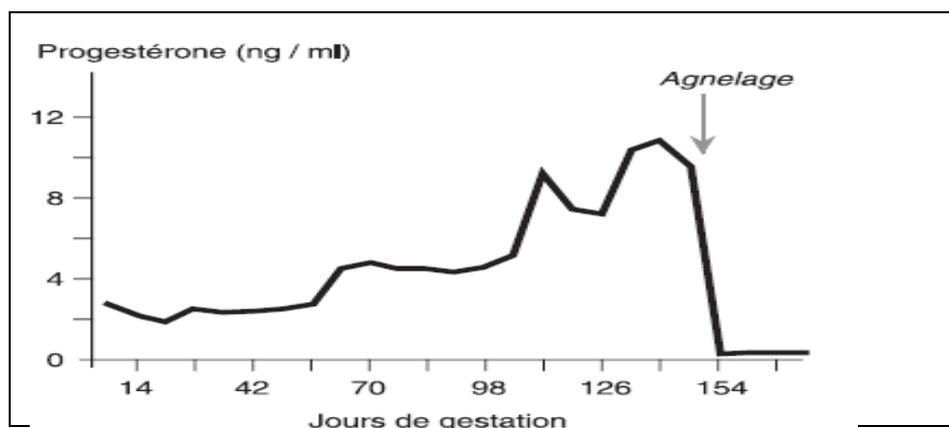


Figure10 : évolution de la concentration de progestérone plasmatique périphérique au cours de la gestation et jusqu'à l'agnelage chez la brebis Mérinos.

Deux semaines avant la mise bas, la progestéronémie baisse progressivement puis chute brusquement au moment de l'agnelage pour atteindre des valeurs basales de 0,3 ng/ml (El Amiri *et al.*, 2003).

Une concentration élevée de progestérone chez une brebis non gravide peut résulter d'une anomalie de la durée du cycle (cycle court ou cycle long), de la présence d'un kyste lutéal, d'infections du tractus génital ou encore de l'occurrence de mortalités embryonnaires (El Amiri *et al.*, 2003).

On peut conclure que le dosage de la progestérone est efficace pour le diagnostic de non gestation et qu'il permet surtout de remettre sans retard à la reproduction des animaux diagnostiqués non gravides (El Amiri *et al.*, 2003).

D'après Benyounes *et al.*, 2006, les profils plasmatiques de progestérone au cours de la gravidité et des deux premières semaines post-partum chez 18 brebis de race Ouled Djellal sont illustrés dans la **figure 11**.

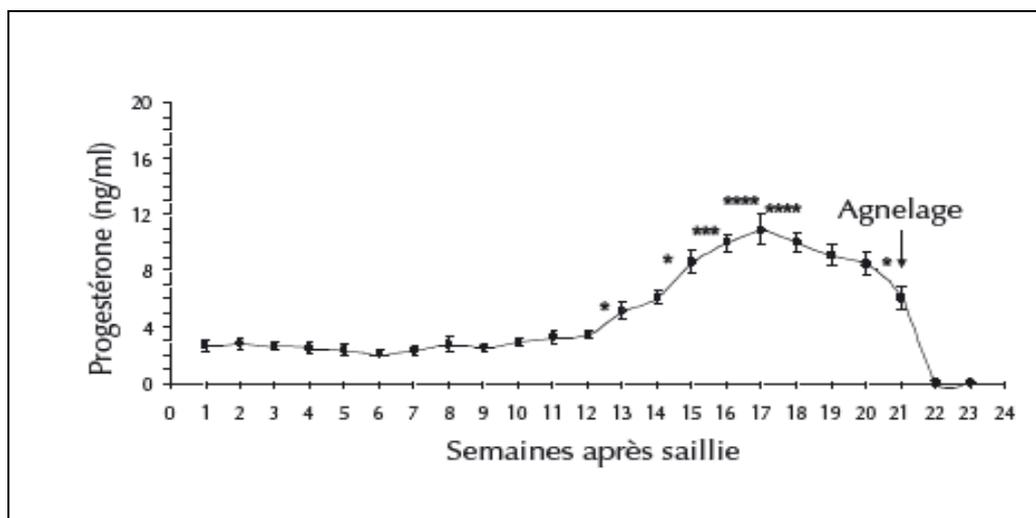


Figure 11 : profils plasmatiques (moyenne \pm ES) de la progestérone dans la gestation (PAG) chez la brebis Ouled Djellal ($n = 18$) durant la gravidité et la période post-partum. * $P < 0,0001$; ** $P < 0,005$; *** $P < 0,01$; **** $P < 0,05$.

Le changement en concentrations de progestérone a été moins marqué pendant les cinq premières semaines.

Les concentrations ont augmenté graduellement pendant la gravidité, atteignant le niveau maximal à la 17^{ème} semaine après saillie ($10,9 \pm 1,1\text{ng/ml}$). Ensuite, les concentrations ont décliné graduellement, avec un déclin très significatif ($P < 0,0001$) entre la 20^{ème} ($8,5 \pm 0,8\text{ng/ml}$) et les 21^{ème} semaines ($5,2 \pm 0,9\text{ng/ml}$). Après l'agnelage, les concentrations en progestérone ont atteint leurs niveaux basaux dès la 1^{ère} semaine après le part ($0,1 \pm 0,2\text{ng/ml}$).

Chez les brebis ayant eu des gestations multiples il a été observé des concentrations plus élevées en progestérone entre la 13^{ème} et la 19^{ème} semaine après saillie.

Chez les brebis ayant eu des gestations simples, les concentrations en progestérone ont augmenté de la (13^{ème} semaine) à (17^{ème} semaine).

Chez les femelles gravides, les concentrations plasmatiques en progestérone sont restées élevées à partir de la 3^{ème} semaine après la fécondation, dépassant les seuils discriminatoires de 1ng/ml pour la progestérone. Chez deux femelles seulement, les concentrations en progestérone ont été en dessous des seuils établis pour le diagnostic de gravidité.

En parallèle, la sécrétion de progestérone est nécessaire pour assurer un environnement utérin favorable à la survie de l'embryon. Pendant les cinq premières semaines de la gravidité. Les concentrations en progestérone sont restées faibles, pouvant ainsi suggérer une synthèse insuffisante de progestérone comme étant à l'origine de la mortalité embryonnaire (**Benyounes *et al.*, 2006**).

L'augmentation progressive de la progestérone à partir de la 11-12^{ème} semaine de gravidité jusqu'à l'atteinte de son pic à la 17^{ème} semaine est fort probablement due à l'apparition de la production de cette hormone par le placenta, en plus de son origine ovarienne (**Benyounes *et al.*, 2006**).

Le décalage des concentrations en progestérone à partir de 17^{ème} semaines ils permettent de différencier plus précocement des échecs de fécondation, suite à l'insémination artificielle ou à la monte naturelle, de ceux dus à des mortalités embryonnaires (**Benyounes *et al.*, 2006**).

IV.3. Prolactine :

La prolactine est l'hormone lactogène chez toutes les espèces étudiées. Sa sécrétion est stimulée par la TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone) et inhibée par la dopamine d'origine hypothalamique (**Ollivier-Bousquet, 1993**).

Selon **Molik *et al.*, 2007**, soixante brebis laines longues polonaises, en tant que race présentant une saisonnalité de la reproduction, ont fait l'objet d'une enquête. Les animaux étaient âgés de 4 à 5 ans et pesait 60 ± 5 kg. Les brebis ont été réparties au hasard en trois groupes, avec 20 femelles par groupe.

Tout au long de l'expérience, les brebis ont été nourries selon leur état physiologique. De la préparation pour accouchement à la fin du 4^{ème} mois de gestation, basées sur les pâturages fourragers, l'ensilage et foin. Du 5^{ème} mois de grossesse à la période sèche les brebis ont reçu 1,5 kg de concentré granulé et supplément de foin pour la normalisation. Tous les animaux avaient un accès gratuit à l'eau et aux minéraux à lécher.

Les agneaux sont restés avec leurs mères jusqu'à l'âge de 56 jours, après quoi ils ont été sevrés et les brebis ont été utilisées pour traite.

Pendant la période d'utilisation du lait, les brebis étaient traitées deux fois par jours les rendements ont été enregistrés individuellement à des intervalles de 10 jours.

Les concentrations de prolactine dans le plasma sanguin ont été mesurées par radio immuno-essai techniques. La concentration plasmatique de prolactine était dosée par (RIA) double méthode d'anticorps, utilisant la prolactine anti-bovine et anti- antisérums de lapin-gammaglobuline.

Aucune différence significative dans la production de lait n'a été trouvée chez les brebis pendant les 28 premiers jours de lactation.

Les résultats de la durée totale de lactation et des jours de traite montrent de manière concluante que la période de lactation du groupe I était significativement plus long que dans les groupes II et III.

La durée totale de lactation du groupe I était donc 30 jours de plus que celui de Groupe II, et 17 jours de plus par rapport au Groupe III.

Différences au même niveau de signification également s'est produite pour la durée totale de lactation des moutons de Groupes II et III. Similaire, les différences entre les groupes ont été trouvées pour les jours de traite.

Les résultats ont clairement montré que pendant la période de traite à la machine (du sevrage à 56 jours au période), le niveau de production de lait dans le groupe I était presque le double de celui noté dans le groupe II. Ainsi, le rendement laitier le plus élevé a été obtenu à partir de mouton pendant la période où les jours s'allongeaient, c'est-à-dire de mars à mai, qui s'accompagnait d'une augmentation de la prolactine sécrétion.

Les Modifications des paramètres de lactation observées chez les brebis étaient liées à des changements de concentration de prolactine (**Figure 12**).

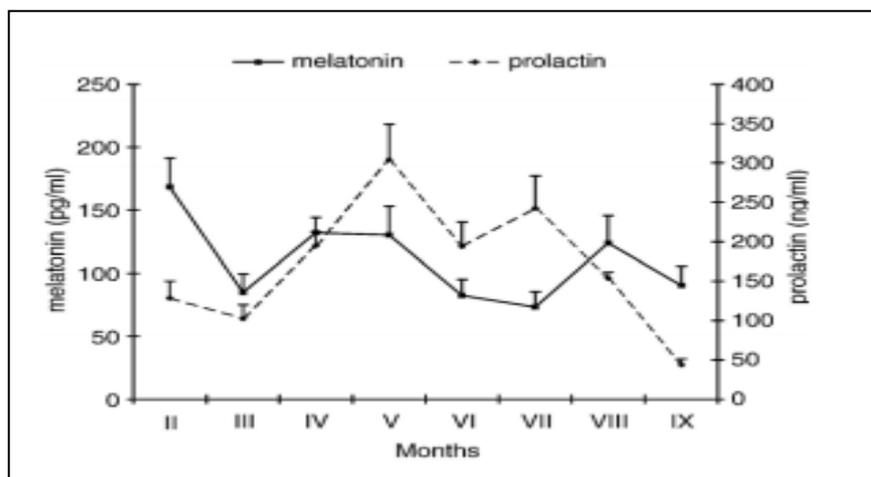


Figure 12 : Concentrations plasmatiques moyennes (\pm SEM) de mélatonine et de prolactine chez les moutons Polonais Longwool agnelés en janvier (Groupe I).

Dans le groupe I, pendant la période d'allaitement des agneaux, le taux de prolactine augmenté. La plus forte concentration a été trouvée en mai, juillet, et les différences étaient significatives inclinasion en comparaison avec les concentrations notées lors des autres prélèvements. Alors que la lactation se poursuivait et la photopériode s'est raccourcie, le taux de prolactine a diminué à la valeur la plus basse en Septembre.

Dans le groupe II, le taux de prolactine a culminé en juillet lorsque les moutons sont entrés dans le procès. Comme la photopériode diminuée, la concentration de prolactine est descendue, atteignant en septembre. Une nouvelle baisse du taux de prolactine a été observée au cours des deux derniers mois de l'expérience, en Octobre et novembre.

Dans le groupe III, le niveau de prolactine le plus élevé a été trouvé en Juillet lorsque le mouton est entré dans le procès. Des valeurs nettement inférieures ont été notées en août et septembre, respectivement. Bien que ce groupe soit muni de 16 h de lumière, la concentration de prolactine a encore diminué en octobre et en novembre.

La présente étude a montré que le moment de l'agnelage et la durée de la photopériode connexe pourrait affecter de manière significative la production de lait des moutons qui ont une saison claire d'activité sexuelle.

Les moutons de tous les groupes ont produit des quantités similaires de lait pendant les 28 premiers jours de lactation, comme estimé baser sur les gains de poids des agneaux. Cela confirme que la production de lait pendant cette période n'est pas associée à la saison de l'agnelage.

Une autre augmentation saisonnière de la sécrétion de prolactine s'est produite lorsque les jours sont devenus plus longs, et une diminution lorsque le les jours raccourcissaient. Les changements des paramètres de lactation observés chez les moutons étaient fortement liés aux changements de concentration de prolactine.

De plus **Molik *et al.*, 2007**, ont trouvées des relations entre photopériode et la production laitière qui peut être en grande partie liée à un rythme annuel de sécrétion de prolactine.

Ainsi d'après **Misztal *et al.*, 2010**, Douze brebis matures (âgées de 3 à 4 ans) ont été accouplées naturellement en Septembre et agnelé en février suivant. Ils étaient maintenus à l'intérieur dans des enclos individuels sous un éclairage naturel. Les animaux ont été nourris deux fois par jour avec un régime formulé avec de l'eau disponible *ad libitum*.

L'expérience a été réalisée au cours de la cinquième semaine de lactation, entre les jours 28 et 32 après la parturition, lorsque des pics de prolactine ont été observées pendant la tétée les brebis ont été réparties au hasard en deux groupes et infusées avec naloxone (*n* 6) ou naloxonazine (*n* 6).

Trois à quatre jours avant ou après le traitement médicamenteux, les brebis sélectionnées (*n* 6) étaient infusé avec RL comme contrôle.

Au cours de l'expérience, les moutons allaités ont été gardés avec leurs agneaux dans des cages confortables où ils pourraient s'allonger. Les agneaux avaient restreint l'accès à la mamelle de la mère de 9h00 à 12h30, mais est restée contact tactile devant la mère. Passé ce délai, les agneaux étaient autorisés à téter le lait maternel et l'allaitement a été surveillé à la fin de l'expérience.

Des échantillons de sang ont également été prélevés (4 ml) par échantillons des brebis de 10 h 00 à 15 h 00 à intervalles de 10 min sur un cathéter inséré dans la veine jugulaire un jour avant l'expérience.

Après centrifugation dans des tubes héparinisés, le plasma a été conservé à -20°C jusqu'à ce que la prolactine soit dosée.

La concentration de prolactine dans le plasma a été dosée par la méthode de dosage radio-immunologique à double anticorps.

Chez les ovins témoins ($n = 6$), la concentration de prolactine pendant la période de non-allaitement était augmentée de manière significative.

Chez les moutons perfusés de naloxone ($n = 6$) ou de naloxonazine ($n = 6$), pendant la période d'allaitement, les concentrations plasmatiques de prolactine étaient à un niveau similaire.

Pendant la période de non-allaitement par rapport à la période d'allaitement ces concentrations étaient significatives inférieure à la concomitance concentrations notées dans le contrôle.

La libération de prolactine chez ces animaux est illustrée dans la **figure 13**. Dans quelques brebis, qui ont été infusés pour la première fois, en particulier comme témoin, le taux de prolactine a été amélioré en raison de la manipulation précédant la perfusion.

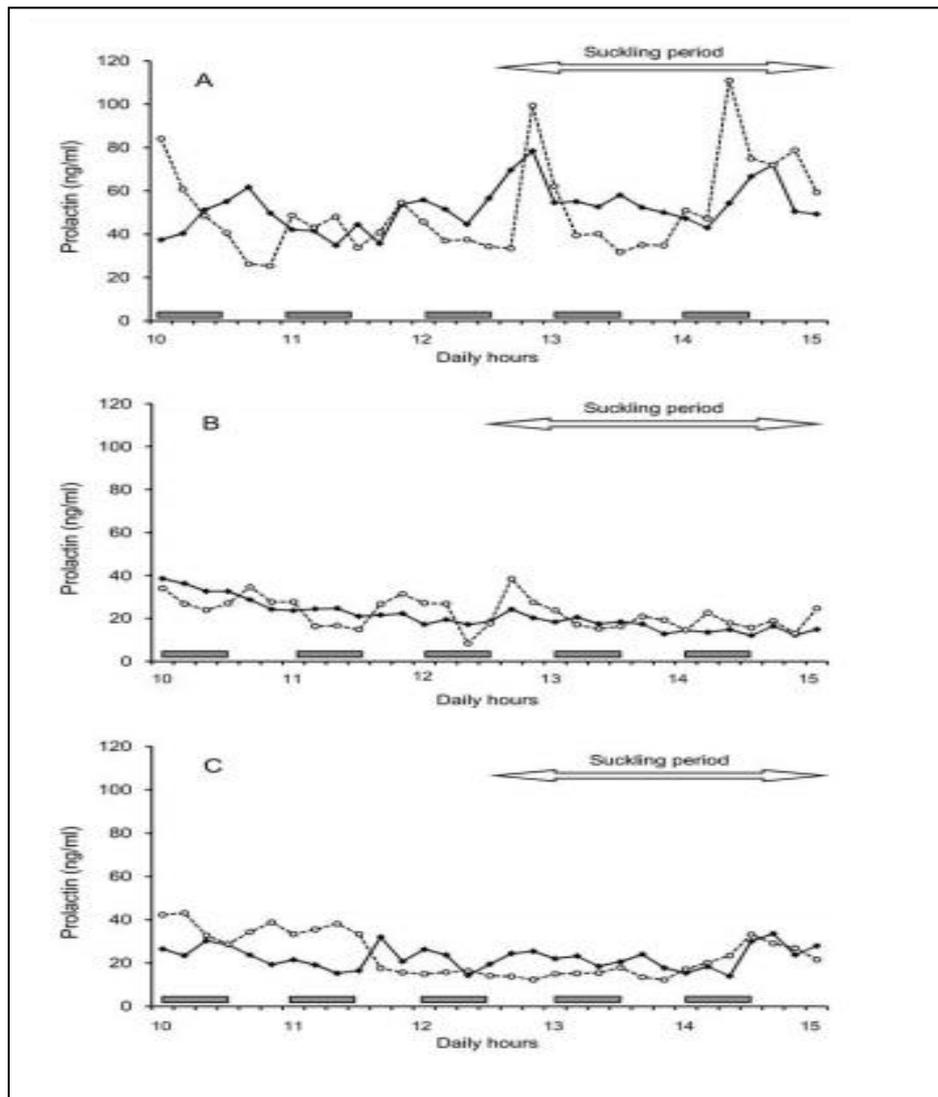


Figure 13 : Modèles représentatifs de sécrétion de prolactine chez deux brebis allaitantes témoins (A), naloxone- (B) et naloxonazine- (C). Les périodes d'infusion sont indiquées par des barres grises et la période d'allaitement par une flèche blanche.

La composition dérivée de dopamine (DA) livre, salsolinol, agissant dans l'hypothalamus médio basal participe à la libération de prolactine induite par la succion (**Misztal et al., 2010**).

Des données convaincantes selon lesquelles les Peptides opioïdes endogènes (EOP) contribuent à l'élévation du taux de prolactine, essentiel pour le stade physiologique (**Misztal et al., 2010**).

La concentration plasmatique élevée de prolactine, sans son évanescent pendant la période d'allaitement. Cela suggère que l'action stimulante de l'EOP sur la libération de prolactine pendant la

lactation est méditée par la stimulation de la transformation DA au salsolinol et / ou à la libération de salsolinol (Misztal *et al.*, 2010).

Ainsi, l'un des moyens de promouvoir une augmentation de la prolactine sécrétion chez les femmes qui allaitent par EOP pourrait être la stimulation des neurones dopaminergiques hypothalamiques pour pro- du salsolinol et / ou la stimulation de la libération de salsolinol pendant le stimulus de succion (Misztal *et al.*, 2010).

Selon Szczesna *et al.*, 2019, des expériences ont été effectuées sur brebis adulte 3 - 4 année (n = 25) de la longue polonaise - race de laine, dont le poids corporel était de $57,2 \pm 5,6$ kg (avant l'accouplement) et de $67,3 \pm 5,4$ kg (à 120 jours de gestation).

Tout au long de l'expérience, les moutons ont été maintenus à l'intérieur dans des conditions d'éclairage naturel. Ils ont été nourris deux fois par jour (à 07h00 et 16h00). Par la suite, les animaux ont été répartis au hasard en cinq groupes expérimentaux.

Des échantillons de sang (5 ml) ont été recueillis pendant 1 heure à 15 minutes d'intervalle, à partir de 09h:00. Les échantillons de sang ont été distribués dans des tubes contenant 150 μ l d'une solution d'héparine (10 000 UI / ml). Le plasma a été séparé par centrifugation (3 000 x g, 4 ° C, 10 min) et conservé à -20 ° C pour des mesures ultérieures des concentrations de PRL.

Les concentrations plasmatiques de PRL ont augmenté progressivement chez les ovins gravides (figure 14).

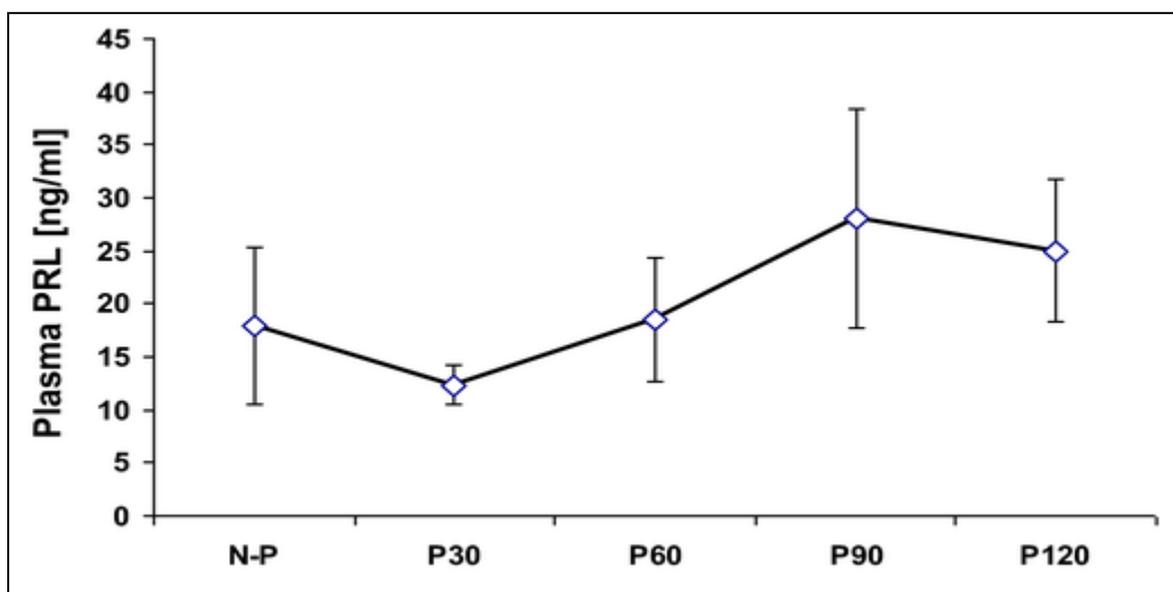


Figure14 :(Mean \pm SEM concentrations plasmatiques de prolactine) chez les brebis avant la gestation (non - enceintes, N - P) ou au jour de la grossesse (P) 30, 60, 90 ou 120.

Les concentrations plasmatiques ovins de PRL ont atteint des valeurs moyennes comprises entre 12,33 et 27,99ng / ml, avec une tendance à augmenter tout au long de la gestation.

En raison des grandes fluctuations des concentrations de PRL chez les animaux individuels, aucune différence significative n'a été observée entre les périodes étudiées de la grossesse ou chez les brebis gestantes par rapport aux brebis non gestantes.

La PRL manifeste de nombreux effets sur les organismes femelles, stimule le comportement maternel, supprime la fertilité, réduit le stress, la réactivité et les interactions modulent le système endocrinien, à son tour, permettant l'adaptation aux défis de la grossesse, l'accouchement et l'allaitement (**Szczesna et al., 2019**).

IV.4. Eléments en Trace Métalliques :

Les macroéléments et les éléments traces métalliques sont nécessaires au maintien d'un état métabolique normal et à la productivité des animaux. Un grand nombre de facteurs tels que l'espèce, la race, le sexe, l'âge, la couverture végétale, la malnutrition, la maladie, les variations saisonnières et physiologiques (grossesse et lactation), ainsi que des facteurs environnementaux et géographiques tels que le contenu en sol, eau, air et antagonistes.

Selon **Krajnicakova et al., 2003**, la concentration plasmatique des éléments minéraux est dépendante des mécanismes homéostatiques qui sont en relation étroite avec la régulation hormonale et le statut alimentaire. Ainsi selon **Meschy, 2010**, la composition sanguine en éléments minéraux majeurs est peu variable en raison de la puissante homéostasie qui intervient dans le tractus digestif (modification de l'efficacité de l'absorption), dans le tissu osseux (résorption/accrétion) et dans les reins (filtration glomérulaire/réabsorption tubulaire).

L'élimination des éléments traces métalliques dans le lait est un processus complexe qui nécessite des protéines porteuses. Par exemple, le plomb, le cadmium et le calcium est lié aux micelles de caséine dans la glande mammaire (**Mehennaoui et al., 1999**).

➤ **Cadmium :**

Parmi les principales causes d'exposition au cadmium l'alimentation d'où l'essentiel du cadmium ingéré provient de végétaux à feuillage vert, salades, choux, épinards et dans une moindre mesure des céréales (**Boumehres, 2010**).

D'après **Liu, (2003)** la concentration du cadmium dans le sang des ovins se situe dans l'intervalle ($0,02 \pm 0,01$ mg/l).

D'après **Mehennaoui *et al.*, 1999**, une étude a été réalisée sur trois brebis en lactation recevaient quotidiennement du cadmium sous forme de chlorure de cadmium à une dose de 2 mg / kg / jour via une supplémentation alimentaire granulée.

Des échantillons de sang (5 ml) ont été prélevés de la veine jugulaire dans des tubes héparinés sous vide garantis sans métaux lourds. Les échantillons ont été collectés chaque semaine le lundi matin 4 semaines avant l'administration de cadmium et 9 semaines chez les brebis pendant l'administration de cadmium.

Les niveaux de cadmium dans le sang, le lait entier, ont été mesurés par spectrophotométrie d'absorption atomique (AAS) au four graphite.

Les échantillons de sang et de lait entier ont été d'abord dilués à 1:10 pour le sang et 1: 5 pour le lait dans de l'eau désionisée à 0,1% de Triton-X et dosé directement par AAS. La décomposition de température était de 550 ° C pour le sang et de 600 ° C pour le lait.

Les concentrations du cadmium sanguin chez les brebis ont augmenté rapidement (moyenne des trois animaux). Ils ont atteint jusqu'à 2,5µg / L au jour 28, puis variait de 2,7 à 3,8µg / L pour les 6 dernières semaines.

Pour l'évolution du lait entier de brebis au cadmium, la concentration était similaire à celle du sang et variait de 1,9µg / L à 6,5µg / L. La concentration maximale était de 6,5µg / L au jour 49.

La valeur moyenne des concentrations sanguines de cadmium de tous les échantillons étaient légèrement inférieures à ceux du lait au cadmium.

Chez les brebis, la concentration moyenne du lait en cadmium a été incluse entre les limites de détection et de quantification (0,8µg / L).

Les niveaux moyens de cadmium sont plus élevés dans le lait entier de brebis (neuf échantillons).

Les niveaux de cadmium dans le lait entier de brebis étaient légèrement supérieurs par rapport au taux sanguins.

Mehennaoui *et al.*, 1999, ont constatés que l'excrétion d'oligo-éléments via le lait a été décrite comme très faible chez les brebis.

➤ **Le zinc :**

Le zinc est un élément trace métallique indispensable à la vie des êtres vivants, il est important pour la croissance, le développement de l'os, la cicatrisation, la reproduction et le maintien de la santé. A de forte concentration, il devient toxique pour les végétaux et les animaux est constitue un contaminant majeur pour les milieux terrestres (**Lafabrie *et al.*, 2007**).

La concentration sérique chez toutes les espèces de ruminants domestiques est normalement entre 7-12 ppm, mais à des niveaux plus élevés chez les ovins (**Seboussi *et al.*, 2004**).

Selon **Aliarabi *et al.*, 2019**, soixante-dix brebis Mehraban gestantes ont été répartis en deux groupes, le premier groupe, 35 brebis, 6 semaines avant la date prévue d'agnelage, ont reçu des bolus de verre contenant du Zn, Co et Se via un pistolet bolus, tandis que les animaux du deuxième groupe (témoin), n'a pas reçu de bolus.

Les concentrations de Zn ont été déterminées dans une flamme air-acétylène sur un spectrophotomètre d'absorption atomique.

Les résultats obtenus ont montré que la supplémentation maternelle en zinc, sous forme de bolus ruminal à libération lente la fin de la gestation a amélioré le statut minéral des brebis et de leurs agneaux jusqu'au sevrage et a conduit à une augmentation du poids corporel des agneaux à servage.

➤ **Le cuivre :**

Le cuivre est un élément trace métallique indispensable à la vie et un cofacteur de certaines enzymes intervenant dans l'hématopoïèse, le métabolisme oxydatif, la respiration cellulaire, la pigmentation, il joue donc une importance capital dans l'entretien des processus biologiques.

Une carence prolongée aboutit à des troubles divers. L'intoxication aiguë ou chronique par le cuivre est observée dans un grand nombre de régions du monde. Les ruminants sont les plus atteints bien que d'autres espèces soient également sensibles (**Susan et Aiello, 2002**).

Selon **Asimovic et al., 2013**, une étude a été réalisée pour étudier les niveaux de cuivre dans le sérum de mouton en fonction des stades physiologiques.

Des échantillons de sang de brebis ont été prélevés trois fois selon différents stades physiologiques (lactation, sécheresse et gestation).

Les taux sériques de cuivre ont été mesurés en utilisant la spectrométrie d'absorption atomique. Les niveaux moyens de cuivre dans le sérum des brebis étaient plus élevés pendant la lactation ($p < 0,001$) qu'aux stades secs et au début de la gestation.

Selon **David, 2020**, les brebis gestantes ont besoin d'environ 5 mg de cuivre (Cu) par jour, ce qui correspond à la quantité fournie lorsque le fourrage contient ≥ 5 ppm. Cependant, la quantité de cuivre dans l'alimentation nécessaire pour éviter une carence en cuivre est influencée par l'apport d'autres constituants alimentaires.

Étant donné que les moutons sont plus sensibles que les bovins à la toxicité du cuivre, il faut veiller à éviter une consommation excessive de cuivre. La toxicité peut être produite chez les agneaux nourris avec une alimentation contenant 10 à 20 ppm de cuivre (**David, 2020**).

Les moutons ont une plus grande difficulté à éliminer l'excès de cuivre que d'autres espèces d'animaux. S'il y a un excès de cuivre dans l'alimentation d'un mouton, il est stocké dans le foie. Il n'est alors éliminé que lentement. Avec le temps, l'excès de cuivre s'accumule. Lorsque l'animal est stressé, le cuivre est libéré d'un seul coup dans la circulation sanguine. C'est ce qu'on appelle l'empoisonnement chronique au cuivre et est plus courant que l'empoisonnement aigu au cuivre (**Hammonds, 2015**).

➤ **Plomb :**

Des recherches réalisées au cours de la dernière décennie ont montré que l'exposition au plomb peut entraîner des effets nocifs sérieux sur la santé, et peut même être mortelle à de fortes doses. Le plomb peut s'accumuler dans le corps, et son exposition, même à de très faibles doses, peut s'avérer dangereuse (**Bruger-Picoux, 2004**).

L'étude de **Pouliquen, 2004**, montre que l'empoisonnement par le plomb est fréquemment signalé chez les bovins par consommation de peinture, et chez les chevaux parqués sur des espaces contaminés par des déchets industriels, il y a peu de cas décrits en ce qui concerne les moutons. Il semble que ces animaux lèchent rarement les peintures ou leurs résidus.

Selon, **Antunović *et al.*, 2005**, des investigations biologiques sur 10 brebis de Merino-Landschaf ont été réalisées pendant 60 jours de lactation.

L'échantillonnage du lait a été effectué le 2^e ; 10^e ; 30^e et 60^e jour de lactation. Une technique électrothermique a été utilisée pour déterminer les concentrations de Pb dans les aliments et le lait.

Les brebis ont reçu une lécher du sel et de l'eau douce à *volonté*. Une moyenne de température annuelle de cette région est de 17,7 ° C pendant la saison estivale.

Les échantillons de lait ont été prélevés pendant le 2^e, 10^e, 30^e et 60^e jour de lactation. La traite a été effectuée dans de petites bouteilles spéciales destinées au lait de plein champ, au cours d'un échantillonnage une quantité de 100 ml de lait par brebis était collectées.

Les résultats de l'enquête indiquent que les concentrations de certains éléments toxiques dans le lait de brebis variaient en dépendance au stade de lactation. Dans le colostrum (2^{ème} jour de lactation) les concentrations de Pb étaient significativement plus élevées.

Conclusion

La connaissance des particularités anatomiques et des mécanismes physiologiques qui régissent la reproduction des ovins est primordiale pour comprendre et appliquer plusieurs techniques de gestion de la reproduction d'un troupeau ovin. Il est donc important pour les producteurs et les intervenants de bien comprendre comment l'animal « fonctionne » dans sa globalité avant de penser modifier ou contrôler sa reproduction.

Dans le cadre du suivi de reproduction, le diagnostic précoce et fiable de la gestation est un élément essentiel en élevage ovin. La découverte des protéines associées à la gestation (PAGs), dosables dans le sang et le lait des femelles gravides a entraîné le développement de nouvelles méthodes de diagnostic de gestation chez les ruminants domestiques.

La gestation et la période du post-partum affectent de façon significative aussi bien les paramètres biochimiques (organiques et minéraux) que les taux d'hormones.

La surveillance du profil biochimique et minéral permet de prendre des mesures préventives face aux troubles sanitaires, afin d'améliorer la productivité et d'éviter les dépenses vétérinaires, ce qui est bénéfiques pour les producteurs.

La présence de substances toxiques dans l'environnement, même à des concentrations faibles peut produire des effets néfastes pour les organismes qui y sont exposés pendant de longues périodes, en raison du caractère cumulatif dans la chaîne alimentaire d'où la nécessité de suivre avec vigilance le transfert des ETM dans la chaîne sol- plante- animal –homme. Vient ensuite la nécessité d'appliquer une réglementation concernant ces ETM en Algérie.

Ces deux derniers aspects mériteraient une contribution et ce que nous attacherons à effectuer dans le cadre d'un programme de recherche multidisciplinaire.

La teneur en lait de brebis peut varier en raison de divers facteurs comme le stade de lactation, l'alimentation, la race, la saison de l'année, etc. En général, le lait de brebis contient de très faibles concentrations de métaux lourds.

L'augmentation des concentrations de métaux lourds dans le corps des animaux domestiques entraîne une faible forme physique des animaux et des problèmes de reproduction ainsi que dans le déclin de l'immunité et l'apparition de cancers et les maladies tératogènes.

Le but était de mettre à la disposition des professionnels du secteur des informations sur certains paramètres sanguins biochimiques et hormonaux en fonction des stades physiologiques chez la brebis.

Références

Bibliographiques

-A-

- 01. Adamou a., tekkouk-zemmouchi f., thorin c., brerhi e.h., borvon a., babelhadj b. & guintard c.**(2013).étude ostéo-biométrique de la « race » cameline algérienne sahraoui (*Camelus dromedarius* L., 1758). *Revue méd. Vét.*,**164**, (5), p 230-244.
- 02. Akers, R.M., Capuco, A.V.** (2011).Lactogenesis Encyclopedia of dairy science. *Encyclopedia of dairy science: 3:15-18*, 4068p. Elsevier. Londres.
- 03. Aliarabi, H., Fadayifar, A., Alimohamady, R., & Dezfoulian, A. H.** (2019). The effect of maternal supplementation of zinc, selenium, and cobalt as slow-release ruminal bolus in late pregnancy on some blood metabolites and performance of ewes and their lambs. *Biological trace element research*, **187**(2), 403-410.
- 04. Amrane, A. A., Belhamiti, B. T., Selles, S. M. A., Meskini, Z., Kouidri, M., Hammoudi, S. M., ... & Kaidi, R.** (2018). Un traitement d'induction et synchronisation des chaleurs chez la chèvre Arbia dans la région de Tiaret, Algeria. *Livestock Research for Rural Development*, **30**, 3.
- 05. Amzal, B., Julin, B., Vahter, M., Wolk, A et Johanson, G.**(2009). Population Toxicokinetic Modeling of Cadmium for Health Risk Assessment. *Environmental Health Perspectives*, **117**(8): 1293-301.
- 06. Andersen O, Nielsen JB, Nordberg GF.**(2004). Nutritional interactions in intestinal cadmium uptake-- possibilities for riskreduction. *Biometals* ;**17** :543-7.
- 07. Antunovic, Z., Bogut, I., Sencic, D., Katic, M., & Mijic, P.** (2005). Concentrations of selected toxic elements (cadmium, lead, mercury and arsenic) in ewe milk in dependence on lactation stage. *Czech Journal of Animal Science*, **50**(8), 376.
- 08. Aranguren, M.** (2008). Contamination en métaux lourds des eaux de surface et des sédiments du Val de Milluni (Andes Boliviennes) par des déchets miniers. Approches géochimique, minéralogique et hydrochimique. *Thèse du doctorat. Université Toulouse III - Paul Sabatier.*
- 09. Arbouche, Y.** (2018). Effet de la synchronisation des chaleurs de la brebis Ouled Djellal sur les performances de la reproduction et de la productivité en région semi-aride. *Thèse de doctorat. Université ferhat abbas setif.*
- 10. Asimovic, Z., Memic, M., Cengic, L., Salkic, A., & Brka, M.** (2013). The levels of copper, zinc, iron and manganese in serum of sheep in dependence of the physiological stages. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, (Special Issue Volume 2)*, 557-561.
- 11. Ayad, A., Sousa, N. M., Sulon, J., Hornick, J. L., Iguer-Ouada, M., & Beckers, J. F.** (2009). Correlation of five radioimmunoassay systems for measurement of bovine plasma pregnancy-

associated glycoprotein concentrations at early pregnancy period. *Research in veterinary science*, **86(3)**, 377-382.

-B-

12.Bakri, R. (2012). Etude du système ZnO-AIN-ZrN. *Thèse de magister en chimie. Université Mouloude Mammeri deTizi-Ouzou.*

13.Barbry, J.B. (2012). Diagnostic de gestation chez la vache : dosage des protéines associées à la gestation dans le sang et le lait par méthode ELISA Idexx. *Thèse pour le grade de Docteur Vétérinaire. Université Claude-Bernard - Lyon I.*

14.Baril, F. (2014). Analyse de la contamination des sols alluviaux en éléments traces métalliques (ÉTM) du secteur minier Eutis-Capelton, en Estrie. *Doctoral dissertation. Université du Québec à Trois-Rivières.*

15.Baudet, A. (2017). Diagnostic de gestation chez la brebis : dosage des protéines associées à la gestation dans le lait par la méthode ELISA IDEXX. *Thèse pour le grade de Docteur Vétérinaire. Université Claude-Bernard - Lyon I.*

16.Beckers, J. F. (2003). Diagnostic de la gestation chez les ovins. *Sillon Belge*, 27.

17.Belharfi, F.Z. (2017). Caractérisation phénotypique des races ovines dans l'Ouest Algérien. *Thèse de Doctorat. Université de Tlemcen.*

18.Belliardo, C. (2018). Etude comparée de la cytogénotoxicité du cadmium, du nickel et de l'aluminium sur le fibroblaste cutané humain. *Doctoral dissertation. Université Aix-Marseille.*

19.Benadda, B. (2002). Etat de l'art concernant la mesure des émissions et le traitement des métaux dans les fumées cas du cadmium, du mercure et du plomb. *Laepsi Insa de Lyon.*

20.Bencherif, S. (2011). L'élevage pastoral et la céréaliculture dans la steppe algérienne Évolution et possibilités de développement. *Doctoral dissertation. Agro.Paris.Tech.*

21.Benhizia, S. (2016). Suivi des modifications hormonales et biochimiques chez la vache laitière au cours de la gestation et en post-partum. *Thèse de Magister. Université Des Freres Mentouri Canstantine.*

22.Benyattou, W. Zaidi, M. (2017). Etude de quelques paramètres sanguins chez les ovins de race ouled djellal dans la région de m'sila. *Thèse de Doctorat. Université Mohamed Boudiaf de M'Sila.*

23.Benyounes, A., Lamrani, F., de Sousa, N. M., Sulon, J., Folch, J., Beckers, J. F., & Guellati, M. A. (2006). Suivi de la gravidité chez la brebis Ouled Djellal par dosage de la protéine associée à

la gestation et de la progestérone. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*, **59(1-4)**, 65-73.

25.Bismuth, C., Baud, F., Conso, F. (2000). Toxicologie clinique. *Flammarion Médecine-Sciences, 5ème édition, Paris.1092 pages.*

26.Blais, É. (2014). Utilisation du CIDR MD pour l'induction de l'oestrus chez la brebis en contre-saison sexuelle. *Thèse de Doctorat. Université Laval*

27.Bonet, A. (2011). Effets du cadmium sur l'expression d'enzymes de biotransformation au cours de la différenciation entérocytaire. *Université scientifique et médicale de Grenoble.*

28.Bonnet, J.M., Cornet, A.C., Crost, T., Renaux, J.L et Boivin, R. (2000). Modèle expérimental d'hémodialyse chez le mouton vigile. *Revue Méd Vét,151 (3) : 221-230.*

29.Boudebza, A. (2015) .Etude de la relation entre les paramètres sanguins et les performances de reproduction chez la brebis. *Thèse de doctorat Es science .institut des sciences vétérinaires - universite desn Freres Mentouri.*

30.Boufedda, N. (2014). Modification biochimiques, hématologiques et interactions avec les éléments essentiels (Zn, Cu) chez la brebis de la race Ouled-Djellal, après une exposition réitérée au Pb et/ou Cd. *Doctoral dissertation. Université de Batna 1-Hadj Lakhder.*

31.Boumehres, A. (2010). Etude comparative des techniques d'extraction des éléments traces métalliques dans le foie, le rein et le lait et leur détermination par spectrophotométrie, d'absorption atomique (flamme et four graphite). *Thèse de Magistre. Université Mentouri de Constantine.*

32.Brugère-Picoux, J. (2004).Manuel pratique – Maladies des moutons 2ème édition. *Edition France Agricole, Paris, 287 P.*

33.Bur, T. (2008). Impact anthropique sur les éléments traces métalliques dans les sols agricoles de midi-pyrenees. Implications en termes de limites et de charges critiques. *Thèse du doctorat. Université de Toulouse - l'Institut National Polytechnique de Toulouse*

-C-

34.Campigotto, G., Gebert, R. R., Santos, D. S., Dos Reis, J. H., Alba, D. F., Cazarotto, C. J., ... & Morsch, V. M. (2019). Effects of oral administration of copper capsules on helminth control in lactating dairy sheep: An effective alternative to replace conventional antiparasitics during lactation. *Experimental parasitology*, **205**, 107735.

35.Campo, P. Jargot, D. La Rocca, B. Marc, F. Nikolova-Pavageau, N. Pillière, F. Robert S. Serre, P. (2020). Base de données fiches toxicologiques. www.inrs.fr/fichetox.

36. Castonguay, F., & Lepage, M. (2000). Techniques d'induction des chaleurs-La photopériode. *Guide production ovine*.
37. Castonguay, F., Cameron, J., & Element-Boulianne, C. (2018). Exploitation de la lumière naturelle dans les programmes de photopériode pour maîtriser la reproduction des ovins. *Université Laval, Québec, Canada*.
38. Chafri, N., Mahouachi, M et Ben Hamouda, M. (2008). Effet du niveau alimentaire après mise bas sur le développement de la fonction reproductive chez l'agneau de race prolifique d'man : Développement testiculaire et déclenchement de la puberté effect of the post-partum feeding level on sexual development in the prolific D'man lamb: testicular size and puberty. *Rencontres de la recherche sur les ruminants 15 :394*.
39. Chanel, O., Dollfus, C., Haguenoer, J. M., Hartemann, P., Huel, G., Larroque, B., ... & De Verneuil, H. (1999). Plomb dans l'environnement: quels risques pour la santé?. *édition INSERM*.
40. Charton, C. (2017). Caractérisation de l'adaptation de la glande mammaire des vaches laitières à l'allongement de l'intervalle entre traites. *Thèse de docteur d'agrocampus ouest*.
41. Chemek, R ; Mimouna, S ; Boughammoura, S ; Delbès, G ; Messaoudi, I. (2016). Rôle protecteur du zinc contre la toxicité induite par l'exposition au cadmium. *Thèse de Doctorat. Université de lorraine*.
42. Chemineau, P., Malpaux, B., Guérin, Y., Maurice, F., Daveau, A., & Pelletier, J. (2013). Lumière et mélatonine pour la maîtrise de la reproduction des ovins et des caprins. *Thèse Magister. Université de Montréal*.
43. Cherkani-Hassani, A. (2018). Contamination du lait maternel par certains éléments traces métalliques et mycotoxines et étude des facteurs associés chez des femmes allaitantes au maroc. *Thèse De Doctorat. Université Mohammed V de Rabat*.
44. Chniter M., (2013). Facteurs de risque de la mortalité des agneaux D'man élevés dans les oasis tunisiennes: relations avec les aptitudes maternelles et la vigueur du nouveau-né. *Thèse de doctorat. Université François Rabelais de tours*.
45. Christophe, M. (2018). Évaluation d'une grille notant les pratiques au tarissement et de leur impact sur l'incidence des maladies métaboliques du post-partum à l'aide d'une enquête en élevage. *Thèse pour le grade de Docteur Vétérinaire. Université Claude-Bernard - Lyon I*.
46. Claeysen, R. (2009). Zinc et brûlure: Etude du statut en zinc et de l'influence de la supplémentation sur un modèle animal de brûlure sévère. Approche métabolique et moléculaire. *Thèse de doctorat. Université de Grenoble-Joseph Fourier*.

47.Clerentin, R. (2014). La gestion du tarissement de la sécrétion lactée chez la vache laitière. *Thèse pour le grade de Docteur Vétérinaire. Université Claude-Bernard - Lyon I.*

-D-

48.Daniel, K., Grinblatt, M., Titman, S., &Wermers, R. (1997). Measuring mutual fund performance with characteristic-based benchmarks. *The Journal of finance*, 52(3), 1035-1058

49.David, G.(2020). Nutritional Requirements of Sheep. *DVM, MS, Auburn University*

50.Debiche, Y. (2014). Etude des éléments traces métalliques persistants dans les boues des stations d'épuration à boues actives. *Ecole nationale supérieure d'hydraulique -Arbaoui Abdellah.*

51.Deghnouche. K, Tlijane. M, Meziane. T and Touabti, (2013): influence of physiological stage and parity on energy, nitrogen and mineral metabolism parameters in the Ouled Djellal sheep in the Algerian Southeast arid area. *African Journal of Agricultural Research; VOL 8(18), pp. 1920-1924.*

52.Delcroix-gomez, C. (2019). Impacts du Cadmium et autres toxiques dans le développement du fœtus, du placenta et la fonction thyroïdienne de la mère et du nouveau-né.

53.Denamur, R. (1974). Facteurs lutéotrophiques chez la brebis. *In Annales de Biologie Animale Biochimie Biophysique (Vol. 14, No. 2, pp. 195-204). EDP Sciences.*

54.Dirand, A. (2007). L'élevage du mouton. *Educagri Editions.*

55.Dridi, I. (2018). Impact des habitudes alimentaires sur l'allaitement. *Thèse de Doctorat. Université de Lille.*

56. Dudouet, c. (2003). La production du mouton : produire mieux. *france agricole 2^{ème} édition .editions. 287 p.*

-E-

57.El Amiri, B., Karen, A., Cognie, Y., Sousa, N. M., Hornick, J. L., Szenci, O., & Beckers, J. F. (2003). Diagnostic et suivi de gestation chez la brebis: réalités et perspectives. *INRAE Productions Animales, 16(2), 79-90.*

58.El Fadili M. (2008). Performances en croisement et facteurs de variation des ovins Beni Guil au Maroc. Caractères de reproduction de la brebis et de viabilité et de croissance pré-sevrage des agneaux. *Revue Élev. Méd. vét. Pays trop., 2008, 61 (3-4) : 197-202.*

59.Elise, M. (2006). Comparaison des parametres de reproduction de la brebis suffolk selon le mode d'insemination artificielle ou naturelle apres synchronisation des chaleurs. *Thèse de docteur en medecine veterinaire. Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Dakar.*

60.Evlard, A. (2013). Le potentiel du saule pour la phytostabilisation des sols pollués par les éléments-traces métalliques. *Doctoral dissertation. Université de Liège, Belgique.*

-F-

61.Falcy, M., Largot, D.(2013). Cadmium et composés minéraux. Fiche toxicologique. *INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité) -France.*

62.Faroon, O., Ashizawa, A., Wright, S., Tucker, P., Jenkins, K., Ingerman, L., & Rudisill, C. (2012). Toxicological profile for cadmium. *Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US), Atlanta (GA).*

-G-

63.Gandois, L. (2009). Dynamique et bilan des Elements Traces Métalliques (ETM) dans des écosystèmes forestiers français. Modélisation, spéciation et charges critiques.*Thèse de Doctorat .Université de Toulouse.*

64.Garnier, R. (2005) .Toxicité du plomb et de ses dérivés. Toxicity of lead and lead compounds Consultation de pathologie professionnelle et environnementale. *EMC-Toxicologie Pathologie2 (2005) 67–88.*

65.Gaston, R. (2015).Au secours, mes brebis meurent !. *Department of Agriculture and Food Australia . Ovin Québec.*

66.Gayrard,V. (2018). Physiologie de la lactation.*Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse .*

67.Gbangboche,A.B., Hornick, J.L., Adamo-N'diaye, M., Edorh, A.P., Farnier, F., Abiola, F.A. et Leroy, P.L. (2005). Caractérisation et maîtrise des paramètres de la reproduction et de la croissance des ovins Djallonké (*Ovis amonaries*), *Ann. Méd. Vét., 149, 148-160.*

68.Ghali, s. (2008) .Étude de la carbonisation d'un précurseur végétal, les noyaux d'olives. Utilisation dans le traitement des eaux. *Mémoire de magister. Université de skikda*

69.Gharbi, I., Dechicha, A. S., Ferrouk, M., Baazize-Ammi, D., Kebbal, S., &Guetarni, D. (2018). Effets de la dose de gonadotrophines sur l'œstrus et la production d'embryons chez les brebis Hamra et OuledDjellal. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux.*

70. Gilles, R., Anctil, M., Baguet, F., Charmantier, M., Charmantier, G. et Péqueux, A. (2006). Physiologie animale. *Ed. De Boock et Larciens*.
71. Girardy, E. (2018). toxicité des plantes rencontrées en France sur la reproduction de la jument, de la vache, de la chèvre et de la brebis. *Thèse pour le grade de Docteur Vétérinaire. Université Claude-Bernard - Lyon I*.
72. Golmoka, J., Zhu, G., Chen, X., Shao, C., & Gu, S. (2006). Combined effects of γ -irradiation and cadmium exposures on osteoblasts in vitro. *Environmental toxicology and pharmacology*, 33(2), 149-157.
73. Graber, L., Le Jaouen, J. C., Luquet, F. M., & Mouillet, L. (2003). Étude comparative de la composition et de la contamination des laits des espèces laitières bovines, ovines et caprines. *Isère: vaches et chèvres. Aveyron : vaches, chèvres et brebis. Le lait*, 57(565-566), 287-300.
74. Green, J. A., Xie, S., Quan, X., Bao, B., Gan, X., Mathialagan, N., ... & Roberts, R. M. (2000). Pregnancy-associated bovine and ovine glycoproteins exhibit spatially and temporally distinct expression patterns during pregnancy. *Biology of reproduction*, 62(6), 1624-1631.
75. Green, K. A., & Streuli, C. H. (2004). Apoptosis regulation in the mammary gland. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61(15), 1867-1883.
76. Guimaraes, D., Carvalhob, M.L., Geraldès, V., Rochac, I., Alvesd, L.U., Santosa, J.P. (2012). Lead in liver and kidney of exposed rats: Aging accumulation study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 26 (2012) 285–290.
77. Gupta, S., Pandotra, A.P., Gupta, J.K., Dhar, G., Sharma, G., Ram, M.K., Husain, Y., Bedi S. (2010). Volatile (As and Hg) and non-volatile (Pb and Cd) toxic heavy metals analysis in rhizome of Zingiber officinale collected from different locations of North Western Himalayas by Atomic Absorption Spectroscopy. *Food and Chemical Toxicology* 48 (2010) 2966–2971.

-H-

78. Haffaf, S., Chachoua, I., Mamache, B., Djaalab, I. (2012). Variations du profil biochimique durant la gestation et après la parturition chez la brebis Ouled Djellal. *Renc. Rech. Ruminants*. 19, pp 365.
79. Hammonds, T. (2015). Copper Poisoning and Copper Deficiency in Sheep. *Cornell Cals, Collège of agriculture and life science*

80.Hanzen, C. (2015). Les mammites: approche individuelle et de troupeau. *Université de Liège .Faculté de Médecine Vétérinaire.*

81.Hurley, W., Loor, J. (2011). Growth, Development and Involution. *Encyclopedia of dairy science, 4068p: 3:338, Londres, Elsevier.*

-I-

82.Ingrid,V. (2004). Impact des rejets de cuivre et zinc en milieu aquatique ; circulation, spéciation, biodisponibilité, bioaccumulation, transfert et toxicité. *Thèse de doctorat. Université de METZ -Laboratoire Biodiversité et Fonctionnement des Ecosystèmes*

-J-

83.Jacquet, A. (2017). Conséquences d'une exposition chronique à des doses modérées de cadmium sur le métabolisme du glucose de rats à différents stades de la vie. *Thèse de Doctorat. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.*

84.Jaime, R.E., José, A.B., Rafael, M. (2012).Blood Pb and δ -ALAD inhibition in cattle and sheep from a Pb-polluted mining area. *Environmental Pollution 160 (2012) 118-124.*

85.Jonot, L. (2007). Ecotoxicologie du saturnisme lié à l'ingestion de plombs de chasse chez le Canard Colvert (*Anas platyrhynchos*) dans la Dombes (Ain, France). *Doctoral dissertation. Université Claude-Bernard - Lyon I.*

86.Jouve, C. (2009). Contribution à l'élaboration d'un site internet de toxicologie végétale chez les ruminants: monographies des principales plantes incriminées d'après les données du CNITV. *Doctoral dissertation. Thèse de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.*

-K-

87.Kammerer, M., Pouliquen, H., Puyt, J., Gogny, M., Fresnel, M., Neirinck, K., ... & Pinault, L. (2004). Risques toxiques chez les ruminants–Données du Centre AntiPoison Animal de l'Ouest. *Rencontres autour des recherches sur les ruminants, 31-34*

88.Katarzyna, A.R., Jerzy, M., Andrzej, G.(2009).Lead, cadmium, arsenic, copper, and zinc contents in the hair of cattle living in the area contaminated by a copper smelter in 2006-2008.*Bull Vet Inst.Pulawy 53,703-706.*

89.kellali.(2016).physiologie de la lactation .In,physiologie de la reproduction -*3ème année Dr vétérinaire-*.

90.Khaldi, A., Kerrouche, W. (2019). Etude des paramètres de reproduction chez la race Hamra au niveau de la ferme étatique d'Ain Hadjar Saida .*Thèse de docteur vétérinaire .institut des sciences vétérinaires-Blida-université Saad Dahleb-Blida1- .*

91.Khiati, B. (2013). Etude de performances reproductives de la brebis de race Rembi. *Thèses de doctorat. Université d'oran1.*

92.Krajnicakova, M., Kovac, G., Kostecky, M., Valocky, I., Maracek, I., Sutiakova, I., Lenhardt, L. (2003). Selected clinico-biochemical parameters in the puerperal period of goats. *Bull. Vet. Inst. Pulawy., 47, 177-182.*

93.Kuypers, B.F.M. (2003). L'alimentation en cuivre chez les équides: implication dans la prevention des affections osteo- articulaires du poulain. *Thèse de Doctorat veterinaire. Ecole Nationale Iveterinaire d'Alfort.*

-L-

94.Lacasse, P., Dodier, B. B., Ollier, S., Boutinaud, M., & Lollivier, V. (2010). Mécanismes physiologiques de l'involution de la mamelle chez la vache. *In Journées Nationales des GTV. SNGTV-Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires.*

95.Lacasse, P., Ollier, S., Lollivier, V., & Boutinaud, M. (2016). New insights into the importance of prolactin in dairy ruminants. *Journal of dairy science, 99(1), 864-874.*

96.Lafabrie, C.,Pergent, G.,Kantin, R.,Pergent-Martini, C., and Gonzalez, J.L. (2007).trace metals assessment in water, sediment, mussel and seagrass species-Validation of the use of posidonia oceanica as a metal biomonitor. *Chemosphere, 68(11), 2033-2039.*

97.Lamprea, K. (2009). Caractérisation et origine des métaux traces, hydrocarbures aromatiques polycycliques et pesticides transportés par les retombées atmosphériques et les eaux de ruissellement dans les bassins versants séparatifs péri-urbains. *Thèse de Doctorat. Ecole Centrale de Nantes.*

98.Lamrani, F, & Benyounes, A. (2015). Croissance d'agneaux Ouled Djellal élevés sur chaumes de céréales dans la région de Guelma, Algérie. *Livestock Research for Rural Development, 27. Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (USTHB), Alger.*

99.Lauge, N. D. (2017). Études de plantes médicinales du Maghreb: usages traditionnels et études phytochimiques. *Thèse Doctoral. Université de Toulouse III Paul Sabatier.*

100.Leroux, C., Bernard, L., Dessauge, F., Le Provost, F., & Martin, P. (2013). La fonction de lactation: régulation de la biosynthèse des constituants du lait. *INRA Prod. Anim, 26(2), 117-128.*

101.Liu, Z.P.(2003).lead poisoning combined with cadmium in sheep and horses in the vicinity of non-ferrous metal smelters. *Science of the total environment, 309(1-3), 117-126.*

102.Lollivier, V., Marnet, P. G., Delpal, S., Rainteau, D., Achard, C., Rabot, A., & Ollivier-Bousquet, M. (2006). Oxytocin stimulates secretory processes in lactating rabbit mammary epithelial cells. *The Journal of physiology, 570(1), 125-140.*

103.Lucie,R. (2014). Oligothérapie et personne âgée: intérêt du chrome, du sélénium, du zinc et du cuivre. *Thèse de Docteur en pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier.*

-M-

104.Magloire, S. (2015). Métallurgie du cuivre. *UAC/EPAC/GME5.*

105.Mallem, M. (2007).statut cuprique des ovins de deux zones distinctes (montagne et plaine) dans la région de batna. *Mémoire de Magister. Université El-Hadj Lakhdar.*

106.Mansouri, A. (2014). Détermination du taux des oligoéléments sélénium et zinc dans le cheveu des patients atteints par le psoriasis au moyen de la spectrométrie par fluorescence X et de l'activation neutronique instrumentale. *Thèse de doctorat en science. Université Ferhat Abbas - Sétif 1.*

107.Marcato, C.E. (2007).origine, devenir et impact du cuivre et du zinc des lisi ers procins. Role de la digestion anaerobie. *Thèse de doctorat. Institut national polytechnique de Toulouse.*

108.McKusick B.C., Thomas D.L., Berger Y.M., and Marnet P.G. (2002). Effect of milking interval on alveolar versus cisternal milk accumulation and milk production and composition in dairy ewes. *Journal of Dairy Science, 85:2197–2206.*

109.Mehennaoui, S. (1995). Toxicité du plomb chez les ruminants :I. Surveillance biologique du saturnisme subclinique chez les bovins. II. Toxicocinétique chez la brebis en lactation : modifications provoquées par le zinc et le cadmium. *Thèse de doctorat, Université de Paris VII*

110.Mehennaoui, S., Delacroix-Buchet, A., Duche, A., Enriquez, B., Kolf-Clauw, M., & Milhaud, G. (1999). Comparative study of cadmium transfer in ewe and cow milks during rennet and lactic curds preparation. *Archives of environmental contamination and toxicology, 37(3), 389-395.*

111. Mercadante, P. M., Waters, K. M., Mercadante, V. R.G., Lamb, G. C., Elzo, M. A., Johnson, S. E., Rae, D. O., Yelich, J. V. et Ealy, A. D. (2013). Subspecies differences in early fetal development and plasma pregnancy-associated glycoprotein concentrations in cattle. *Journal of Animal Science*. 2013. Vol. 91, n° 8, pp. 3693-3701.
112. Mercer, J. F. (2001). The molecular basis of copper-transport diseases. *Trends in molecular medicine*, 7(2), 64-69.
113. Merdef, A. (2017). Dynamique des réserves corporelles de la brebis Ouled Djellal et son effet sur ses performances. *Thèse de doctorat en science agronomique. université Hadj Lakhdar-Batna I-*.
114. Meschy, F. (2010). Nutrition minérale des ruminants. *Editions Quae. p 208*.
115. Meyer, C. (2009). La photopériode et la mélatonine chez les herbivores domestiques. Note bibliographique. *Cirad Campus de Baillarguet 34 398 Montpellier Cedex 5 France*.
116. Misoun, F. (2012). Impact d'une intoxication au plomb au niveau hépatique, Rénal et cérébral chez le rat wistar jeune et adulte. *Etude histologique biochimique et neurocomportementale. Université d'Oran*.
117. Misztal, T., Tomaszewska-Zaremba, D., Górski, K., & Romanowicz, K. (2010). Opioid-salsolinol relationship in the control of prolactin release during lactation. *Neuroscience*, 170(4), 1165-1171.
118. Molénat, G., Foulquié, D., Autran, P., Bouix, J., Hubert, D., Jacquin, M., ... & Bibé, B. (2005). Pour un élevage ovin allaitant performant et durable sur parcours : un système expérimental sur le Causse du Larzac. *Productions animales*.
119. Molik, E., Misztal, T., Romanowicz, K., & Wierzchoś, E. (2007). Dependence of the lactation duration and efficiency on the season of lambing in relation to the prolactin and melatonin secretion in ewes. *Livestock Science*, 107(2-3), 220-226.
120. Mondoly, P., Poncelet, J.L. (2008). intoxications chimiques. *société nationale de groupements technique vétérinaire*.
121. Montmeas, L., Leborgne, M.C., Tanguy, J-M., Foisseau, J-M., Selin, I., Vergonzanne, G. et Wimmer, E. (2013). Reproduction des animaux d'élevage. 3^e édition. *Dijon : Educagri Editions*.

122.Mouiche Mouliom, M.M. (2007). Etude de la relation entre le statut nutritionnel des vaches inséminées et leur état physiologique par dosage d'un biomarqueur de gestation : Les Protéines Associées à la Gestation (PAGs). *Thèse de DocteurVétérinaire.Université CheikhI Anta Diop de Dakar.*

123.Moulla, F. (2019). Age, pois a la puberte et caracteristiques reproductiveschez les agneaux de la race" Tazegzawt" en Kabylie. Thèse de *Doctorat .Universite Mouloud Mammeri.*

-N-

124.Nordberg, G. F., Fowler, B. A., & Nordberg, M. (Eds.). (2014). Handbook on the Toxicology of Metals. *Academic press.*

125.Nzengue, Y. (2008). Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et du zinc : place des métallothionéines et de p53. *Thèse du docteur en biologie. Université Joseph Fourier.*

-O-

126.OMS(ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE). (1998).Environmental Health Criteria n200°.copper.World Health Organisation International Programme on chemical safety.

127.Ollivier-Bousquet,M. (1993). Les hormones du lait : provenance et roles. *INRA laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire. 253-263.*

128.Oriel, J. (2018). Analyse de risque d'intoxication au plomb chez le Gypaète barbu dans les alpes Françaises. *Doctoral dissertation. Université de Lyon.*

129.Ouattara, i. (2001). Rapport clinique sur : gestion de la reproduction dans un élevage ovin, institut agronomique & veterinaire hassan ii. *Département de reproduction et d'obstétrique vétérinaire, avril 2001.*

130.Oursel, B. (2013). Transferts et dynamique des contaminants métalliques en zone côtière: Impact d'une grande agglomération méditerranéenne. *Thèse de Doctorat. Université de Toulon.*

-P-

131.Piccione, G., Caola, G., Giannetto, C., Grasso, F., Runzo, S. C., Zumbo, A., & Pennisi, P. (2009). Selected biochemical serum parameters in ewes during pregnancy, post-parturition, lactation and dry period. *Animal Science Papers and Reports, 27(4), 321-330.*

- 132.Pichard, J. R., Michel, G., Propper, A., &Badot, P. M.** (2005). Harmful effects of cadmium on olfactory system in mice. *Inhalation toxicology*, *20*(13), 1169-1177.
- 133.Picot, A.** (2003). Intoxication de l'organisme par les métaux lourds et autres toxiques. Le mercure, le plomb et le cadmium trois métaux traces toxiques. *Conférence ADNO Paris 14p*
- 134.Plante, R., Benedetti, J. L., Carrier, G., Deshaies, P., Gaudreault, P., & Kosatsky, T.** (1998). Définition nosologique d'une maladie à déclaration obligatoire ou d'une intoxication et d'une exposition significative: le plomb. *Institut national de santé publique du Québec*.
- 135.Pouliquen, H.** (2004). Toxicologie clinique des ruminants. *Edition du point vétérinaire*.

-R-

- 136.Rolin, C., Quiot, F.** (2006). Recommandations pour la modélisation des transferts des éléments traces métalliques dans les sols et les eaux souterraines. *Rapport INERISDRC*.

-S-

- 137.Saint-Laurent, & D. Drouin.** (2010). Comparaison des méthodes d'interpolation pour l'élaboration de modèles numériques d'évaluation de haute précision dans la représentation microtopographique des plaines inondables. *Hydrological Sciences Journal–Journal des Sciences Hydrologiques*, *55*(4), 526-539.
- 138.Salah, A.** (2011). Extraction de Zinc dans les résidus solides de la lixiviation par Procédé Jarosite en utilisant les sels alcalins. (Société ALZINC). *Thèse d'Ingénieur d'Etat .Université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen*.
- 139.Samoyault, C. M.** (2017). Évaluation du risque de saturnisme chez les patients ayant du plomb intracorporel et mise en place d'un suivi. *Ecole nationale vétérinaire de Lyon*
- 140.Schlegel, P.** (2010). Facteurs de variation de la biodisponibilité du zinc, ajouté sous forme organique ou inorganique, chez deux espèces monogastriques en croissance (poulet et porcelet). *Thèse de doctorat. L'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement (AgroParisTech)*.
- 141.Seboussi, R.,Faye, B., et Alhadrami, G.**(2004).Facteur de variation de quelque éléments trace(sélénium, cuivre, zinc) et d'enzyme témoins de la souffrance musculaire dans le sérum du dromadaire (Camelus dromedarius) aux Emirats arabes unis. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*, *57*(1-2), 87-94.

142. **Sellaoui, S.** (2016). Les Biomarqueurs Immunotoxicologiques suite à l'Exposition aux Métaux Lourds chez les Animaux Domestiques. *Thèse de Doctorat. Université Batna1 Institut des Sciences Vétérinaire et des Sciences Agronomiques.*
143. **Shutch, M. N., Mukobo, R. P., Muyumba, D. K., Mubemba, M. M., Faucon, M. P., Kimbamba, T. L., ... & Luhembwe, M. N.** (2018). Fond pédogéochimique et cartographie des pollutions des sols à Lubumbashi1. *Anthropisation des paysages katangais, 215.*
144. **Slama, R., & Cordier, S.** (2013). Impact des facteurs environnementaux physiques et chimiques sur le déroulement et les issues de grossesse. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction.*
145. **Slatni, I.** (2014). Etude de la destruction ou la perturbation des espèces végétales par la pollution. *Doctoral dissertation, University of Souk Ahras.*
146. **Soltani, N.** (2011). Etude des caractéristiques morphologiques de la race ovine dans la région de Tebessa. *Thèse de Magister. Université de Farhat Abbas de setif.*
147. **Sousa N. M., Gonzalez A., Karen A., El Amiri B., Sulon J., Baril G., Cognie Y., Szenci O., Beckers J. F.** (2004). Diagnostic et suivi de gestation chez la chèvre et la brebis. *Renc. Rech. Ruminants, Paris, December 8-9th, 2004, 377-380.*
148. **Sousa, N. M., Figueiredo, J. R., El-Amiri, B., Banga-Mboko, H., & Beckers, J. F.** (2002). Influence potentielle des hormones et protéines synthétisées au cours de la gestation sur l'état immunitaire de la mère. *In Annales de médecine vétérinaire (Vol. 147, pp. 71-83).*
149. **Sperte, M.** (2016). Vitamines et oligoéléments : manifestations buccales des déficits et implications thérapeutiques en chirurgie dentaire. *Thèse de doctorat. Université Toulouse III-Paul Sabatier.*
150. **Susan, E., Aiello, B.S.** (2002). Le manuel vétérinaire Merck. 8ème édition. Edition Merck & CO. INC. *Whitehouse Station, N.J. U.S.A. 2297 P.*
151. **Szczesna, M., Kirsz, K., Misztal, T., & Zieba, D. A.** (2020). Pregnancy-induced changes in the transcript levels of prolactin receptor and its suppressor in the ovine hypothalamus and adenohipophysis. *Reproduction in Domestic Animals, 55(1), 21-28.*
- T-
152. **Telugu, B. P. V., Palmier, M. O., Van Doren, S. R., & Green, J. A.** (2010). An examination of the proteolytic activity for bovine pregnancy-associated glycoproteins 2 and 12. *Biological chemistry, 391(2/3), 259-270.*

153. Thimonier, J., Lassoued, N., & Khaldi, G. (2000). L'effet mâle chez les ovins : une technique actuelle de maîtrise de la reproduction. *Institu National de la Recherche Agronomique de Tunisie.*

154. Tillet, Y., Tourlet, S., Picard, S., Sizaret, P. Y., & Caraty, A. (2012). Morphofunctional interactions between galanin and GnRH-containing neurones in the diencephalon of the ewe. The effect of oestradiol. *Journal of Chemical Neuroanatomy, 43(1), 14-19.*

155. Titaouine, M. (2015). Approche de l'étude zootechnico-sanitaire des ovins de la race ouled djellal dans l'est algérien évolution des paramètres biochimiques et hématologiques en fonction de l'altitude. *Thèse de doctorat en sciences. Université El-hadj Lakhdar Batna, institut des sciences vétérinaires et des sciences agronomiques.*

156. Trocello, J. M., Chappuis, P., El Balkhi, S., Poupon, J., Leyendecker, A., Chaine, P., & Woimant, F. (2010). Anomalies du métabolisme du cuivre chez l'adulte. *La Revue de médecine interne, 31(11), 750-756.*

157. Trott, J. F., Vonderhaar, B. K., & Hovey, R. C. (2008). Historical perspectives of prolactin and growth hormone as mammogens, lactogens and galactagogues—agog for the future!. *Journal of mammary gland biology and neoplasia, 13(1), 3-11.*

-W-

158. Wallace, R. M., Pohler, K. G., Smith, M. F., & Green, J. A. (2015). Placental PAGs: gene origins, expression patterns, and use as markers of pregnancy. *Reproduction (Cambridge, England), 149(3), R115-26.*

159. Wooding, F. B. P., Roberts, R. M., & Green, J. A. (2005). Light and electron microscope immunocytochemical studies of the distribution of pregnancy associated glycoproteins (PAGs) throughout pregnancy in the cow: possible functional implications. *Placenta, 26(10), 807-827.*

-Z-

160. Zineddine, E. (2018). Influence du niveau de la complémentation énergétique sur les performances de croissance et sur l'activité sexuelle chez les agneaux de race Ouled Djellal depuis le sevrage jusqu'à la puberté. *Thèse de Doctorat. Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbas.*

161. Zohara, B.F., Azizunnesa, A., Islam, M.F., Shahi, M.G., & Bari, F.Y. (2014). Reproductive Performances of Indigenous Ewes in Bangladesh. *IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science*, *7* : 64 -72.

162.Zongo, M., Traoré, I., Pitala, W., Boly, H., Sanou, D., Ababneh, M. M., ... &Sawadogo, L. (2014). Estimation du poids du fœtus de la chèvre sahélienne à partir des mesures échographiques des paramètres fœtaux. *Canadian Journal of Animal Science*.

Thème : Contribution à l'étude des modifications hormonales, biochimiques et la teneur en ETM chez la brebis en cours de gestation et en post-partum

Résumé

L'état physiologique des ovins est l'un des facteurs importants qui affectent les concentrations sanguines d'indicateurs qui sont impliqués dans le développement du profil métabolique du sang.

La présente étude a été conçue pour mieux connaître l'influence du stade physiologique chez la brebis sur les variations ou l'évolution de quelques indices du profil biochimique, minérale et hormonale afin d'évaluer et d'identifier lesquels de ces paramètres pourraient être utilisés comme indicateurs du statut métabolique de la brebis selon son stade physiologique.

Mots clés: brebis, gestation, lactation, hormones, profil biochimique.

Summary :

The physiological state of the sheep is one of the important factors that affect the blood levels of indicators that are involved in the development of the metabolic profile of the blood.

The present study was designed to better understand the influence of the physiological stage in the ewe on the variations or the evolution of some indices of the biochemical, mineral and hormonal profile in order to evaluate and identify which of these parameters could be used as indicators of the metabolic status of the ewe according to its physiological stage.

Key words: ewe, gestation, lactation, hormones, biochemical profile.

ملخص

تعتبر الحالة الفسيولوجية للأغنام من العوامل المهمة التي تؤثر على المستويات الدموية للمؤشرات التي تشارك في تطوير عملية الأيض على مستوى للدم.

صُممت الدراسة الحالية لفهم تأثير المرحلة الفسيولوجية لدى النعجة بشكل على اختلافات أو تطور بعض المؤشرات البيوكيميائية والمعدنية والهرمونية من أجل تقييم وتحديد أي من هذه المعلمات يمكن استخدامها كمؤشر على الحالة الأيضية للنعجة حسب مرحلتها الفسيولوجية.

الكلمات المفتاحية: نعجة ، الحمل ، الإرضاع ، الهرمونات ، الملف البيوكيميائي