



Institut des
Sciences
Vétérinaires-

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

Etude de la toxémie de gestation chez des ovins de race Ouled-Djellel dans la région de Ghardaïa et Khemis Meliana.

Présenté par

- **BOUHAMIDA KARIMA**
- **MAHARZI IMENE**

Soutenu le 15 Juin 2016

Devant le jury :

Président(e) :	SALHI.OMAR	MAA	ISV BLIDA
Examineur :	ABDELLI.AMINE	MAA	ISV BLIDA
Promoteur :	BESBACI.MOHAMED	MAA	ISV BLIDA

Année : 2015/2016

Dédicace

Avant tout, c'est grâce ALLAH que je suis arrivée là.

Je dédie ce modeste travail, tout d'abord :

A la lumière de ma vie, ma mère, qui ma toujours aidée et soutenue par se prières et sa tendresse. Qu'ALLAH me la garde et la protège, qui m'a fait tout possible pour

Moi.

A mon très cher père pour sa patience et le sacrifice

Qu'il a consenti à mon égard durant mes études.

A mes chers frères Brahim, Yousef et mes sœurs Amel, Soundous,

À tout ma famille sans exception.

À mon proche ami Khaled

À mes amies : Souad, Amina, Sabrina, Alia, Hafsa, Chiraz.

À mon promoteur docteur Besbaci.

A mon binôme imene et toute sa famille.

Et à tous ceux que j'aime et qui m'aiment.

À tout mes collègues de promotion 2015_2016 de science vétérinaire.

Dédicaces

En guise de reconnaissance, je veux remercier toutes les personnes qui par leur conseils, leur collaboration et leur soutien moral ont contribué à la réalisation de ce travail.

À l'être le plus sensible dans mon entourage, à celle qui m'a guidée pour faire mes premiers pas et qui m'a appris mon premier mot, à celle qui a toujours été à mes côtés, qui a enluminé mes nuits sombres et a ensoleillé mes jours avec son inépuisable affection, à ma princesse : Maman.

À l'être noble, à l'homme tendre et affectueux, à celui qui a su me guider dans mon chemin, qui a su être présent à tout moment, à mon cher Papa dont je suis fière et reconnaissante.

À mon cher frère : Mohamed.

À mes sœurs : Hayat et Nour el houda.

À toute ma famille sans exception.

À monsieur : Mohamed Besbaci qui nous a fait l'honneur d'être notre promoteur.

À mon binôme : Karima.

À mes amis de promotion : 2015-2016.

À tou(te)s mes ami(e)s : katia-Hamza-Rima-Ibtissem-Ahlem-Kossay-Aziz-Amine-Amina-Khadidja-Sonia-Kamar.

Merci de m'avoir toujours supportée.

Résumé :

(L'augmentation du β -hydroxybutyrate BHB) est un changement biochimique que l'on retrouve lors de toxémie de gestation, cette dernière est d'importance chez la brebis et la chèvre. Notre objectif est la détection d'une éventuelle hypercétonémie subclinique chez des brebis après l'agnelage dans les régions Ghardaïa et Khemis Meliana. 5 prélèvements sanguins ont été analysés avec des bandelettes à l'aide d'un appareil optium xceed[®] permettant de prédire de façon optimale le risque de développer la maladie lors du début de lactation, Les dosages ont été réalisés au niveau de laboratoire des biotechnologies liées à la reproduction animale (LBRA) de l'ISV de Blida. Les résultats obtenus ne présentent aucun cas d'acétonémie alors les brebis sont saines, les seuils établis varient entre 0,1 et 0,4 mmol/l alors que le taux normal est de $\leq 0,70$ mmol/l.

Mots-clés : brebis, toxémie de gestation, β -hydroxybutyrate, Khemis Meliana, Ghardaïa.

ملخص

(عند ارتفاع نسبة (BHB) الذي هو في حد ذاته تغير كيميائي حيوي و هذا المرض تسمم الدم من الحمل يصاب به المعز و النعجة في اواخر اشهر الحمل او قبيل وضع جنينها و الهدف من ذلك هو البحث ان كانت هناك زيادة ام لا في فترة ما بعد الولادة او عندما تبدأ بإطعام صغيرها توجهنا الى المختبر اين يوجد جهاز (Optium xceed®), فقمنا بنزع كمية من الدم من 5 نعجات في منطقة غرداية و خميس مليانة. و بعدها قمنا بتحليل هاته الكميات من الدم بواسطة هذا الجهاز الذي يساعدنا لكي نكتشف بطريقة ممتازة الخطر الذي قد يحيط بهم و بعد ظهور النتائج النهائية للتحاليل التي قمنا بها سابقا اكتشفنا بان التحاليل كانت سلبية و عليه تم التأكيد بان المرض لا وجود له في نسبة الدم المحللة وتم تأكيد ذلك بعد القيام بالمقارنة بين النسبة العادية و النسبة المكتشفة فالنسبة العادية تكون اقل من 0,70 و النتائج التي تحصلنا عليها تتراوح ما بين 0,1 و 0,4 .

كلمات مفتاحية : النعجة، تسمم الدم من الحمل، ، (BHB) ، خميس مليانة , غرداية .

Abstract

(Increased β -hydroxybutyrate is a biochemical change that is found during pregnancy toxemia ,with is a disease of importance in sheep and goats . our goal is the detection of a possible subclinical hyperketonemia ewes after agnelage in Ghardaïa and Khemis Meliana. 5 blood samples were treated with bandages with a optium xceed® device to predict optimally risk of developing the disease in the small early lactation ,assays have been done at laboratory level biotechnology telated to animal reproduction (LBRA) of ISV Blida les auction results obtained represent no cases of ketosis then the sheep are saines . les established there sholds vary between 0.1 and 0.4 mmol/l while the normal rate is ≤ 0.70 mmol/l.

Keys words : sheep, pregnancy toxemia, β -hydroxybutyric acid, Ghardaïa, Khemis Meliana.

SOMMAIRE

Liste des abréviations.....	I
Liste des tableaux.....	II
Liste des figures.....	III
Liste des photos.....	VI
Introduction.....	1

Première partie : Etude bibliographique

Chapitre I:les troubles du métabolisme énergétique

I. LA TOXEMIE DE GESTATIO.....	2
I.1 RPPELS SUR LES CORPS CETONIQUES	
A. Corps cétoniques.....	4
1) Trois corps cétonique.....	4
2) Lieux de formation.....	5
3) Rôles dans l'organisme	5
B.Cétogenèse	
1) Cétogenèse proprement dite.....	6
2) Facteurs influençant la cétogenèse.....	7
3) Contrôle hormonal de la cétogenèse.....	11
4) conséquences pathologiques de l'hypercétonémie.....	12
C.Cétolyse	
1)Mécanismes.....	13
2) Rôle de ces transformation.....	14
D) Cétose physiologique – Cétose pathologique.....	15
I .2. ETIOLOGIE ET PATHOGENIE	

1.2.1..ETIOLOGIE.....	15
a. Facteurs alimentaires.....	17
a.a.Excès d'énergie en fin de lactation.....	19
a.b.Sous-nutrition.....	19
b.Autres facteurs.....	20
1.2.2. PATHOGENIE.....	21
a. Besoins en glucose accru.....	21
a.a.Le métabolisme énergétique cellulaire.....	21
a.b.Le métabolisme lipidique.....	21
a.c.Le métabolisme fœtal.....	21
a.d.La production de lait.....	22
b.Les interactions hormonales.....	22
I.3. SYMPTÔMES	
3.1. LA FORME EN « HYPO ».....	26
3.2. LA FORME EN « HYPER ».....	28
3.3. LE SYNDROME HUMORAL.....	28
3.4. Symptômes généraux et digestifs.....	29
3.5. Symptômes nerveux.....	29
I.4. DIAGNOSTIC.....	30
4.1. DANS LE SANG.....	30
a. Hypoglycémie.....	30
b.Hypercétonémie.....	30
c.Augmentation du taux des AGLP.....	31
4.2. DANS LE LAIT.....	31
4.3. DANS L'URINE.....	31
4.4. NECROPSIQUE.....	32

I.5. TRAITEMENT.....	32
5.1. AUGMENTATION DES APPORTS EN GLUCOSE.....	32
a. Par voie parentéral.....	32
b. Par voie orale.....	33
5.2. ACTIVATION DE LA NEOGLUCOGENESE ET REDUCTION DES EXPORTATIONS FOETALES.....	33
5.3. AUTRES TRAITEMENTS.....	34
I.6.. PREVENTION.....	36

Deuxième partie : Etude expérimentale

I. Objectif.....	37
II. Matériels et méthodes.....	38
III. Résultats et discussions.....	40
IV. Conclusion.....	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Interprétation du taux de β -hydroxybutyrate sérique pour l'évaluation de l'état nutritionnel de brebis en fin de gestation (Bergman, 1971 et Heitmann et al, 1987).....	4
---	---

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Facteur de risque pour l'hypercétonémie pré et post –partum (adaptée de Smith 2009).....	3
Figure 02 : Relation entre les corps cétoniques	5
Figure 03 : Synthèse de l'acéto-acétyl coA (Lynen et al 1958).....	6
Figure 04 : Mécanisme de la cétoène (Wieland O.1968).....	9
Figure 05 : Synthèse de l'acide malique (Wieland).....	10
Figure 06 : Interrelation entre les voies de synthèse et d'oxydation des acides gras dans le foie (Bergman E.N 1971).....	12
Figure 07 : Réversibilité de la transformation du β hydroxybutyrate en acéto-acétate (Wieland 1968).....	13
Figure 08 : Production et corps cétoniques (Wieland O.1968).....	14
Figure 09 : Dose BHB chez les brebis.....	40

LISTE DES PHOTOS

- Photo 01** : Troupeau de brebis gestantes et trop grasses (luis Miguel Ferrer).....2
- Photo 02** : Un cas de toxémie de gestation d'une brebis à la fin de gestation.(Ferrer, et al).....27
- Photo 03** : Brebis et chèvres en toxémie _ prostration "self auscultation" (C Delaunay).....28

LISTE DES ABREVIATIONS

AGLP : Acide gras libre plasmatique.

AGL : Acides gras libres.

AGV : Acides gras volatils.

AMPC : Adénosine monophosphate cyclique.

ATP : Adénosine triphosphate.

BEN : Bilan ou balance énergétique négatif.

BHB: Béta hydroxybutyrate.

COA: Coenzyme A.

COA/SH : Coenzyme A synthétase H.

CVMS : Consommation volontaire en matière sèche.

DPNH : Dinitrophénylhydrazine.

DPN : Diagnostic prénatal.

HMG : 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-COA.

NADPH₂ : Nicotinamide diphosphate.

PGF₂ : Prostaglandine F₂.

INTRODUCTION

La gestation chez les mammifères est un processus qui tient encore une part importante de mystère. Ainsi. La femelle protège, nourrit et établit des liens avec sa progéniture dès la fécondation et cela jusqu'au sevrage et même parfois tout au long de sa vie.

Parmi ces mécanismes, l'un des plus surprenants est cette faculté qu'a la femelle de préserver la vie de sa portée, et cela au détriment de sa santé et parfois de sa survie. Pour définir les maladies métaboliques, il faut se référer à la signification du terme "métabolisme" : les métabolismes, ce sont ensemble des changements que subissent les différentes catégories de substances chimiques dans l'organisme, de même, une maladie dite "métabolique" peut également correspondre uniquement à une carence ou à une intoxication, sans un changement des substances chimiques dans l'organisme.

La toxémie de gestation est un exemple de rupture de l'équilibre du métabolisme énergétique. Elle survient chez la chèvre et la brebis en fin de gestation. Cette maladie est caractérisée par un déficit de glucose sanguin et par l'accumulation du corps cétonique dans l'organisme maternel.

Cette maladie métabolique a souvent une origine alimentaire, soit par carence, soit par excès. Le besoin spécifique pour chaque élément nutritif varie en fonction de l'âge, du poids de l'animal et de son stade physiologique : il augmente très nettement à la fin de la gestation et au début de lactation.

Cette étude a pour but de détecter la persistance de la toxémie de gestation pendant la période de la lactation.

MALADIES LIEES A UN DESEQUILIBRE ALIMENTAIRE

I.LA TOXEMIE DE GESTATION

La toxémie de gestation survient en fin de gestation suite à un déséquilibre entre l'apport et le besoin en énergie.

Avant la mise-bas, les besoins alimentaires des chèvres ou des brebis sont importants, il faut donc les nourrir correctement. Sinon, l'animal puise trop rapidement dans ses réserves et risque de s'intoxiquer.

La toxémie de gestation touche les femelles très maigres, pour lesquelles aucune préparation à la mise-bas n'a été effectuée, mais surtout les femelles très grasses chez qui la complémentation a été mal gérée.

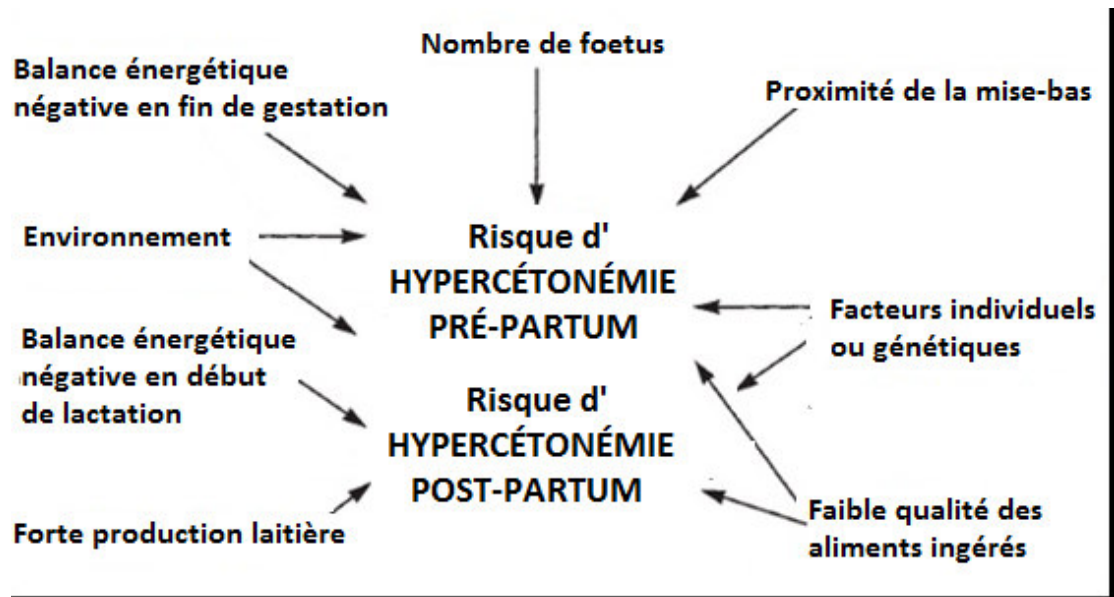


Photo (Luis Miguel Ferrer)
Troupeau de brebis gestantes et trop grasses.

D'autres facteurs peuvent intervenir :

- ❖ le stress
- ❖ des pathologies douloureuses à l'origine d'une anorexie
- ❖ une trop forte compétition entre animaux compliquant l'accès à la nourriture

- ❖ Figure 01 : facteurs de risque pour l'hypercétonémie pré et post-partum (adaptée de Smith 2009).



La toxémie de gestation correspond à une hypoglycémie où l'animal manque de glucose et donc d'énergie. Ce manque d'énergie peut être causé par un manque d'appétit, des besoins de gestation élevés, un défaut d'absorption ou une alimentation pauvre en énergie.

Avant la mise-bas, les déficits énergétiques sont fréquents car les fœtus demandent beaucoup d'énergie ; ils prennent 80 % de leur poids vif durant les six dernières semaines de gestation !

Les femelles de portées multiples sont les plus exposées.

I.1.RAPPELS SUR LES CORPS CETONIQUES

A.CORPS CETONIQUES

Tableau 01 : interprétation du taux de β -hydroxybutyrate sérique pour l'évaluation de l'état nutritionnel de brebis en fin de gestation. (Bergman,1971 et Heitmann et al. ,1987).

Paramètres	Espèces	Valeur normale (mmol/l)	Valeur pathologique (mmol/l)	Etude
Corps cétoniques totaux	Ovine	≤ 0.5	--	Bergman, 1971
B-hydroxybutyrate	Ovine	≤ 0.4	≥ 1.9	Heitmann et al. 1987.

1) Trois corps cétoniques

Dans l'organisme, le terme de corps cétoniques regroupe 03 substances :

_ 2 acides à 4 atomes de carbone : l'acide acétyl-acétique et, en proportion 3 fois supérieurs, l'acide β hydrox butyrique.

_ L'acétone, à 3 atomes de carbone, en faible quantité.

L'acides β hydrox butyrique et l'acétone dérivent de l'acide acétyl-acétique

Acide β hydrox butyrique

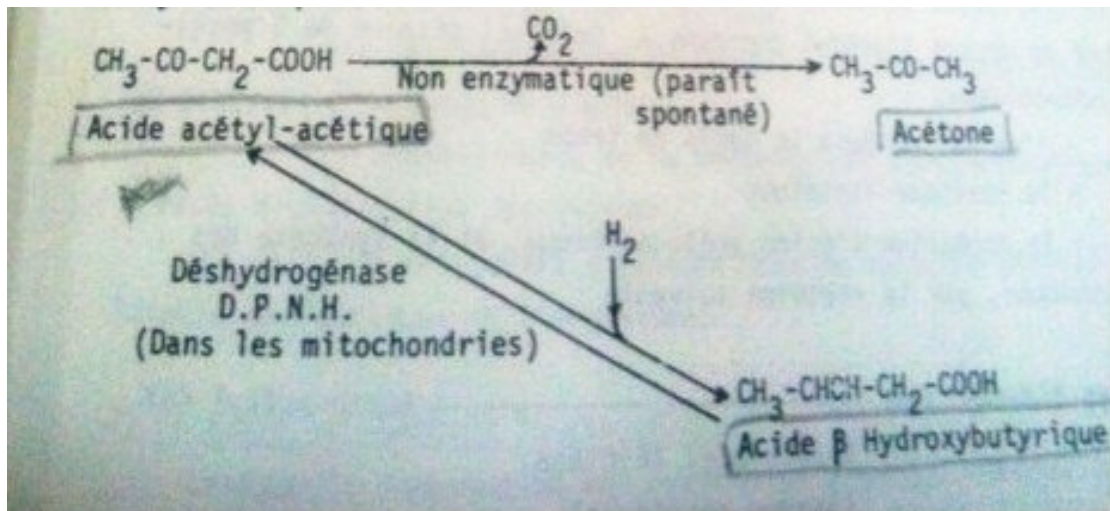


Figure 02 : Relations entre les corps cétoniques.

2) Lieux de formation

Sujets à une faible élimination rénale et pulmonaire, ils représentent des métabolites normaux de l'organisme. Leur synthèse se déroule essentiellement dans le foie et le rumen. Le rein contribue aussi à la formation d'acide acétoacétique. Mais celui-ci, immédiatement réoxydé, ne passe pas dans le plasma.

3) Rôles dans l'organisme

Les corps cétoniques ne sont pas des métabolites terminaux. ils jouent le rôle d'intermédiaire :

_ Dans les synthèses lipidiques. Ainsi, la mamelle utilise le β hydrox butyrate pour la synthèse des acides gras des laits à 4, 6 et 8 atomes de carbone.

_ Dans le métabolisme énergétique. En effet, la presque totalité des tissu les emploie. Dans le foie et le tissu musculaire, ils représentent, en l'absence de glucose, un substrat énergétique important, dont l'utilisation n'est pas diminuée par le diabète et le myocarde les préfère même au glucose et aux acides gras.

Mais aucun corps cétonique n'existerait sans acide acétyl-acétique voyons sa formation

B. CETOGENESE

1) Cétogenèse proprement dite

Elle s'effectue principalement dans les mitochondries (Lynen et al 1958) pour point de départ l'acétyl coenzyme A . Celui-ci dispose de 3 possibilités métaboliques :

- _ L'oxydation dans le cycle de Krebs
- _ La synthèses lipidique
- _ La formation d'acides acéto-acétique, et la synthèse des corps cétonique, par la réaction suivante :

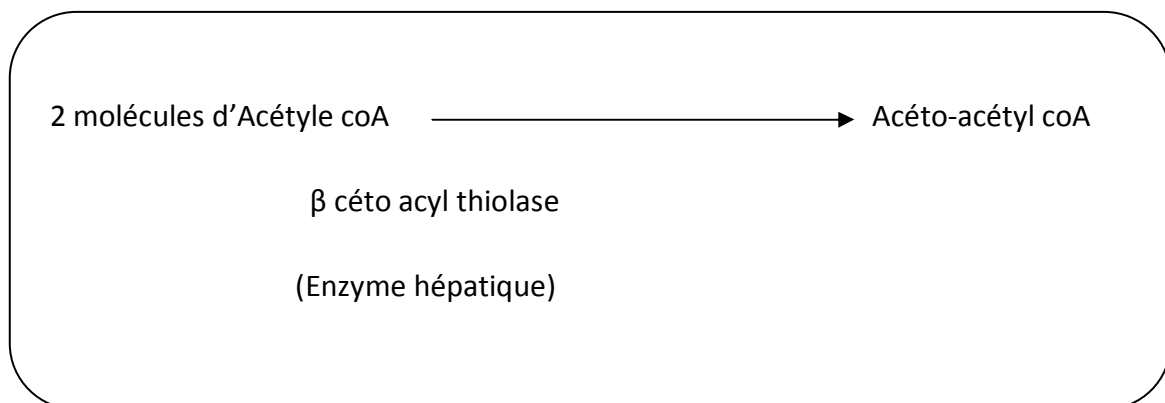


Figure 03 : Synthèse de l'acéto-acétyl coA (Lynen et al 1958).

Deux voies métaboliques s'offrent alors à l'acéto-acetylcoA :

Il peut perdre son coenzyme A et donner l'acide acéto-acétique, à 4 atomes de carbone. La déacylase est alors diastase incriminée

_ Il peut fixer un troisième Acétyl Coenzyme A (Lynen et al 1958) engendrant ainsi un corps à 6 atomes de carbone : le β hydroxy β méthyl glutaryl coA, ou H.M.G .CoA. L'enzyme en cause, la H. M .G .CoA .synthétase a d'ailleurs été isolée et purifiée. A son tour, ce corps se clive en acéto-acétate et acétyl coA.

Moins 90% de l'acéto-acétate. Ainsi 1 kg de foie du bœuf peut –il synthétiser 150g d'acéto-acétate par 24 heures (Lynen et al 1958).

La cétogenèse protidique revêt quantitativement une importance

Moindre :

_ le catabolisme de l'acide aminé cétogène principal, la leucine, se fait obligatoirement dans le foie par la voie des corps cétoniques.

_ Par contre Phénylalanine, Tyrosine, Isoleucine et Valine s'orientent soit vers la synthèse des corps cétoniques, soit vers la néoglucogenèse.

Remarquons, de plus, que le H. M. G. CoA intervient également dans la synthèse du cholestérol. Ceci explique :

_ Une synthèse accrue de cholestérol dans l'hyper alimentation génératrice d'un excès de lipides.

_ Un accroissement de la présence des corps cétoniques dans l'excès d'utilisation des lipides.

En fait la cétogenèse s'intègre dans le contexte général des besoins énergétiques de l'organisme.

2) Facteurs influençant la céto-genèse

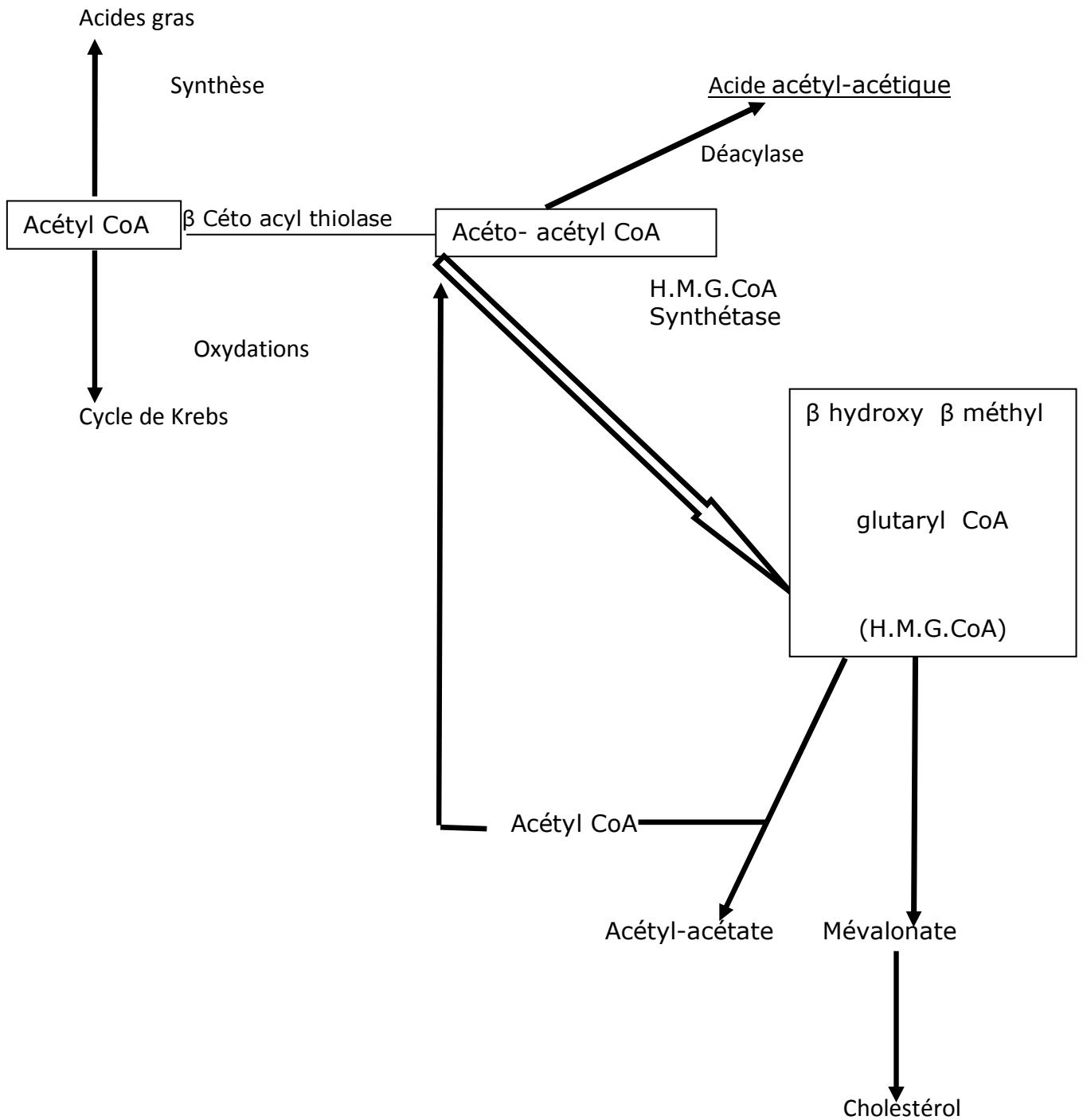
Lorsque la suppression des apports en glucides réserve temporairement les stocks glucidiques aux besoins indispensables (tissu cérébral, rein), la mobilisation des acides gras du tissu adipeux et la céto-genèse couvrent la majeure partie des autres besoins énergétiques. Dès la restauration de l'approvisionnement en glucose, la céto-genèse se réduit normalement.

Une même régulation de l'utilisation de l'énergie s'observe avec une ration riche en lipides. Le métabolisme énergétique s'oriente vers les acides gras et les corps cétoniques.

Mais, en réalité, les facteurs intervenant dans le déterminisme des taux des corps cétoniques sont nombreux. Ces corps résultent de la dégradation des acides gras, ce qui augmente les taux d'Acétyl CoA, d'Acetyl CoA et de D. P .N . H .□ , qui modifient à leur tour plusieurs réactions .

Commençons, tout d'abord, par l'utilisation préférentielle des acides gras dans le foie.

Figure 04 : Mécanismes de la cétogènes (Wieland O.1968)



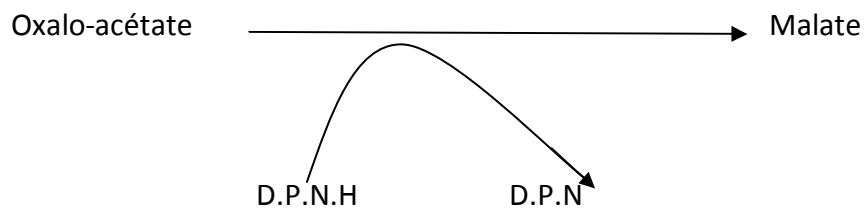
Des études sur diverses préparations hépatiques montrent que :

_ la respiration est stimulée par addition d'acides gras, même en présence de glucoses

_ le coefficient respiratoire diminue, dans les mêmes circonstances.

Il en résulte une production accrue de D.P.N.H, c'est-à-dire une augmentation du rapport D.P.N.H-D.P.N. ceci accroît la synthèse d'acide malique aux dépens de l'acide oxalo-acétique :

Figure 05 : Synthèse de l'acide malique (Wieland).



Cette diminution du taux d'oxalo-acétate entraîne une baisse de la synthèse de citrate à partir de l'acétyl CoA (Wieland), est donc une stimulation de la synthèse des corps cétoniques.

On observe en outre :

1 - une inhibition de la citrate synthétase par les longues chaînes d'acides gras, sous forme d'Acyle CoA, et/ou par l'A.T.P. Ceci intervient en plus de la diminution du taux d'oxalo-acétate.

2 - une inhibition de l'acétyl CoA carboxylase par les Acyl CoA.

3 - une stimulation de la β ceto acyl thiolase par augmentation du rapport acétyl CoA/CoA SH.

4 - une inhibition de la transformation du pyruvate en acétyl CoA par l'acétyl CoA lui-même et/ou le D.N.P.H. ce qui épargne le pyruvate et favorise la synthèse du glucose.

D'autant plus que s'ajoutent :

5 - une activation de la pyruvate carboxylase par l'acétyl coA

6 - une stimulation de la synthèse du glucose par le D .P .N .H.

Cette formation de corps cétoniques, survenant surtout lors de déficit en glucose, a donc plusieurs effets :

- Elle apporte de l'énergie fournie par les corps cétoniques

- Elle modère le catabolisme des acides gras, par la cétoxydation.

- Elle épargne le glucose par l'utilisation des acides gras et des corps cétoniques.

- Elle stimule la néoglucogénèse par la formation des corps cétoniques.

Ces deux dernières actions corrigent, d'une part, le trouble initial, et ralentissent, d'autre part, la production des corps cétoniques.

3) Contrôle hormonal de la cétoxydation :

le contrôle hormonal de la cétoxydation est réalisé par le rapport glucagon/insuline (Mac garry j.D 1976) .une augmentation de ce rapport entraîne un accroissement du contenu hépatique en Carnitine (Mac garry 1975),qui assure le transport des acides gras à longue chaîne vers l'espace intra mitochondrial (Brosman j.T 1973) (Fritz j.B 1961) (Mac garry) (Mac garry 1975) et permet leur oxydation ,donc la cétoxydation.des travaux récents précisent que l'augmentation du rapport

glucagon/insuline provoque une diminution de la concentration en malonyl Coenzyme A modère (Mac garry 1979) .accélérant ainsi l'oxydation des acides gras dans les mitochondries , en inhibant la Carnitine acyl transférase .

4) Conséquences pathologiques de l'hyper cétonémie :

Dans certains cas, la mise en jeu des corps cétoniques dépasse les besoins.ils s'accumulent alors, impliquant certaines conséquences

-le caractère acide des corps cétoniques provoque une acidose, leur excrétion urinaire crée une perte de sodium et potassium, diminuant ainsi la réserve alcaline du plasma (Bergman E.N 1971).

-l'acétyl-acétate et l'acétone induisent des symptôme nerveux .seule la toxicité propre du β hydrox butyrate se révèle relativement faible (Bergman E.N 1971).

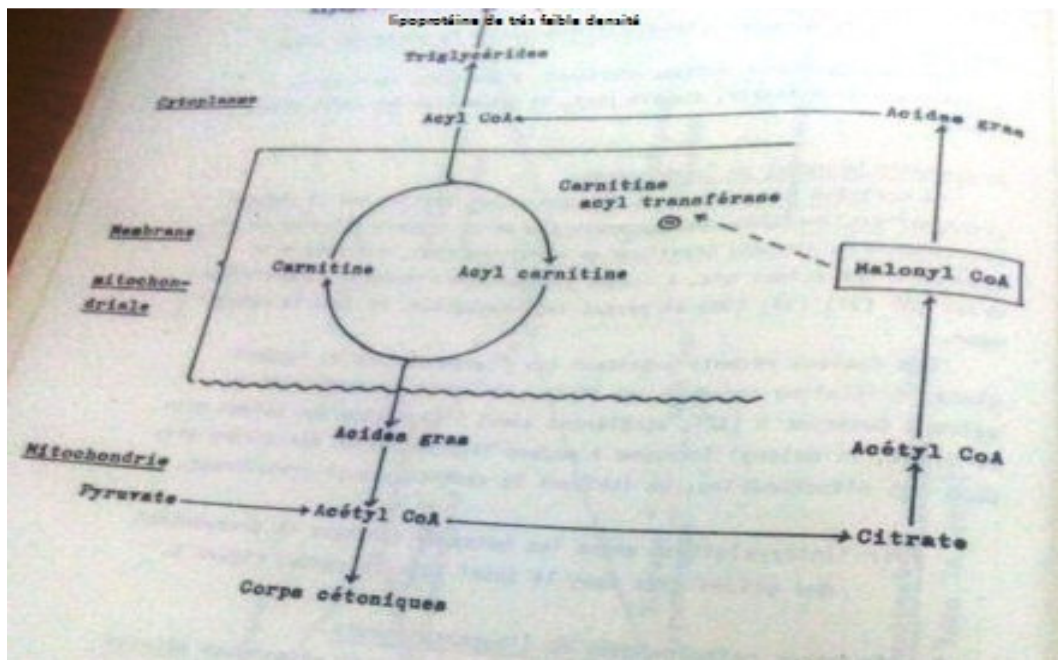


Figure 06 :Interrelation entre les voies de synthèse et d'oxydation des acides gras dans le foie(Bergman E.N 1971).

C .CETOLYSE

Rappelons que dans les mitochondries :

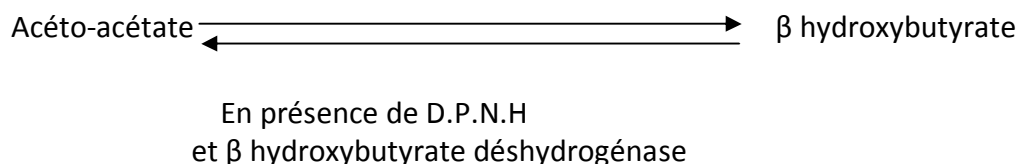


Figure 07: Réversibilité de la transformation du β hydroxybutyrate en acéto-acétate(Wieland 1968).

1) Mécanisme :

La cétolyse passe donc par l'utilisation de l'acéto-acétate.

L'acéto-acétate pénètre librement dans la cellule, indépendamment de la présence d'insuline .son utilisation métabolique reste donc normale chez le diabétique .cependant, il doit tout d'abord être réactivé en acéto-acétyl : CoA.

Deux modalités se présentent (Wieland 1968) :

a) Dans le foie : l'activation se fait par la thiokinase.l'acéto-acétyl CoA est scindé en 2 acétyl CoA, qui entrent dans le cycle de Krebs.

b) Dans les autres tissus : l'activation s'effectue par l'intermédiaire d'une transférase .le succinyl Coenzyme A fournit la Coenzyme A.

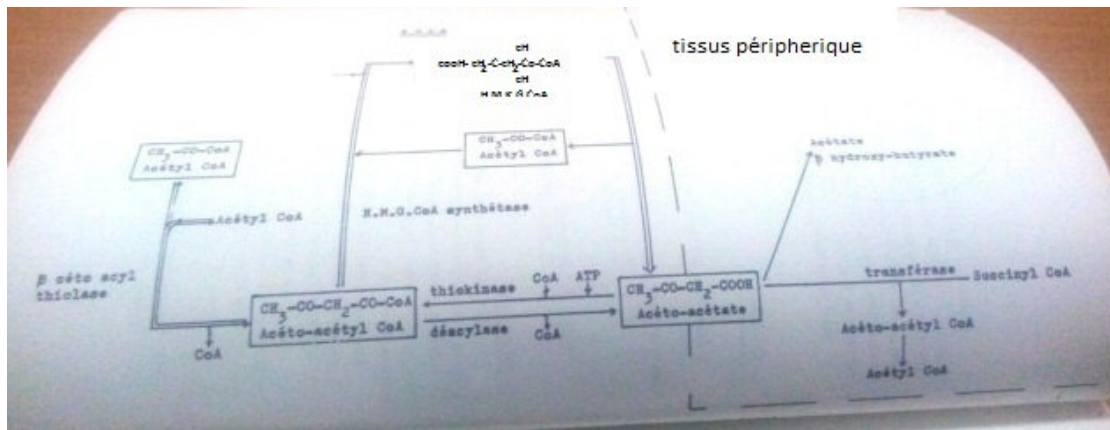


Figure 08 : production et utilisation des corps cétoniques (Weiland O.1968).

Les tissus foétaux dégradent aussi les corps cétoniques .ceci permet au fœtus de survivre, et même de se développer, en cas d'inanition de la mère .Par exemple, lors d'une inanition de 48 heures chez une rate gestante, du 18ème au 20ème jour de gestation, la croissance des fœtus est normale .leur masse double, alors que la mère subit une chute considérable de poids (Shambaugh G.E 1978).

2) Rôle de ces transformations :

Le foie, produisant de l'acéto-acétate, au lieu de dioxyde de carbone, comme produit terminal du métabolisme aérobie, intervient dans la régulation du métabolisme énergétique. En effet, des tissus extra hépatiques variés, spécialement le myocarde, utilisent l'acéto-acétate le β hydroxy butyrate de préférence aux autres substrats .Les corps cétoniques peuvent être donc considérés comme une forme spéciale de transport de l'énergie contenue dans les longues chaînes d'acides gras. Ce phénomène se compare d'ailleurs à un autre rôle du foie, qui est la mise en circulation du glucose à partir du glycogène. Le glucose y dispose aussi de la possibilité d'un éventuel retour au foie.

Ce processus compliqué de formation des corps cétoniques, partant de l'acétyl CoA et revenant à l'acétyl CoA présente 2 avantages :

-l'avantage d'être un système auto catalytique.

- l'avantage d'être un mécanisme automatique, incontrôlé, et par la de permettre à l'organisme de retarder l'utilisation énergétique de l'acétate, en mettant en réserve de l'énergie sous forme circulante facilement utilisable.

D) CETOSE PHYSIOLOGIQUE – CETOSE PATHOLOGIQUE :

Dans les conditions physiologiques d'un animal en bonne santé, bénéficiant d'une alimentation normale, formation et consommation des corps cétoniques s'ajustent de taille sorte que leurs taux dans l'organisme et le sang soient relativement faibles .mais ces taux peuvent s'élever considérablement en cas de dérèglement du métabolisme énergétique, soit d'origine alimentaire, soit d'origine pathologique.

Ajoutons que, d'après BERGMAN, la cétose résulte d'une augmentation de production de corps cétoniques, sans diminution de leur consommation. En effet, d'après lui, l'utilisation des corps cétoniques est proportionnelle à leur concentration sanguine, jusqu'à ce que celle-ci atteigne un seuil de 20 mg/ 100 ml de sang, chez le mouton.

Passé ce seuil, une faible addition de corps cétoniques se répercute au niveau sanguin. De plus, la consommation maximale de 7 à 10 g de corps cétoniques par heure ($0,4 \text{ g} / \text{h} \times \text{kg de poids vif} \frac{3}{4}$). Correspondant à 20 à 30 % de la formation de CO_2 par les tissus (Bergman 1964). Se constate aussi bien en toxémie de gestation, qu'en cétose artificielle, ou que chez les moutons normaux

Nous voyons donc qu'il existe une cétose physiologique et une autre cétose pathologique, dans laquelle les corps cétoniques ne sont qu'un témoin de l'état pathologique. Dans la toxémie de gestation et la cétose, la carence énergétique et l'hyperlipémie, qui en résulte, représentent les points essentiels.

I.2. ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

La toxémie de gestation survient en fin de gestation suite à un rationnement alimentaire inadéquat par excès (brebis grasse) ou par défaut (brebis trop maigre).

Dans les dernières semaines de gestation, la femelle voit ses besoins énergétiques augmenter de 30 à 40% à cause de la croissance des fœtus (qui se font à 80% à cette période). Le déficit est aggravé par la diminution du volume ruminal et donc de la capacité d'ingestion, liée à l'augmentation de l'encombrement utérin. Des facteurs intercurrents peuvent intervenir, tels qu'une chute de la température extérieure, des stress, des pathologies douloureuses à l'origine d'une anorexie ou du piétin qui complique l'accès à la nourriture.

Corrélation entre l'apport alimentaire et la cétonémie chez des brebis gestantes (porteuses de jumeaux) nourries au foin. 0.75kg/jour est l'apport de foin permettant la couverture du besoin énergétique d'une brebis non gestante. Le taux de corps cétoniques circulants est d'autant plus élevé que la différence entre le besoin énergétique et les apports est grande.

Dans les conditions physiologiques normales, toute carence en glucides entraîne une lipomobilisation avec formation de corps cétoniques qui sont dégradés dans le cycle de Krebs. En cas de carence énergétique, l'acétylcoenzyme A n'est plus synthétisé, ce qui entraîne un désamorçage du cycle de Krebs. Il n'y a alors plus de détoxification, et les corps cétoniques s'accumulent. Si ceux-ci ne sont pas toxiques dans les conditions normales, leur accumulation en grande quantité peut être à l'origine d'une acidose métabolique.

Toute atteinte hépatique (douve) favorise la toxémie de gestation, en empêchant la néoglucogénèse. L'hypoglycémie est à l'origine des Symptômes d'encéphalopathie hépatique.

Chez la chèvre, elles surviennent vers la fin de gestation et au début de lactation, le plus souvent pendant les six dernières semaines de gestations (chèvres qui portent des fœtus multiples), et pendant les quatre premières semaines de lactation chez les chèvres à lactation abondante.

La détection précoce des premiers symptômes et l'élimination des facteurs prédisposant au développement de la maladie permettent d'en réduire l'incidence à quelques cas sporadiques

a. Facteurs alimentaires :

L'alimentation est souvent à l'origine des déséquilibres du métabolisme et ce, de plusieurs façons différentes. Un ensilage mal conservé peut permettre le développement de clostridies à l'origine de la présence d'acides butyriques. Une suralimentation durant la période de tarissement est aussi invoquée.

La toxémie de gestation peut être causée par une erreur de rationnement durant la gestation. Quand elle est causée par une suralimentation durant le tarissement précédent, elle est qualifiée de toxémie de pléthore. Elle peut être aussi due à un jeûne, et en fin à des affections intercurrentes comme les bronchopneumonies qui amènent l'animal à réduire sa consommation de nourriture (Rook, 2000).

La toxémie de gestation peut être d'origine primaire (alimentaire) ou secondaire à toute situation accentuant la diminution de la CVMS ou ayant des répercussions sur les réserves adipeuses corporelles (stress, maladies, obésité, cachexie; Andrews, 1997, Rook, 2000, Radostits, 2007, Brozos et coll. 2011). Voici la liste des formes les plus communes et les plus souvent citées dans la littérature :

Toxémie de gestation primaire : Cette forme de la maladie est une des formes de toxémie la plus connue, mais non la plus commune, car elle résulte d'une combinaison de facteurs alimentaires durant la dernière moitié de la gestation (Radostits, 2007). Elle consiste en fait à une mauvaise gestion alimentaire soit venant d'un pâturage trop pauvre, d'une qualité de foin diminuée lorsque logé à l'intérieur, d'un refus de manger suite à un changement alimentaire brusque, d'un phénomène de dominance très important ou d'un défaut d'ajustement de la ration pour les chèvres avec des portées multiples (Radostits, 2007). Tous ces facteurs font en sorte de diminuer la CVMS de la chèvre et agissent sur le BEN en l'amplifiant, ce qui placera les animaux à risque de développer de la toxémie de gestation. Cette forme de la maladie doit toujours être considérée comme un problème de troupeau et doit donc être traitée à l'échelle de la population (Brozos et coll., 2011).

Toxémie de gestation chez les individus obèses : C'est la forme de toxémie de gestation la plus commune. Elle est caractérisée par le fait que les animaux obèses,

ayant une NEC supérieure à 4 (Brozos et coll., 2011), ont une prise alimentaire atténuée due à la forte accumulation de gras intra-abdominal (Morand-Fehr, 2005). Cela s'explique par le fait que la forte concentration de gras abdominal vient augmenter la pression intra-abdominale sur le rumen. Cette pression, déjà élevée due à l'augmentation de volume utérin, réduit davantage le volume d'ingestion possible (Radostits, 2007). Cela prédispose donc les chèvres obèses à avoir un BEN plus importante que les animaux de conditions corporelles adéquates dû à leur plus faible capacité d'ingestion.

Toxémie de gestation chez les individus maigres ou sous-alimentés : Forme plutôt rare de la maladie, cette forme de toxémie arrive à l'inverse des animaux obèses chez les animaux qui sont très maigres (NEC < 2 (Brozos et coll., 2011; Radostits, 2007). Souffrant déjà d'un manque d'énergie dû à leur sous-alimentation, ces animaux se retrouvent rapidement en manque de réserves graisseuses lorsque leurs fœtus entament leur période de croissance rapide. On retrouve souvent cette forme de maladie dans les élevages avec une dominance excessive sur un animal ou lorsque les éleveurs ne séparent pas les animaux selon les NEC, ne donnant pas ainsi la chance aux animaux maigres de bénéficier d'une correction alimentaire pendant les 2 derniers mois de lactation précédant le tarissement.

Toxémie de gestation secondaire : La toxémie de gestation secondaire est une maladie sporadique qui arrive lorsque les animaux ont une pathologie qui a un effet sur la prise alimentaire ou l'absorption d'énergie (Radostits, 2007). Les meilleurs exemples sont le piétin, les abcès de sole, la para tuberculose, une parasitose sévère à *Haemonchus contortus* et une pneumonie (Rook, 2000).

Toxémie de gestation induite par le stress : C'est dernière forme est sûrement la moins commune de toutes. Elle est associée avec un équilibre énergétique déjà précaire et le fait que si la chèvre subit un stress élevé, celle-ci arrêtera de manger pendant quelques jours (Smith, 2013). L'anorexie ainsi induite provoquera une absence de consommation d'aliment qui mènera rapidement à un BEN excessif. Les stress possibles sont le transport d'un animal en fin de gestation, l'attaque par un chien berger ou l'installation de dominance dans un groupe en fin de gestation

(Smith, 2013). Il faut toutefois faire attention, la classification proposée n'est qu'un guide pour aider le médecin vétérinaire et l'éleveur à catégoriser la maladie afin d'identifier le facteur de risque le plus important chez l'animal atteint. Il ne faut pas oublier que la toxémie de gestation est en fait dans la plupart des cas multifactorielle (par exemple, chèvres grasses qui ne mangent pas ou avec alimentation sous-optimale ou chèvre maigre dominée suite à un changement de parc) d'où l'importance d'une approche préventive de la maladie qui permettrait de cerner l'ensemble des facteurs de risque dans l'élevage.

a. a. Excès d'énergie en fin de lactation:

L'excès de concentré énergétique en fin de lactation conduit à un développement important des graisses internes de l'animal. Elles occupent alors avec l'utérus la majeure partie de la cavité abdominale. Il en résulte une diminution du volume du rumen et de la capacité d'ingestion, alors que les besoins énergétiques pour le ou les fœtus sont en forte augmentation. Par ailleurs, le sur engraissement de l'animal conduit à une phase de lipomobilisation encore plus importante en fin de gestation (Sauvent et al. 1991). A ce stade l'augmentation de la densité énergétique de l'aliment ingéré diminue le risque de toxémie de gestation en diminuant la lipomobilisation. Cependant cette augmentation, mal contrôlée, peut à contrario induire un état d'acidose ruminal et donc une anorexie puis un état de cétose. Au début de la lactation, la capacité d'ingestion des moutons n'est pas suffisante pour satisfaire à tous ses besoins énergétiques (figure 2). Durant les premiers jours après la mise bas, la lipomobilisation est maximale. Il y a perte de poids et la balance énergétique atteint les valeurs négatives les plus fortes. La cétose de lactation est favorisée par un excès d'énergie dans la ration avant la mise bas : les animaux sont alors gras et auront une lipomobilisation plus intense.

a.b. Sous-nutrition:

La sous-nutrition peut être directe par l'utilisation d'une ration trop pauvre en énergie, ou indirecte, par l'effet d'une maladie associée induisant une diminution de

la consommation alimentaire. Dans ce cas, la cétose est dite secondaire (Lean et al ., 1991 ;et Broqua Chartier , 1995).

Expérimentalement, la couverture de 55 à 70 % des besoins énergétiques, et de 60 à 95 % des besoins azotés six semaines avant la mise bas, permet de produire des signes de toxémie de gestation chez 100 % des animaux, deux à trois semaines plus tard (Morand- Fehr et al ,1984).

b. Autres facteurs:

Les brebis ayant de nombreux fœtus ont des besoins encore plus élevés en glucose qui ne peuvent être assurés, compte tenue des capacités d'ingestion. Il existe de fortes variations individuelles portant sur l'aptitude des animaux à mobiliser leur graisse de réserve. Cette aptitude n'est pas liée à la quantité du tissu adipeux. Des animaux sans signes cliniques peuvent présenter des signes biologiques de cétose : l'expression clinique est donc variable et peut parfois être nulle. L'absence d'exercice musculaire est un facteur favorisant de l'état de cétose car la contraction musculaire, bien qu'augmentant les besoins énergétiques, permet la consommation partielle des corps cétoniques et la production de lactate précurseur de la néoglucogenèse (Sauvent et al. 1991)

De manière générale, tous les éléments d'inconfort du mouton en fin de gestation sont susceptibles de favoriser l'apparition de la toxémie de gestation : courants d'air, écarts thermiques, qualité de la litière. L'âge (après la troisième lactation) et le stress sont également des facteurs favorisant l'état de cétose. Enfin, le niveau de production laitière est lié négativement au bilan énergétique et azoté (Sauvent et al, 1984) : les animaux à haute production, malgré leur forte capacité d'ingestion, sont ceux qui se trouvent en déficit énergétique le plus marqué et donc les plus exposés au risque de cétose.

1.2.2. PATHOGENIE

Deux causes sont responsables de la pathogénie: l'une est le besoin en glucose de l'utérus gravide, l'autre est la situation endocrinienne de la femelle gestante.

a. Besoins accru en glucose :

Le glucose intervient dans différents mécanismes métaboliques. Voici en résumé les Métabolismes utilisant le glucose :

a. a. Le métabolisme énergétique cellulaire:

A la différence des monogastriques, le glucose est économisé grâce aux métabolismes des AGV dans le cycle de Krebs. Les principaux tissus à fort besoin énergétiques, utilisant donc glucose et AGV, sont: les muscles, en particulier le myocarde, la mamelle, le fœtus et le cerveau. En début de lactation, la production de lait est prioritaire par rapport aux besoins métaboliques tissulaires. En fin de lactation; le fœtus est prioritaire par rapport au lait.

a.b. Le métabolisme lipidique :

Le catabolisme lipidique est un excellent producteur d'énergie et ne peut se passer du glucose et de ses dérivés. L'anabolisme lipidique nécessite également du glucose par le biais du NADPH₂ (Nicotinamide di phosphate).

a.c.Le. Le métabolisme fœtal :

La fin de gestation est la période où la vitesse de croissance fœtale est maximale, ce qui signifie une forte exportation de nutriments vers l'utérus, soit de 30% à 50 % des métabolites. Parmi les nutriments disponibles, le fœtus a surtout besoin de glucose, d'acides aminés et de lactate (Bell, 1995). Comme aucun aliment ingéré par la mère n'est absorbé sous forme de glucose, elle doit synthétiser la totalité du glucose qu'elle va utiliser et exporter (Foster, 1988). Ces besoins ont même été quantifiés et représentent près de 46 % de glucose disponible pour la mère et 72 % des acides aminés maternels ainsi exportés vers l'utérus.

Les enveloppes placentaires elles-mêmes sont d'importantes consommatrices avec un taux de récupération de 65 % du glucose destiné à l'utérus.

Une gestation multiple est donc d'autant plus coûteuse en glucose. Pendant la gestation, l'organisme de la brebis va s'adapter en augmentant volontairement la quantité de nourriture ingérée. La quantité de glucose prélevée par l'utérus est proportionnelle à la glycémie de la brebis car le glucose est distribué au placenta par un mécanisme de diffusion facilitée. Il n'en est pas de même pour les acides aminés qui traversent la barrière placentaire grâce à des transporteurs actifs et donc, la sous-nutrition maternelle a peu d'effets sur les prélèvements fœtaux. Le déficit en glucose peut être compensé par une augmentation catabolisme protéique (Bell, 1995).

a.d. La production de lait :

C'est la principale utilisation du glucose, puisque le lait se constitue grâce à l'effet osmotique du lactose dans la mamelle (une molécule de lactose égale deux molécules de glucose). Une brebis en déficit glucosé ne donne plus de lait. La hiérarchie des besoins en glucose est bien établie: les tissus prioritaires sont le cerveau, le myocarde, la mamelle et le fœtus. Le développement de la glande mammaire durant la fin de gestation augmente aussi les dépenses énergétiques, au moment même où la croissance du fœtus est maximale. De plus ce développement est proportionnel au nombre de fœtus.

b. Les interactions hormonales :

Plusieurs hormones interviennent dans cette utilisation :

- * Des hormones hyperglycémisants : glucagon, glucocorticoïde, adrénaline.
- * Des hormones lipomobilisatrices : somatotropine (action anti-insulinique), glucagon, glucocorticoïde, adrénaline, œstrogènes (stimulent la production de somatotropine), hormones thyroïdiennes.
- * Des hormones favorisant la lipogenèse : insuline (le glucose favorise aussi la lipogenèse), progestérone.

En fin de gestation, la balance hormonale de la brebis a tendance à aggraver cet état d'hypoglycémie: la concentration en insuline est très faible, celle de l'hormone de croissance très élevée (Vernon et al, 1981). La prolactine et la progestérone ont également des concentrations élevées. Ce statut endocrinien donne entière priorité à la couverture de tous les besoins en glucose de l'utérus gravide qui favorise l'apparition d'une hypoglycémie et de la lipomobilisation. Lorsque cette lipomobilisation est excessive, la capacité d'oxydation du foie est dépassée, et les cycles de transformation ne sont plus complets. L'acétyl co-enzyme A est alors l'intermédiaire métabolique le plus intéressant à considérer. Il provient d'une part de l'ion acétate issu des fermentations ruminales (en proportion d'autant plus grande que le pH est élevé) ou de l'ion butyrate : les foin et les ensilages d'herbe produisent beaucoup d'ions acétate, les betteraves et le maïs beaucoup d'ions butyrate. Il provient d'autre part des graisses de réserve mobilisées et catabolisées (bêta oxydation des AGL). Il provient d'autre part du catabolisme protidique par désamination des acides aminés, soit à partir des acides aminés glucoformateurs (glycine, sérine, alanine) par l'intermédiaire de pyruvate, soit à partir des acides aminés céto-gènes (leucine, tryptophane, tyrosine, phénylalanine).

Le catabolisme des acides aminés conduit à l'acétyl-Co A. L'acétyl-Co A peut être oxydé ou transformé en acide gras. Il est oxydé dans le cycle de Krebs à condition que l'oxalo-acétate soit disponible, puis synthétisé en acide gras, à condition qu'il y ait du NADPH₂ disponible (issu directement du glucose par la voie des pentoses) : c'est l'anabolisme lipidique.

Le déficit en glucose entraîne l'accumulation de l'acétyl-Co A qui n'est plus complètement oxydé dans le cycle de Krebs. Il s'oriente alors vers une autre voie métabolique qui produit les corps cétoniques :

* L'acide acétyl-acétique synthétisé principalement dans le foie à partir de deux molécules d'acétyl-Co A.

* L'acétone dérivant de l'acide acétyl-acétique par décarboxylation.

* On peut rattacher aux corps cétoniques leurs dérivés hydrogénés métaboliquement très voisins, et en particulier l'acide β hydroxybutyrique synthétisé dans le foie par hydrogénation d'une molécule d'acide acétyl-acétique. Cette substance peut être également synthétisée chez les ruminants dans la paroi du rumen et dans les lames du feuillet à partir de l'acide butyrique. Cette voie métabolique est l'une de très rares qui ne soit pas régulée. La régulation de la production des corps cétoniques est liée aux taux des acides gras libres plasmatiques (AGLP). L'augmentation du taux des AGLP aura pour conséquences, dans l'hépatocyte, d'orienter le métabolisme de l'acétyl-Co A vers la formation accrue de corps cétoniques selon plusieurs mécanismes :

- En premier lieu par le freinage des réactions NAD⁺ dépendantes (en particulier la transformation du malate en oxalo-acétate dans les mitochondries) , ce qui ralentit le cycle citrique et diminue l'utilisation de l'acétyl-Co A.

- En second lieu, l'excès d'AGLP présente également une action inhibitrice sur la citrate-synthétase et sur les enzymes de la synthèse des acides gras.

- cette augmentation du taux des AGLP est à l'origine de l'accumulation des corps cétoniques dans les cellules adipeuses.

Il y aura donc cétose lorsqu'il y aura accumulation d'acétyl-Co A, dont la seule issue sera la cétogenèse. Toute accumulation d'acétyl-Co A peut avoir pour origine l'un ou l'autre facteurs suivants :

un excès d'apport d'acétate ou de butyrate d'origine alimentaire (à partir des AGV produits par les fermentations microbiennes intra ruminales), ou d'origine métabolique (pour l'acétate lorsque se produit une lipomobilisation excessive entraînant une libération accrue des AGLP), une inhibition de la synthèse des acides gras due au blocage de la citrate synthétase (excès d'AGLP), ou à une production insuffisante de NADPH₂, normalement fournie par la voie des pentoses, une insuffisance d'apport en oxalo-acétate , consécutive à un déficit en glucides disponibles. Celui-ci est dû soit à des besoins accrus en glucose, comme c'est le cas chez les brebis en fin de gestation, soit une insuffisance d'apport en glucose, celui-ci

étant essentiellement métabolique chez les poly gastriques. Ainsi, l'hyper cétogénèse trouvera son origine dans l'insuffisance de la production d'oxalo-acétate du fait d'un déficit en glucose disponible, que celui-ci provienne d'un excès d'utilisation ou d'une insuffisance de sa production par la néoglucogénèse (Bezille, 1995).

Cette accumulation de corps cétoniques dans l'organisme, le lait et l'urine s'accompagne:

- * D'une baisse d'appétit.

- * D'une baisse des fonctions immunitaires : l'acide β -hydrox butyrique est

Immunodépresseur.

- * D'un rapport glucagon/ insuline élevé.

- * D'un amaigrissement intense car l'animal essaye de compenser son déficit énergétique par la lipomobilisation. Mais ces AGL vont s'accumuler dans les cellules hépatiques et ainsi diminuer leur capacité métabolique dans la néoglucogénèse. Cela aggrave encore la situation d'hypoglycémie.

En résumé, les principaux facteurs favorisant l'apparition d'une toxémie de gestation sont :

- * L'état d'engraissement excessif des animaux ou leur maigreur exagérée.

- * Une sous-alimentation énergétique de la brebis surtout en fin de gestation.

- * Un déficit énergétique aggravé par une ingestion insuffisante de la ration du fait de la réduction du volume du rumen en raison de la place occupée par l'utérus dans l'abdomen.

- * Toute atteinte hépatique (surcharge grasseuse chez les animaux trop gras, parasitisme intense) qui va diminuer sa capacité d'oxydation et donc augmenter la production des corps cétoniques.

* Toute situation de stress qui va entraîner une sur consommation de glucose sanguin :

Transhumance trop longue ou manque de déplacement pour les animaux en bergerie, changement brutal dans l'alimentation, arrêt momentané de l'abreuvement à cause du gel, variations brusque des conditions climatiques telles que des orages violents ou une chute brutale de la température.

En conclusion, on peut dire que la brebis enfin de gestation se trouve dans un équilibre énergétique fragile.

I.3. SYMPTÔMES:

Les signes cliniques de la toxémie de gestation commencent à être perceptibles durant les six dernières semaines de gestation, principalement les deux dernières et le premier mois de lactation (Braun, 1989). De nombreux animaux en fin de gestation sont de surcroît en état de cétose subclinique.

3.1. LA FORME EN « HYPO »

C'est la forme la plus fréquente. Elle se traduit par une atonie générale, une apathie voire une somnolence. L'animal reste isolé, à l'écart du troupeau et répugne à tout déplacement, car sa démarche devient difficile. Il devient insensible aux stimulés de l'environnement. Les oreilles sont basses, les mouvements deviennent lents. Le mouton commence à refuser de s'alimenter. Déjà à ce stade on peut percevoir l'odeur caractéristique de l'haleine de la brebis : l'air expiré sent la pomme de reinette à cause de l'acétone (BEHRENS 1987). La situation peut encore s'aggraver : la démarche de l'animal devient chancelante et incertaine.

Il refuse souvent de se lever. Le décubitus survient rapidement : il est d'abord sternal avec la tête en self auscultation, puis latéral. Il tombe dans un état comateux et la mort survient rapidement suite à une toxémie provoquée par la mort des fœtus dans l'utérus. Pendant toute l'évolution, la température reste le plus souvent normale, mais la perte d'appétit est totale.



Photo N° 02 : Un cas de toxémie de gestation d'une brebis à la fin de gestation (Ferrer et al).



Photo N° 03 : Brebis et chèvre en toxémie – Prostration, "self-auscultation "(C Delaunay).

3.2. LA FORME EN « HYPER »

La forme nerveuse en hyper est rare. L'animal se déplace sans but avec la tête en opisthotonos. Il présente parfois des crises convulsives. La mort conclut cette forme comme d'ailleurs la précédente.

3.3. LE SYNDROME HUMORAL

Le syndrome humoral associe, outre la forte élévation de la concentration sanguine en corps cétoniques et en acides gras libres, une déshydratation importante, une acidose, une hypocalcémie et une élévation de créatinine. Les perturbations métaboliques sont donc graves et elles ont tendance à s'accroître au fur et à mesure de l'évolution.

3.4 .Symptômes généraux et digestifs

L'appétit est fortement perturbé et devient très sélectif. Les animaux atteints délaissent d'abord les concentrés puis le foin et enfin, ils refusent toute nourriture. Les brebis atteintes de toxémie de gestation refusent même, dans les derniers temps de la maladie, d'aller s'abreuver. La rumination devient irrégulière.

Les fèces sont souvent secs et compactes et signent une constipation. L'animal atteint maigrit rapidement et la perte de tissu gras sous-cutané entraîne une perte d'élasticité de la peau (RADOSTITIS et al, 1994).

Cette perte de poids est associée chez la vache à une diminution de la production laitière qui peut varier entre cinq et dix kilos de lait par jour

(BAREILLE et BAREILLE, 1995).

Une odeur caractéristique dite de pomme reinette est perçue à l'olfaction des urines, du lait ou de l'air expiré. Cette odeur est due à l'acétone, qui est un métabolite de l'acéto-acétate.

3 .5.Symptômes nerveux

Des symptômes nerveux sont observés dans la quasi-totalité des cas cliniques de toxémie de gestation. Dans les cas de cétose clinique, 10 % des animaux seulement présentent ces troubles nerveux (BAREILLE et BAREILLE, 1995).

La brebis atteinte de toxémie de gestation se tient éloignée du reste du troupeau et erre en heurtant des obstacles, sans s'en rendre compte. Elle n'est pas affectée par la présence du berger ou du chien, mais présente une hyperesthésie qui peut rendre son traitement plus difficile. La plupart des réflexes oculaires et auditifs sont diminués. Le réflexe de clignement à la menace disparaît mais la réflexe pupillaire photo moteurs sont conservés (SCOTT et WOODMAN, 1993).

I.4.Diagnostic

Le diagnostic peut être confirmé par la recherche de corps cétoniques dans l'urine, le sang et le lait. On peut aussi noter une hypoglycémie (20 a 40 mg/dl) mais aussi, lors de mort foetale ou, en fin d'évolution, hypoglycémie.

L'atteinte rénale se traduit par une augmentation de la créatinine (> 2.25 mg/ dl). La déshydratation peut être vérifiée par la recherche de l'hématocrite (> 35% correspond à une déshydratation sévère).

A l'autopsie la brebis est très grasse ou très maigre, son utérus contenant un plusieurs foetus (parfois en état de décomposition).

La fois apparait hypertrophiée, gras, friable et gris-jaunâtre. cette dégénérescence granulo-graisseuse peut être également observée sur les reins, les surrénales et le cœur.

4.1 .Dans le sang

a. Hypoglycémie

Normalement compris entre 40 et 70 mg/dl, le taux du glucose sanguin est inférieur à 30 mg/dl lors d'acétose (il peut atteindre 15 à 25 mg/dl). Cependant on peut observer des glycémies subnormales, voire normales, chez des ruminants en état d'acétose depuis plusieurs jours, ce qui indique qu'on ne saurait faire de l'hypoglycémie la seule cause de la maladie, même si celle-ci en est une manifestation très fréquente.

B. Hyper cétonémie

Un rumen de petite taille pouvant présenter en outre des lésions d'acidose aigue ou chronique.

Le foie présente une dégénérescence granulo-graisseuse : il apparaît hypertrophié, gras, friable et de couleur gris-jaunâtre traduisant la stéatose hépatique, reflet de la lipomobilisation. La vésicule biliaire est souvent hypertrophiée, mais il n'y a jamais d'ictère. Cette dégénérescence granulo-graisseuse peut aussi être observée au niveau du cœur, des surrénales et des reins.

c. Augmentation du taux des AGLP

Ce taux normalement égal à 8mg/dl est nettement augmenté lors d'acétose (30mg/dl).

Cette augmentation indique une lipomobilisation intense.

4.2 .Dans le lait

La composition du lait lors de cétose varie en faveur d'une augmentation du taux butyreux qui est causée par l'augmentation d'acides gras et de β -hydroxy-butyrates intervenant dans la synthèse de la matière grasse du lait (Duffield, 2000). Par contre, le taux protéique tend à diminuer, certainement parce qu'une partie des protéines est dirigée vers le catabolisme et la production d'énergie.

Lors de cétose, clinique ou subclinique, un excès de corps cétoniques dans le lait peut être détecté (un taux d'environ 3mg/dl peut augmenter jusqu'à 40mg/dl) grâce à un test utilisant du nitroprussiate en milieu ammoniacal. Le mélange lait réactif se colore en violet. Cette méthode est utilisable sur le terrain et rapide, bien qu'elle soit peu sensible.

4.3. Dans l'urine

La seule présence de corps cétoniques dans l'urine n'est pas interprétable car des corps cétoniques peuvent provenir de la dégradation des acides gras à courte chaîne dans la paroi du rumen. Des concentrations urinaires de corps cétoniques entre 80 et 1300 mg/dl indiquent une cétose ou une toxémie de gestation (Radostitis et al, 1994).

Un simple examen de routine avec une bandelette urinaire peut mettre en évidence une cétonurie. La détection des corps cétoniques dans l'urine ou le lait est réalisée par ajout de nitroprussiate, en présence d'ammoniac. Le nitroprussiate se colore alors en violet en présence d'une fonction cétone. Ce test est donc peu sensible au β -hydroxybutyrate.

4.4. Nécrosique

1.5. Le traitement

Le traitement de la toxémie de gestation est peu satisfaisant, à moins que la brebis ne soit sur le point de mettre bas. Le taux de mortalité peut atteindre 90%. Il a pour but de rétablir l'équilibre énergétique. En théorie, il vise à corriger l'hypoglycémie de deux façons séparées ou associées : en augmentant les apports de glucose et en réduisant les exportations fœtales. Il faut dans ce cas déclencher la mise bas.

5.1. Augmentation des apports en glucose

a. Par voie parentérale :

La fluidothérapie par voie intraveineuse de solutés hypertoniques et de lactate peut donner de bons résultats. Elle permettra également de corriger l'acidose et la déshydratation associée. Dans les formes graves, lorsque l'animal délaisse sa nourriture, on injecte classiquement par perfusion intraveineuse 100 à 200 ml de soluté glucosé hypertonique à 30 % ou à 50 % de glucose, des solutés de calcium et de méthionine et du bicarbonate de sodium (lutte contre l'acidose métabolique) matin et soir pour maintenir l'animal en vie s'il n'est pas trop loin du terme. Cependant, ce traitement est le plus souvent inutile :

- * le glucose administré est pratiquement éliminé simultanément par voie urinaire (apparition d'une glycosurie forte et précoce).
- * Les quantités administrées sont souvent très faibles en regard des besoins (100 ml à 30 % de glucose apportent 120 Kcal alors que le métabolisme de base est supérieur à 2000 Kcal)

* Il y a un risque important de choc osmotique.

b.Par voie orale

Dans la forme frustre, lorsque l'animal se nourrit encore, l'apport d'un aliment énergétique (fourrage de qualité et appétent, céréales) peut permettre la guérison. La prise orale de précurseur de glucose comme par exemple le glycérol, le propionate, le propylène glycol ou le saccharose va accélérer le rétablissement de l'animal. Il s'agit de fournir des substrats permettant de stimuler la néoglucogenèse, principalement à partir de propionate de sodium, à raison de 100 à 200 g, deux fois par jour, ou de propylène glycol à raison de 60 ml deux à quatre fois par jour (36).

5.2. Activation de la néoglucogenèse et réduction des exportations fœtales :

La dexaméthasone est le traitement de la toxémie de gestation le plus intéressant car il accroît fortement la néoglucogenèse à partir des substrats externes (acide propionique, acide lactique) et en même temps, il induit la parturition salvatrice pour la mère, en supprimant les soustractions fœtales. L'induction de la parturition peut être obtenue par les prostaglandines (10 mg de PGF₂α) (BROQUA C.C et CHARTIER R 1995) si la brebis est à une semaine du part, ou par l'injection de 12 à 16 mg de dexaméthasone, qui provoque la mise bas dans les 2 à 3 jours après l'injection chez les brebis pleines de plus de 140 jours (MALOINE 1985). Une guérison spectaculaire peut se produire après l'agnelage (BEHRENS et al 1976). Cependant les agneaux sont souvent morts. La césarienne reste sans aucun doute le meilleur traitement si l'animal est proche du terme. En résumé, et en pratique courante, on considère en général que si l'animal est à plus de 15 jours de l'agnelage, il vaut mieux au plan économique, l'expédier à l'abattoir. A moins de 15 jours de l'agnelage, on peut tenter la mise bas provoquée ou la césarienne, sans perdre de vue les difficultés consécutives pour l'élevage des agneaux, des risques de non délivrance, de métrite et d'agalactie.

5.3. Autres traitements

❖ L'insuline

L'utilisation de l'insuline en cas de toxémie de gestation ne donne que peu de résultats.

Son utilisation a donc été progressivement abandonnée (Rook, 2000).

Pourtant, l'insuline agit à quatre niveaux : elle limite la lipolyse, elle favorise l'utilisation des corps cétoniques par les tissus périphériques, elle inhibe la cétogenèse et bloque l'effet cétogène d'une concentration sanguine importante de glucagon. C'est dans cette optique qu'elle est utilisée lors de cétose. Elle est utilisée avec du glucose ou des glucocorticoïdes pour limiter son effet hypoglycémiant. En effet, il n'existe pas de dose qui limite la lipogenèse et qui n'ait pas trop de retentissement sur la baisse de la glycémie (Hayirli et al, 2002).

Son utilisation associée à celle des glucocorticoïdes est même meilleure que l'utilisation de glucocorticoïdes seuls (Herdt et Emery, 1992). On l'utilise en injection sous cutanée sous forme d'insuline-protamine zinc à 20 à 40 UI en sous cutanée ou intramusculaire tous les jours pendant trois jours (Marteniuk et Herdt, 1988).

❖ L'hormone de croissance

Son utilisation reste encore controversée et est pour l'instant interdite en France. Pourtant, des injections d'hormone de croissance accompagnées d'un traitement à base d'électrolytes par voie orale ainsi que de glucose sont plus efficaces qu'un traitement à base d'électrolytes et de glucose dans le cadre du traitement de la toxémie de gestation (Rook, 2000).

❖ La vitamine B12 et le cobalt

Ils sont couramment utilisés dans le traitement de la cétose et de la toxémie de gestation car ils permettent une meilleure utilisation du propionate dans le mécanisme de la néoglucogenèse (Bareille et Bareille, 1995 ; Bezille, 1995).

❖ La niacine

La niacine est une molécule qui a la propriété d'inhiber la lipolyse. On l'appelle aussi acide nicotinique. Elle agit en bloquant l'action de l'adénylate cyclase et stoppe ainsi la synthèse d'AMPc dans le tissu adipeux, ce qui limite sa mobilisation. De plus, elle permettrait ainsi de diminuer la concentration plasmatique d'acides gras non estérifiés. En outre, la niacine permet une augmentation de l'ingestion et de la synthèse bactérienne (Bareille et Bareille, 1995). Son efficacité est controversée par l'effet rebond qui suit l'augmentation de la glycémie et la diminution de la cétonémie, à dose thérapeutiques de 40 à 50 g deux fois par jour.

L'utilisation d'une dose de 12 g empêche l'apparition de ces effets rebonds (Bareille et Bareille, 1995). On l'utilise donc avec des glucocorticoïdes, par exemple.

Toutefois, la niacine semble plus efficace lorsqu'elle est employée dans un but prophylactique et non thérapeutique (Herdt et al, 1988).

❖ Les protecteurs hépatiques

Ils sont aussi appelés facteurs lipotropes et sont souvent employés pour éviter la stéatose

Hépatique mais n'ont pas d'effet direct sur la toxémie de gestation. Cependant, la stéatose hépatique diminue l'intensité de la néoglucogénèse et peut être un facteur aggravant lors de toxémie de gestation.

La méthionine et la choline sont ainsi utilisées en prévention des surcharges hépatiques. Ce sont des molécules donneuses de groupement méthyle pour la formation des phospholipides (Grummer, 1993).

Leur absorption orale les entraîne dans le rumen où ces composés vont être en grande partie dégradés par la flore. Ils doivent donc être enveloppés d'une substance non dégradable afin d'être protégés.

I.6. Prévention

La capacité d'ingestion et les besoins des animaux varient fortement dans les six dernières semaines précédents la mise bas, et au début de la lactation. Par ailleurs, l'écart entre les apports énergétiques (évolution de l'ingestion volontaire) et les besoins se traduit par un bilan énergétique négatif pendant six à dix semaines autour de la mise bas (Broqua et Chartier 1995). La prophylaxie de la toxémie de gestation repose donc premièrement sur le contrôle du régime alimentaire et secondairement sur le contrôle de la mobilisation des réserves lipidiques. L'alimentation sera donc adaptée à l'état physiologique de l'animal, surtout pendant les huit dernières semaines de gestation quand la croissance des fœtus est maximale. Dans la mesure du possible, il faut essayer d'allouer les animaux en fonction de leur stade physiologique pour faciliter le rationnement alimentaire. La stratégie de rationnement a deux objectifs : couvrir au maximum les besoins de la mère et du fœtus, et préparer la future lactation. Pendant la période ante-partum, il faut éviter l'embonpoint par surcharge grasseuse et stimuler l'appétit de l'animal quelques semaines avant le part : le foin doit être d'excellente qualité et il faut mettre à disposition des brebis une grande quantité d'eau accessible en toutes circonstances.

A partir de la seconde moitié de la gestation il faut fournir aux animaux une ration composée d'aliments de faible digestibilité assurant une bonne activité de la microflore du rumen. Ce n'est que six à huit semaines avant le terme que l'on envisagera un régime de forçage afin de préparer la brebis à consommer des concentrés et de stimuler son appétit. Ce régime comprend l'apport par paliers successifs de concentrés de céréales de 250 mg par jour au début pour arriver à 1 kg par jour pendant les deux dernières semaines de gestation. Cela permet une limitation de la mobilisation des réserves lipidiques en fin de gestation, et donc un maintien d'une production laitière élevée en début de lactation sans effet négatif sur la persistance de la lactation dans la période s'étendant du pic de lactation à la saillie. On peut aussi ajouter avec profit de la mélasse : elle rend la nourriture plus appétent et apporte également des glucides. Un exercice musculaire léger et régulier est conseillé pendant la gestation pour limiter l'engraissement excessif. Par ailleurs,

il faut éviter toute situation de stress, toute cause d'anorexie pouvant favoriser l'apparition d'une toxémie de gestation.

Etude expérimentale:

I. Objectif :

L'objectif de notre travail est d'évaluer le taux de BHB chez des brebis après agnelage. Afin de mettre en évidence la présence d'une éventuelle toxémie de gestation. Notre hypothèse initiale est qu'il existe peut-être une éventuelle hypercétonémie post-partum chez la brebis après une perte d'appétit cela peut être due à un bilan énergétique négative ou à l'environnement. Notre hypothèse secondaire est la recherche d'une hypercétonémie post-partum (après agnelage): cétose de lactation. La période à risque correspond en fait au premier mois de lactation, mois pendant lequel la brebis est encore en BEN.

C'est pour cette raison que les prélèvements ont été réalisés en 3^{ème} ou 4^{ème} jour post-partum. L'objectif de cette expérience était donc de détecter l'hypercétonémie post-partum chez la brebis en se basant sur la valeur optimale de BHB sanguins.

II. Matériel et méthodes :

DESCRIPTION DES ANIMAUX :

5 brebis entre 6 et 8 mois d'âges ont été incluses dans cette étude. Un tableau récapitulatif des prélèvements réalisés pour cette étude.

Les 5 échantillons ont été exploités pour l'étude de la mesure du BHB dans le sang avec l'appareil Optium Xceed®.

Facteurs de risque de Toxémie de gestation : Nous avons recensé l'ensemble des informations relatives aux facteurs de risque de la toxémie de gestation subclinique, et qu'ils étaient disponibles pour les brebis recrutées.

Intervalle mise bas-prélèvement :

Les brebis ont été choisies en fonction du nombre de jours après mise bas. Elles ont été prélevées entre 2 et 3 jours après agnelage.

Prélèvement :

Les prélèvements ont été effectués entre le mois de décembre et le mois de janvier 2016 chez des brebis juste après l'agnelage. Les prélèvements ont été réalisés sur des tubes héparines et centrifugés à 3500 tours par minute pendant 10 min puis le plasma a été récupéré pour la réalisation du dosage de BHB.

Les échantillons ont été conservés à 5°C jusqu'au moment de l'analyse.

Aucun additif n'a été ajouté pour la conservation. Les dosages ont été réalisés en JANVIER 2016, après que les prélèvements sont restés congelés pendant une durée de 15 à 20 jours.

Les animaux :

Des prélèvements sanguins ont été réalisés sur 5 brebis de la race Ouled-Djellel entre l'âge de 6 et 8 mois. Après mise bas au niveau de la région de Khemis Meliana (2 prélèvements) et Ghardaïa (3 prélèvements) afin de rechercher les corps cétoniques plus précisément le BHB parce qu'il a une forme biochimique plus stable dans le sang qui nous assure la fiabilité de nos résultats.

Réalisation du dosage :

Les dosages ont été réalisés au niveau de laboratoire des biotechnologies liées à la reproduction animale (LBRA) de l'ISV de Blida.

Une bandelette spécifique a été imbibée dans le plasma. Cette bandelette est adaptée à un lecteur spécifique. Les mesures ont toutes été effectuées de façon identique. La décongélation de l'échantillon a été effectuée à température ambiante. La bandelette est insérée dans le lecteur. Deux microlitres du prélèvement biologique sont déposés (à l'aide d'un micro-pipeteur) dans l'emplacement prévu à cet effet sur la bandelette, lorsque le lecteur l'indique. Le résultat est lu au bout de 10 secondes.

III. Résultat et discussion :

III.1. Résultats :

III.1.1. Taux sériques de BHB :

Après le dosage de la BHB les résultats obtenus sont présentés dans la figure N° 9 :

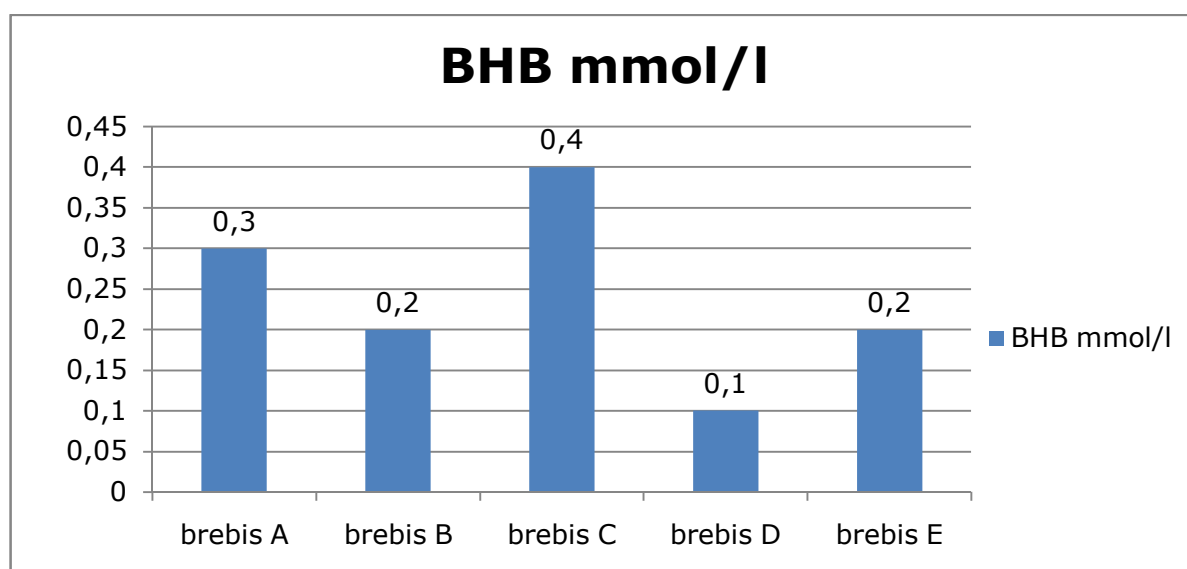


Figure 09 : Taux sériques de BHB.

Les résultats obtenus ne présentent aucun cas d'acétonémie le taux de BHB le plus élevé que nous avons trouvé était de 0.4 mmol/l qui est inférieur à 0.70 mmol/l qui est le taux référentielle, et le taux le plus bas que nous avons noté était de 0.1mmol/l qui indique presque l'absence des corps cétoniques. Les autres brebis avaient un taux de BHB entre 0.2 et 0.3 mmol/l.

Les prélèvements ont été réalisés après agnelage ont pour but de rechercher d'une possibilité d'augmentation des corps cétoniques dans le sang.

Notre hypothèse initiale est qu'il existe peut être une éventuelle hypercétonémie post-partum chez la brebis après une perte d'appétit cela peut être due à un bilan énergétique négative ou à l'environnement.

L'objectif de cette expérience était donc de définir l'hypercétonémie post-partum chez la brebis en se basant sur la valeur optimale de BHB sanguine.

Cette étude a démontré qu'il était possible d'identifier de façon hâtive les animaux à risque élevé de développer la toxémie de gestation en utilisant des bandelettes qui sont moins chères quant on les compare par rapport les méthodes classiques.

Des normes de cétonémie existent maintenant pour la dernière semaine de gestation et début de lactation, permettant ainsi d'identifier les animaux en hypercétonémie.

IV. Conclusion :

Nous pouvons conclure que l'acétonémie peut être dépistée facilement en dosant le BHB avec des bandelettes. Cette technique facile et économique permet aux vétérinaires de diagnostiquer. Cette pathologie avant de prescrire un traitement et permet ainsi aux éleveurs de connaître le statut métabolique de leurs cheptels afin qu'ils puissent bien gérer leur alimentation.

Références bibliographiques

ANDREWS, A . H .(1997).Pregnancy toxemia in the ewe .In Pract . 1997 ,19 :306_312.

BAREILLE ET BAREILLE , (1995). La cétose des ruminants .le point vétérinaire ,1995,27,47-58.

BEHRENS H . (1987) : Lehrbuch der Schafkrankheiten. 3eme Edition Paul Parey Verlag-Berlin,297p.

BEHRENS H . (1987) : lehrbuch der schafkrankheiten. 3^{ème} édition Paul parey verlag Berlin, 297.p.

BEHRENS H .et al (1975) :uber die verfraglichkeit oliger vitaminlosungen beim Schaf nach intramuskularer applikation . Dtsh.tierarztl .Wschr . , 82 , 27-31.

BELL, A .W., (1995). Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation – Journal of Animal Science , 1995,73,2804_2819.

BERRGMAN (E .N.)et KON (K.)(1964) Acéto-acétate turnover and oxidation rates in ovine pregnancy Ketosis ; Amer J Physiol , 1964 , 206 ,449 .

BEZILLE , P (1995). Toxémie de gestation et hypocalcémie chez la brebis , Point Vet. , 1995 , numéro spécial 27,101_105.

BRAUN W – (1989).Ketosis or pregnancy toxémia ? Dainy Goat Journal ,67,768_769.

BROQUA ,C .et CHARTIER ,C.,(1995). Maladies nutritionnelles et métaboliques de la chèvres adulte .In : Le point Vétérinaire , 27 ,Numéro Spécial «Maladies métaboliques des ruminants »787_799.

BROQUAC C CHARTIER (1995) :Maladies nutritionnelles et métaboliques de la chèvre adulte .In : le point vétérinaire , 27 , Numéro spécial « maladies métaboliques des ruminants » 787-799 .

BROSMAN (J.T.), FRITZ (C.B.)(1973) - The localization of carnitine palmitoyl transférase in the inner membrane of bovine liver mitochondries .J. Biol. Chem. , 1973 , 248, 4075.

Comment reconnaître et traiter les principales maladies du mouton .In :le mouton et ses maladies (1985), 5^{ème} édition .MALOINE , Paris 196 p.

DUFFIELD ,(2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle .veterinary clinics of north America :food animal pratice , 2000,16 :231-253.

FOSTER, L.A.(1988).Clinical Ketosis . Veterinary Clinics of North America :Food Animal Practice,1988,4,253_267.

FRITZ (J.B)(1961) - Factors influencing the rates of long chain fathy acid oxidation and synthesis in mammalian Systems , physiol. Rev. , 1961 ,41 ,52.

GRUMMER, R.R., (1993). Etiology of lipid- related metabolic disorders in periparturient dairy cows. Journal of Dairy Science,1993,76,3882-3896.

HAYIRLI, A. (2002). Animal and dietary factors affectig feed intake during the prefresh transition period in Holsteins . j. Dairy Sci.85 : 3430-3443.

HERDT, T.H et ,EMERY, R.S.,(1992). Therapy of diseases of ruminant intermediary metabolism. Veterinary Clinics of North America : Food Animal Practice, 1992,8,91-104.

HERDT, T.H.,et al (1988). Hepatic triacylglycerol synthesis during a period of fatty liver développement in sheep. Journal of Animal Science,1988,66,1997-2003.

HUNT E .R .(1976) : treatment of pregnancy toxaemia in ewes by induction of parturition . Aust . vet . j . , 52 , 338-339.

KBERGMAN (E.N.)(1971) - Hyperketonemia - ketogenesis and ketone body metabolisme . J. Luiry Sci. , 1971, 54, 936.

LEAN,et al(1991) .Bovine Ketosis : A review . I .Epidemiology and Pathogenesis . CAB international , 1991, 61,6_12.

LYNEN (F.) et al.(1958) Der chemische Mécanismes der Acetess igsauurebildung in der leber , Biochemische Zeitschrift , 1958 , 330 , 269 .

MAC GARRY (J.D.) , FOSTER (D .W.)(1977) –Hormonal control of ketogenesis , Arch, Intern. Med. , 1977 , 137 , 495.

MAC GARRY (J.D.) ,et al (1975)-The rôle of carnitine in hépatic Ketogenesis , proc. Natl. Acad. Sci. , 1975, 72 , 4385 .

MAC GARRY (J.D.) et FOSTER (D .W.).(1976) – Ketogenesis and its régulation An. J. Med. , 1976 , 61 , 9.

MAC GARRY (J.D.) ,et al(1975)- Hormonal control of ketogenesis - Rapid activation of hépatic kétogetic capacity in fed rats by anti-insulin sérum and glucagon , J. Clin. Invest. , 1975 , 55 ,1202.

MAC GARRY (J.D.)(1979) - New perspectives in the régulation of ketogenesis , Diabètes , 1979 , 28, 517.

MARTENIUK, J.V.et , HERDT, T.H.(1988).Pregnancy toxæmia and ketosis of Éwés and does.Veterinary Clinics of North America : Food Animal Practice , 1988,4,307-315.

MORAND FEHR(2005).Evaluation de la teneur en lipides des chèvres laitières selon leur stade physiologique par les notes d'état corporel et des paramètres zootechniques et métaboliques. Options Méditerranéennes-Série Séminaires-no13-1991 :69-76.

MORAND-FEHR,(1984). Observation de cas d'acidose chez la chèvre . Etiologie et état métabolique . In : les maladies de la chèvre , Niort , 9_11 octobre 1984 , INRA Publ ., Les colloques de L'INRA n°28 ,379_391.

RADOSTISIS et al.,(1994)-Veterinary Medecine .8^{ème} edition London :Baillière Tindall , 1994,1343-1354.

RADOSTITS,et al(2000) .Veterinary Medicine , 9th ed . Harcourt Publishers Ltd , London ,pp . 1417_1420.

ROOK, J.S., (2000).Pregnancy toxemia of ewes , does , and beef cows . Vet Clin North Am Food Anim Pract . 2000 , 16: 293 _ 317.

RUSSEL A. (1985) : Nutrition of the pregnant ewe. Practice, 7,23-28.

SAUVANT ,D .et al(1991) . goats . In : P. MORAND_FEHR. Goat Nutrition , Wadeningen , Netherlands , 124_142.

SAUVENT ,D. et MORAND-FEHR ,P.(1984). Facteurs favorisant l'état de cétose chez la chèvre , Niort , 9_11 octobre 1984 , INRA Publ ., Les colloques de L'INRA n°28 ,369_378.

SCOTT et WOODMAN , (1993).An outbreak of pregnancy toxemia in a flock of scottish blackface sheep.Vet Rec 1993 ;133 :597-598.

SHAMBAUGH (G.E.) ,(1978)- Fetal fuels III : Ketone utilization by fetal hepatocyte , Amer. J. Physiol . , 1978, 235 , E 330.

Smith 2013.Synthesis of microbial nitrogen compounds in the rumen and their subsequent digestion.Journal of Animal Science,Vol.39,1228-4748.

VERNON ,et al(1981).Metabolism of sheep adipose tissue during pregnancy and lactation . Biochem .J.200,307_314.

WIELAND (O)(1968) - Ketogenesis and its régulation , Adv. Met. Disord . , 1968, 3, 1.

WIELAND (O.) - Lipid metabolism in diabetes Mellitus , 4eme congrès de la fédération internationale du diabète , 2 vol . 822 p. , 24 × 17 , Genève , Editions médecine et hygiène Genève.