



HAL
open science

Contrôle des phénomènes oxydatifs pendant la gestation chez les monogastriques et les ruminants

Bernard Arousseau, Denys Durand, Dominique Gruffat

► To cite this version:

Bernard Arousseau, Denys Durand, Dominique Gruffat. Contrôle des phénomènes oxydatifs pendant la gestation chez les monogastriques et les ruminants. *Productions Animales*, 2004, 17 (5), pp.339-354. hal-02677073

HAL Id: hal-02677073

<https://hal.inrae.fr/hal-02677073>

Submitted on 31 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Contrôle des phénomènes oxydatifs pendant la gestation chez les monogastriques et les ruminants

Les radicaux libres font partie intégrante du fonctionnement de l'organisme et jouent notamment un rôle essentiel pour la reproduction, la nidation de l'œuf fécondé et le développement de l'embryon. Mais un déséquilibre entre leur production, intense pendant la gestation, et leur élimination peut engendrer un stress oxydant. Les réserves de l'organisme maternel en vitamines et en certains minéraux jouent un rôle prépondérant dans la protection de l'organisme contre ce stress oxydant. Il est donc important de réévaluer la couverture des besoins en minéraux et vitamines des femelles reproductrices en fonction de leur environnement.

Résumé

Chez les mammifères, les phénomènes radicalaires sont impliqués dans la multiplication, la différenciation, la croissance et le fonctionnement des différents types de cellules. Ils jouent un rôle très important pendant la gestation. L'intensité du métabolisme utéro-placentaire et embryonnaire, favorisée par la sécrétion des oestrogènes, stimule en effet la production de radicaux libres oxygénés à différents niveaux de la cellule (notamment dans les mitochondries). Ceux-ci interviennent dans la fusion des membranes, permettant la nidation de l'œuf fécondé et le remodelage des tissus utérins, placentaires et embryonnaires, la mise en place des vaisseaux sanguins propres à la gestation, la mise en place des cotylédons et la perméabilisation des membranes qui autorise l'afflux intense de nutriments en direction du fœtus. Un déséquilibre entre la production des radicaux libres oxygénés et leur élimination (stress oxydant) peut conduire à l'altération de l'organisme de la mère et de l'embryon. Pour éviter un tel cas de figure, la femelle reproductrice puise dans ses réserves de vitamines et de minéraux. Une partie des vitamines est détruite lorsqu'elles participent à l'élimination des radicaux libres et une partie des minéraux est perdue lorsque les enzymes auxquelles ils servent de cofacteur sont inactivées par les radicaux libres. Les besoins des femelles reproductrices sont donc accrus. L'adaptation des apports alimentaires doit tenir compte, en plus de cet accroissement des besoins propre à la gestation, des augmentations occasionnées par l'exposition des animaux à de nombreux stress, notamment ceux causés par les facteurs climatiques. Des séquences climatiques défavorables exercent, en particulier, des effets négatifs sur la teneur en cobalt des fourrages, et en conséquence, diminuent la synthèse dans le rumen des deux vitamines B12 et B9 (acide folique) qui jouent un rôle critique pour le fonctionnement de l'organisme maternel, pour le développement fœtal et pour le déroulement de la gestation. L'élargissement des connaissances sur ces aspects peu explorés est nécessaire à la promotion d'une agriculture durable.

La formation d'un radical correspond à la perte ou au gain d'un électron sur certains atomes. Du fait de ce déséquilibre électronique, les radicaux sont extrêmement réactifs vis-à-vis des autres molécules organiques. On peut distinguer deux grandes catégories de radicaux : les **radicaux libres oxygénés** (RLO), qui sont de petites molécules susceptibles de diffuser dans la cellule, et les **radicaux organiques**, qui sont des molécules de grande taille, souvent intégrées aux membranes cellulaires. Chacune de ces deux grandes catégories comporte une grande variété de radicaux libres. Les sources de RLO dans l'organisme, leur devenir et leurs effets sont très variés. La formation des radicaux, les réactions en chaîne qui s'en suivent et leur interruption par rétablissement de la structure initiale des atomes ou par formation d'un composé non réactif correspondent aux **phénomènes radicalaires**.

Les phénomènes radicalaires répondent à un équilibre entre la production des RLO, l'attaque des tissus et l'interruption de cette dernière par les mécanismes de défense des cellules : vitamines, enzymes spécialisées, ainsi qu'une grande série de composés non spécialisés, tels que l'acide urique ou l'acide lipoïque (Halliwell 1994, Arousseau 2002). Aussi longtemps que l'équilibre entre produc-

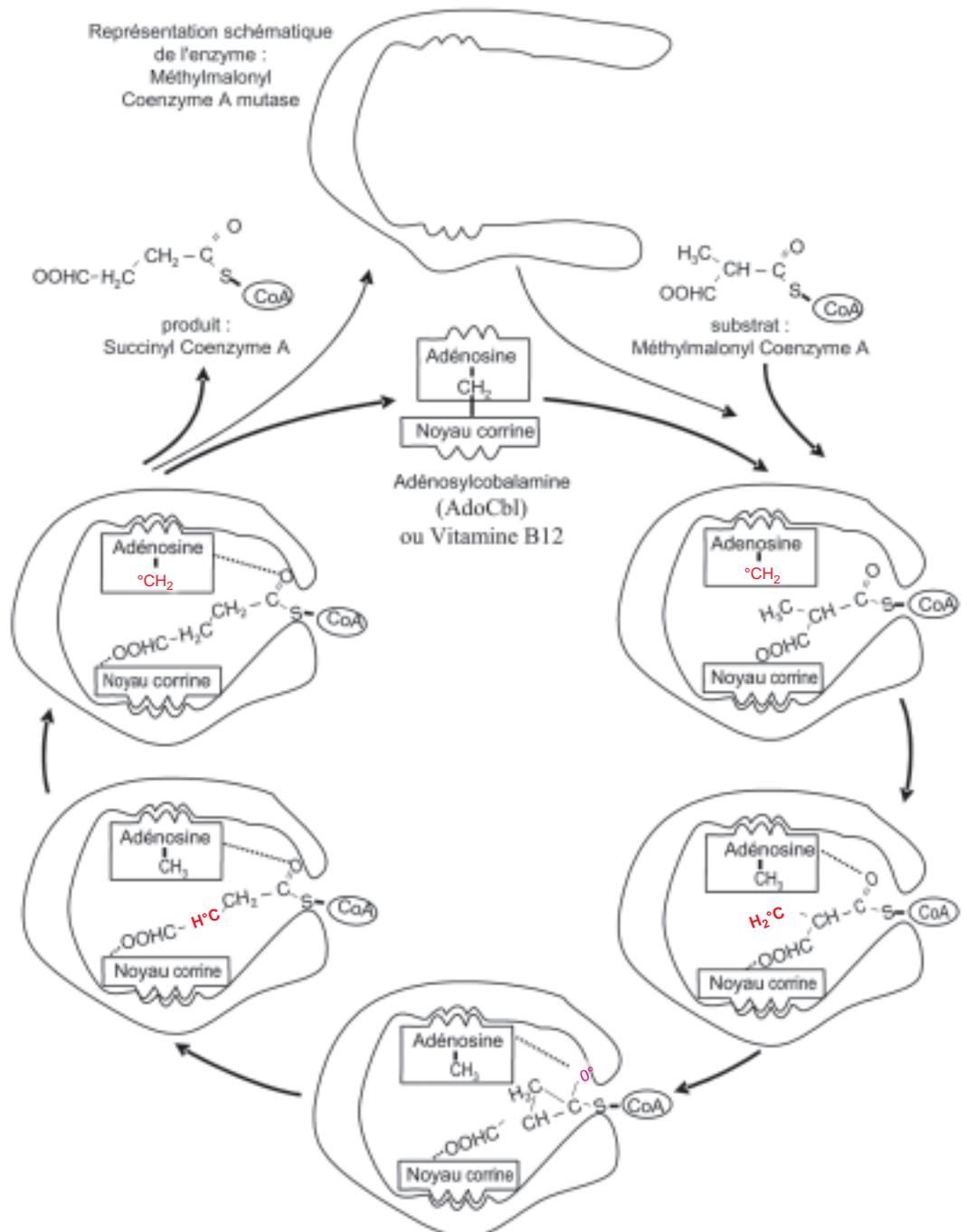
tion et élimination des RLO est respecté, leurs effets sont en grande partie favorables pour le fonctionnement de l'organisme.

En effet, la formation des radicaux oxygénés libres est, avant tout, une composante essentielle du fonctionnement cellulaire et de la vie (Morel et Barouki 1998). Ils interviennent, en particulier, dans la catalyse de nombreuses activités enzymatiques. Par exemple, une partie de la vitamine B12 se transforme en radical organique au cours de la transformation du substrat, avant que l'intégrité structurale du cofacteur vitaminique ne soit rétablie en fin de réaction (figure 1). Un autre

exemple du rôle des RLO est la modification des potentiels d'oxydoréduction membranaires locaux, par laquelle ils participent efficacement au contrôle du métabolisme. Enfin, ils exercent sur le développement cellulaire des effets analogues à ceux de certains facteurs de croissance ou de certaines hormones ou peuvent intervenir en synergie avec ces derniers et renforcer leurs effets (Burdon 1995, Akaogi *et al* 1996).

Cependant, les effets des phénomènes radicalaires les plus étudiés correspondent à l'attaque et à l'altération des constituants cellulaires par les RLO :

Figure 1. Intervention de carbones radicalaires ($^{\circ}\text{C}$) dans la catalyse enzymatique : cas de la transmutation de l'acide méthylmalonyque en acide succinique en présence de vitamine B12 (schéma élaboré selon les caractéristiques de la réaction décrite par Cannata *et al* 1965 et par Thomä et Leadlay 1998).



- peroxydation des lipides et scission des molécules d'acides gras avec formation de malondialdéhyde (MDA), d'aldéhydes gras, toxiques à concentrations élevées, et de peroxydes d'acides gras, composés non radicalaires, qui, en présence de métaux donnent naissance à de nouvelles chaînes radicalaires,

- peroxydation des protéines accompagnée en particulier :

a) de l'inactivation de leurs fonctions sulfhydriles et modification de leur conformation, inactivation d'enzymes variés et des canaux ioniques, formation de radicaux organiques variés,

b) de la formation de peroxydes protéiques, composés non radicalaires, qui, comme leurs homologues gras, peuvent donner naissance à de nouvelles chaînes radicalaires, de carbonyles (composés non radicalaires formés lors de l'interruption des chaînes radicalaires, dépourvus d'effets supplémentaires et témoins de l'intensité des oxydations biologiques),

c) de la scission des protéines en fragments plus petits et de la libération d'acides aminés,

d) de l'altération de certains acides aminés, de la formation de complexes lipides-protéines (dont les lipofuscines, composés non radicalaires, témoins de l'intensité des oxydations biologiques et qui, néanmoins, augmentent la sensibilité au stress),

e) de l'altération de l'ADN, avec pour conséquences diverses carences pathologiques en certaines enzymes ou la mise en place de lignées cellulaires tumorales,

- destruction des vitamines et autres composés protecteurs des composants cellulaires, etc...

Les mécanismes radicalaires et leurs conséquences ont été amplement décrits, mais on renverra le lecteur à 4 documents seulement : une revue publiée dans *Productions animales* (Aurousseau 2002), incomplète, mais orientée vers une approche globale, appliquée aux animaux domestiques non sujets à la moindre pathologie, une autre moins spécifique (Evans et Halliwell 2001), une publication relative à l'altération des protéines par les radicaux (Dean *et al* 1997) et un ouvrage, détaillant plus précisément la peroxydation des lipides et les aspects pathologiques associés (Halliwell et Gutteridge 1999).

En altérant les composants tissulaires, des radicaux produits en excès peuvent exercer des effets nocifs sur les tissus, notamment chez l'embryon (Qanungo et Mukherjea 2000), on parle alors de stress oxydant. Pendant la vie fœtale ou les premiers jours après la naissance, une telle situation de déséquilibre peut amplifier les flux de RLO

et induire des altérations de l'ADN, retarder la croissance de l'embryon, pénaliser la vitalité du nouveau-né ou diminuer sa résistance aux pathologies et, à l'extrême, provoquer sa mort, aussi bien aux stades embryonnaires et fœtaux qu'en période postnatale ou encore induire des conséquences néfastes pour la santé de la mère (Zile 1998). Il a été observé que, pendant la grossesse, les besoins en vitamines, dont certaines sont spécialisées dans l'élimination des radicaux libres étaient augmentés (Nichols et Nichols 1983, chez la femme, Weiss 1998, chez les bovins). Il a, de plus, été montré, que des réserves insuffisantes en vitamines et minéraux dans l'organisme de la femme, en début de grossesse, étaient fréquemment à l'origine de désordres du déroulement de cette dernière (Zile 1998, Ashworth et Antipatis 2001). Il est bon, en contrepartie, de garder à l'esprit que des excès de vitamines peuvent également jouer un rôle néfaste. En prolongation d'une attaque radicalaire initiale, après destruction des autres antioxydants, de fortes teneurs en vitamine E peuvent accélérer la peroxydation des lipides par induction de cycles d'oxydoréduction (Bowry *et al* 1995). Des excès de vitamine C peuvent également stimuler la formation de radicaux libres dans les cellules, après accélération des cycles d'oxydoréduction des métaux en présence de molécules peroxydées (Fukuzawa *et al* 1993). De plus, la vitamine A est impliquée dans le contrôle de l'expression des gènes (Zile 1998, Berdanier *et al* 2001) et un excès peut se montrer dangereux par ce biais (tératogène).

Quoiqu'il en soit, les cellules ont besoin d'une protection particulièrement efficace pendant la grossesse. Les recherches relatives aux phénomènes radicalaires chez les animaux domestiques, en particulier pendant la gestation, ont été beaucoup moins approfondies que dans l'espèce humaine, mais d'éventuels désordres de la reproduction peuvent avoir un impact économique désastreux pour les exploitations et il est nécessaire d'y porter une grande attention. Le domaine commun du déroulement de la nidation de l'œuf fécondé et de l'embryogénèse, ainsi que les effets des radicaux libres sur les tissus chez tous les mammifères autorisent à utiliser les connaissances acquises chez l'homme ou chez les rongeurs en tant que base d'investigation sur animaux domestiques, ruminants en particulier. Le nouveau niveau d'approche de la gestation que nous adoptons montre que la maîtrise de celle-ci repose largement sur celle des phénomènes radicalaires et se situe à l'interface entre sciences physiologiques, vétérinaires, zootechniques, agronomiques et technologiques. Notre démarche concerne principalement : a) une réévaluation de certains aspects de l'action des ROL, b) la conception de stratégies de conduite, d'alimentation et de supplémentation des aliments pour éviter la mise en place de déséquilibres des phénomènes radicalaires et c) l'organisation d'études appliquées sur les aménagements nécessaires de la conduite des reproductrices.

1 / Evidence des phénomènes radicalaires chez la femelle gestante

Marqueurs de la peroxydation des lipides (tableau 1)

Les marqueurs de l'attaque de l'organisme par les RLO ont rarement été étudiés chez les ruminants. Chez la vache sub-déficiente en vitamine E (vitamine jouant un rôle majeur dans la protection des membranes), les teneurs plasmatiques en MDA, marqueur de l'attaque radicalaire des lipides, demeurent élevées lors des 6 dernières semaines de gestation. Toutefois elles peuvent être rapidement diminuées par la supplémentation en vitamine E (Brzezinska-Slebodzinska *et al* 1994). Chez les ovins, les teneurs circulantes en enzymes hépatiques libérées après attaque des membranes ou le pourcentage de neutro-

philes (marqueurs d'un stress oxydatif) augmentent en fin de gestation chez les brebis dont les agneaux meurent précocement en période postnatale (Khan *et al* 2002). Les praticiens n'impliquent aucune pathologie, mais attribuent les réponses des brebis à l'attaque de l'organisme par les radicaux formés à l'occasion du remodelage de l'utérus et du développement embryonnaire. Compte tenu des connaissances actuelles cette interprétation apparaît très vraisemblable.

Pour combler le manque de données sur ces phénomènes en début de gestation chez les ruminants, on dispose d'observations plus complètes chez la femme, qui mettent en évidence l'origine physiologique des phénomènes radicalaires, spécifiquement liés au déroulement de la grossesse et indispensables au bon déroulement de celle-ci. Ainsi, chez les femmes, les teneurs en MDA augmentent de façon importante au niveau du placenta en

Tableau 1. Variations des marqueurs de la peroxydation et de l'équipement en vitamines, composés anti-oxydants endogènes, et enzymes spécialisées dans l'élimination des radicaux libres oxygénés dans l'organisme maternel, le placenta et le fœtus au cours de la gestation (références citées dans le texte).

Tissu concerné	Période de gestation			
	1 ^{er} tiers	2 ^e tiers	3 ^e tiers	
Marqueurs de la peroxydation				
organisme maternel			↑ enzymes	brebis (1)
organisme maternel			↑ MDA	vache (2)
placenta, fœtus (MDA)	100 %, 12 %	ND	10 %, 1,2 %	femme
Vitamine E				
organisme maternel			↓ 62 %	vache
Vitamine C				
organisme maternel			↓ 78 %	vache
Vitamine A				
organisme maternel			53 %	vache
organisme maternel	100 %	70 %	28 %	femme
fœtus	↑	↓ 66 %	↑↑ 225 %	rat
Vitamine B6				
organisme maternel			↓ 55 %	femme
Vitamine B9 (acide folique)				
organisme maternel	↓ 25 à 50 %			brebis (3)
Vitamine B12				
organisme maternel			↓ 6 % (foie)	brebis
Glutathion				
organisme maternel			↑ 16 % (4) ou 0 % (5)	vache
organisme maternel		↑ 600 %	↑ 300 %	femme
Gpx (glutathion peroxydase)				
organisme maternel			en fin de gestation (6)	vache (6)
organisme maternel	↑ 300 %	↓↑↑	↓	vache (7)
fœtus	↑	↑↑ (150 %)	↓ ↓	vache (7)
Polyamines				
organisme maternel			↑ 50 %	ratte
MnSOD, Cu/ZnSOD				
organisme maternel			↓ 66 %	brebis
fœtus		100 %	200 %	brebis
fœtus	100 % ↓ à 0 %	↑ à 100 %	↑ à 200 %	rongeur
placenta		↑	↑	rongeur
Catalase				
fœtus			↑ ↑	brebis (8)

(1) Enzymes hépatiques libérés après blessure oxydative des hépatocytes.

(2) Vaches sub-déficientes en vitamine E.

(3) Chez les brebis on observe des variations liées à la race ou à la parité.

(4) Agneaux nouveaux-nés de forte vitalité.

(5) Agneaux nouveaux-nés de faible vitalité.

(6) Vaches présentant des problèmes de rétention placentaire.

(7) Gestations normales.

(8) Augmentation dans les tous derniers jours de la gestation.

début de gestation et diminuent d'un facteur 10 entre le début et la fin de la gestation. La même tendance est observée au niveau de la membrane syncytiotrophoblastique (couche de cellule la plus externe du placenta, en contact direct avec les cellules utérines), mais l'intensité de peroxydation des lipides y est environ 4 fois plus faible, tandis qu'elle est encore divisée par deux au niveau du fœtus (Qanungo et Mukherjea 2000).

Les marqueurs de l'oxydation des lipides pendant la gestation, en dehors de tout problème, mettent donc en évidence l'intervention de stress oxydatifs intenses, en particulier au moment de l'implantation de l'œuf fécondé, qui impliquent nécessairement le recours aux défenses tissulaires et stimulent, selon toute probabilité, la dégradation de ces dernières suite à leur exposition à des flux intenses de ROL.

Vitamines antioxydantes (tableau 1)

Il est largement reconnu que les vitamines E et C et les caroténoïdes sont spécialisés dans l'élimination des radicaux libres, bien qu'ils jouent également d'autres rôles. En dépit de mécanismes d'épargne et de régénération de ces composés, une partie est perdue au cours de la lutte contre les attaques radicalaires et la diminution de leurs teneurs circulantes est un critère de l'intensité de ces attaques (Aurousseau 2002). On considère souvent que le rôle principal des autres vitamines est la régulation spécifique de certaines voies métaboliques (Achon *et al* 2000, Shane et Stokstad 1985). Toutefois, il a été prouvé que la vitamine A était détruite par les attaques radicalaires (Tesoriere *et al* 1993) et pouvait jouer un rôle efficace dans la protection des membranes (Barber *et al* 2000).

On observe fréquemment chez les bovins des réductions de 62, 78 et 53 % respectivement des teneurs sanguines en vitamines A, C et E au cours des derniers stades de gestation (Kolb et Seehawer 2000, Michal *et al* 1994). Encore une fois, les praticiens n'impliquent aucun phénomène pathologique, mais seulement les processus physiologiques liés à la gestation. Le phénomène peut être retrouvé même chez des vaches supplémentées en vitamine E (Brezinska-Slebodzinska *et al* 1994) et malgré le développement efficace d'équipements enzymatiques spécialisés dans la lutte contre les radicaux au cours des 2 dernières semaines de gestation (voir paragraphe minéraux et enzymes antioxydantes). Une partie des vitamines de l'organisme maternel est transférée vers le fœtus, mais, chez des rattes pour lesquelles les apports alimentaires permettent de maintenir les teneurs circulantes en vitamine A à un niveau élevé, elle ne représente que 0,2 % de ces apports, tandis qu'on peut estimer à 47-61 % la part fixée dans l'organisme et à 39-53 % la part catabolisée chez les mêmes rattes. Lorsque la ration est déficiente et conduit à une diminution de 30 % des teneurs circulantes en vitamine A, les proportions respectives des apports alimentaires retrouvées chez le fœtus, dans l'organisme des rattes ou catabolisées s'établissent à 1 %, 3,7 % ou 95 %, ce qui

indique un catabolisme intense de cette vitamine pendant la gestation, encore accéléré en situation de déficience (Wallingford et Underwood 1987).

Autres Vitamines (tableau 1)

Comme pour la vitamine A, quatre vitamines du groupe B au moins, à savoir B1, B6, B9 et B12 (Riedel *et al* 1999, Lukienko *et al* 2000, Jain et Lim 2001, Joshi *et al* 2001) sont détruites par les attaques radicalaires. On peut donc considérer qu'une baisse des réserves de ces vitamines dans l'organisme révèle un accroissement des besoins lié à leur destruction par des attaques radicalaires.

Les résultats disponibles chez les animaux domestiques en gestation ne sont pas complets, aussi ferons nous appel ci-dessous, pour les compléter, à des observations obtenues chez les rongeurs ou la femme. L'ensemble montre effectivement que les besoins sont accrus pendant la gestation pour toutes les vitamines, leur fixation dans les tissus utérins, placentaires ou fœtaux ne rendant pas compte de la totalité de l'accroissement des besoins.

Ainsi, les réserves de folates (vitamine B9) de l'organisme de la vache et de la brebis diminuent pendant la gestation, même si des suppléments sont apportés aux animaux pendant toute la gestation (Girard *et al* 1989, 1996). Le phénomène correspond, selon toute vraisemblance, à une stimulation de 30 à 100 % du catabolisme des folates pendant la gestation, mise en évidence chez la femme au cours du second tiers de la grossesse et probablement liée à la surproduction des RLO dans cet état physiologique (McPartlin *et al* 1993). La baisse des teneurs sanguines en folates, causée chez la femme par une alimentation déficiente avant la conception, peut être palliée par des suppléments alimentaires apportés pendant 12 semaines, avec, pour conséquence, une augmentation du poids des fœtus (McNulty *et al* 2000). Une carence prolongée en acide folique peut induire des carences secondaires en vitamines B6 et B12 dont les effets négatifs continuent à s'exprimer même après une supplémentation tardive en acide folique (Achon *et al* 2000).

Enfin, chez la brebis, les teneurs hépatiques en vitamine B12 diminuent elles aussi en fin de gestation (Grace *et al* 1986). Les teneurs en vitamine B12 dans le sang chutent brutalement au moment de l'agnelage, de façon d'autant plus marquée que l'état des réserves corporelles est bas pendant la gestation (Andrews et Stephenson 1966). L'apport de cobalt par les aliments est nécessaire à la synthèse de vitamine B12 dans le rumen, mais un long laps de temps est nécessaire pour rétablir les réserves tissulaires et les teneurs sanguines en vitamine B12. La fertilité est meilleure chez des brebis dont les réserves ont été reconstituées au cours d'une longue période avant la mise en reproduction que chez des brebis dont les réserves sont reconstituées en période de préparation à la reproduction ou flushing (Quirk et Norton 1987).

Une diminution des teneurs tissulaires en vitamine B2 a également été observée chez la truie gestante (Pettygrew *et al* 1996).

Pour compléter cette liste, deux vitamines n'ont pas fait l'objet d'études approfondies chez les animaux domestiques en gestation, mais les résultats obtenus chez la femme ou chez les rongeurs montrent que leurs réserves sont mobilisées dans cet état physiologique. Les teneurs tissulaires en vitamine B1 diminuent ainsi fortement chez la femme enceinte : entre 30 et 80 % des femmes peuvent être sub-déficientes en fin de grossesse (Heller *et al* 1974). Il en est de même pour la vitamine B6, dont les teneurs diminuent de 55 % pendant la grossesse, ce qui correspond à un risque de carence. En effet, pour 25 % des patientes, la carence est effective et a été mise en évidence par une augmentation anormale de l'activité glutamate-oxaloacetate transaminase (EGOT) à l'approche de l'accouchement (Bruinse et Van den Berg 1995). Une diminution des teneurs du sang en vitamine B6 pendant la gestation a aussi été observée chez la ratte (Achon *et al* 2000). Cette vitamine s'accumule dans le foie de la mère en fin de grossesse, si bien que certains auteurs remettent en cause son catabolisme. Néanmoins, une fraction plus importante des suppléments de vitamine B6 se fixe dans l'organisme de la ratte non gestante que dans celui de la ratte en gestation (Leclerc 1973).

Ainsi, toute une série de vitamines (A, C, E, B1, B2, B6, B9 et B12) voient leurs teneurs circulantes diminuer au cours de la gestation. Plusieurs observations montrent que ces diminutions sont liées, au moins en partie, à leur destruction. L'hypothèse la plus convaincante implique leur destruction par les attaques radicalaires, dont témoigne l'accumulation des marqueurs de l'oxydation des lipides. Le phénomène doit être géré de façon à garantir la couverture des besoins de l'organisme de la femelle et aussi ceux de l'embryon, en particulier en ce qui concerne les vitamines A, B9 et B12, essentielles pour la régulation de son développement.

La constitution de réserves de vitamines dans les tissus maternels avant la période de reproduction est nécessaire, la supplémentation directe des aliments pendant la gestation se montrant moins efficace. Pour finir, un excès de vitamines (A en particulier) est tout aussi dangereux qu'une carence.

Autres composés impliqués dans la lutte contre les radicaux libres (tableau 1)

En dehors des vitamines, d'autres composés, synthétisés dans l'organisme, peuvent participer efficacement à la lutte contre les radicaux libres, notamment le glutathion (Allen 1991). Comme dans le cas des vitamines, la diminution des teneurs tissulaires en glutathion révèle un déséquilibre entre attaque de l'organisme par les RLO et protection de celui-ci (Allen 1991). Ce composé présente aussi la particularité d'être mobilisé efficacement après un stress, si bien que ses teneurs circulantes augmentent après un stress qui n'atteint pas le seuil de déséquilibre et reste partiellement maîtrisé.

Or, chez la vache, les teneurs en glutathion du sang augmentent 2 semaines avant le vêlage : l'augmentation de la synthèse de ce composé s'accompagne d'une augmentation de l'activité glutathion peroxydase et semble particulièrement importante pour le maintien de la gestation (Brzezinska-Slebodzinska *et al* 1994). Au niveau du placenta, chez la femme, les teneurs en glutathion augmentent d'un facteur 6 entre le premier et le second tiers de la grossesse, puis d'un facteur 3 entre le second et le dernier tiers de la grossesse (Qanungo et Mukherjea 2000).

L'augmentation, pendant la gestation, des teneurs en glutathion dans divers compartiments de l'organisme témoigne, comme les marqueurs de la peroxydation ou la diminution des vitamines circulantes, des attaques radicalaires de l'organisme. D'autres composés, notamment les polyamines ou l'acide urique, également impliqués dans la lutte antiradiculaire et dans d'autres aspects de la protection des cellules et de la régulation de leur métabolisme, particulièrement importants chez le fœtus, ont été étudiés chez la femme et aboutissent à des observations similaires, témoignant d'une intensité accrue de l'attaque de l'organisme par les radicaux pendant la grossesse. Pour des raisons de simplification, ils n'ont pas été envisagés ici.

Minéraux et enzymes antioxydantes (tableau 1)

La protection des structures cellulaires est assurée en partie, en complément de l'action des composés piègeurs de radicaux libres, par une série d'enzymes spécialisées dans la lutte contre les RLO. **La superoxyde dismutase mitochondriale**, dont l'activité est régulée par la fixation de manganèse, (MnSOD), dismute les anions superoxydes ($O_2^{\cdot-}$) produits par la mitochondrie en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) directement à l'intérieur de cet organe subcellulaire. **La superoxyde dismutase cytosolique**, dont l'activité est régulée par la fixation de cuivre et/ou de zinc (Cu/ZnSOD) dismute, pour sa part, les anions superoxydes produits ou transportés dans le cytoplasme. **La catalase (CAT)** élimine le H_2O_2 . **La glutathion peroxydase (Gpx)**, dont l'action est régulée par le sélénium, élimine elle aussi le H_2O_2 de façon couplée à l'oxydation du glutathion. Une iso enzyme de la SOD est transportée à travers les parois cellulaires, se fixe sur la partie externe de la membrane cellulaire et est libérée en fonction des teneurs environnantes en radicaux libres : **c'est la SOD extracellulaire**. Les activités de ces enzymes peuvent être considérées, comme les autres composés impliqués dans la défense de l'organisme contre les attaques radicalaires, comme des marqueurs de l'intensité des flux radicalaires dans les tissus, car des flux modérés stimulent leur expression tandis que des flux trop importants réduisent leur activité, peuvent les détruire et inhibent leur synthèse (Bonucelli *et al* 1993, Franco *et al* 1999).

Dans le foie de brebis, les activités MnSOD et Cu/ZnSOD diminuent au tiers du niveau de départ après 20 semaines de gestation, parallè-

lement à la diminution des teneurs en cuivre hépatique, illustrant l'affaiblissement des défenses maternelles au cours de la gestation, susceptible de favoriser les pathologies en période d'agnelage. La perte de minéraux par l'organisme maternel s'effectue en partie en faveur du fœtus, si bien que dans le foie de celui-ci, les activités des mêmes enzymes augmentent et deviennent, à 20 semaines, 3 fois supérieures à celles observées chez la brebis (Konstantinova et Russanov 1988). Des résultats obtenus chez les monogastriques complètent utilement ces observations et apportent de nouvelles précisions. Ainsi, chez l'embryon de rat, les cellules naissantes sont bien équipées en enzymes antioxydantes MnSOD, Cu/ZnSOD, CAT et Gpx, mais cet équipement diminue au moment de la différenciation, vers le 14^e jour, et la défense contre les attaques radicalaires fait alors davantage appel aux vitamines et autres pièges à radicaux libres fournis par l'organisme de la mère (Franco *et al* 1999). On n'a pas élucidé l'origine de la baisse d'activité des enzymes antioxydantes, mais elle semble intrinsèquement liée à la physiologie de la différenciation histologique et de l'organogenèse, et nécessiter que le statut en vitamines et minéraux de l'organisme maternel ait été porté à un optimum avant le début de la gestation. Par la suite, l'activité des enzymes antioxydantes impliquées dans la lutte contre les radicaux oxygénés libres augmente en parallèle pendant la période de gestation dans le placenta et dans les tissus fœtaux (Qanungo et Mukherjea 2000).

Les variations de l'équipement de l'organisme maternel en catalase au cours de la gestation n'ont pas été abordées chez le ruminant. Chez le fœtus, il se met en place plus tardivement que celui en SOD, dans les derniers jours de la vie fœtale. En conséquence, il est environ 2 fois plus faible chez l'agneau prématuré que chez l'agneau né à terme (Bonucelli *et al* 1993).

Le développement de l'activité Gpx est, en première approche, parallèle à celui des SOD. L'activité Gpx est régulée par le sélénium et la vitamine B6. Chez la vache, l'activité Gpx sanguine augmente au cours du second tiers de la gestation (du 3^e au 6^e mois), chute provisoirement (6,5^e et 7^e mois de gestation), puis, en parallèle chez la vache et le fœtus, admet un maximum au 7,5^e mois, avant de diminuer jusqu'à la fin de la gestation (Van Sau *et al* 1989). Le statut en Se semble important, puisque des activités Gpx beaucoup plus élevées en fin de gestation sont rapportées par d'autres auteurs (Brzezinska-Slebozinska *et al* 1994). Les variations de l'activité Gpx sont assez proches chez le fœtus.

Les variations des enzymes spécialisées dans la lutte contre les radicaux libres oxygénés complètent les arguments en faveur de l'importance des stress oxydatifs physiologiques pendant la gestation, mais apportent un nouvel éclairage et soulignent que l'intensité du stress oxydatif est particulièrement élevé en début de gestation, modéré au moment de la différenciation histologique des différentes lignées destinées à la forma-

tion des organes et tissus, puis à nouveau progressivement accru en fin de gestation. Il est alors maîtrisé en partie par l'adaptation de l'organisme du fœtus et un meilleur équipement en SOD, catalase et Gpx.

2 / Origine et importance des flux radicalaires pour la nidation de l'œuf fécondé et pour la gestation

De nombreuses études fondamentales ont été développées chez les monogastriques pour rechercher l'origine de la destruction des réserves de vitamines et d'enzymes spécialisées dans la lutte antiradicalaire. Les principaux résultats peuvent nous aider à mieux interpréter les phénomènes observés chez les animaux domestiques.

La forte intensité de flux de radicaux observée au niveau de l'utérus et de l'embryon en début de gestation est indispensable pour déstabiliser les membranes placentaires et favoriser la nidation de l'œuf fécondé, puis pour adapter la circulation sanguine placentaire et fœtale, en particulier par le développement d'un réseau très dense de capillaires et enfin pour augmenter la perméabilité des membranes nécessaire au passage des nutriments vers l'embryon (Allen 1991).

A ce stade, l'embryon est approvisionné en oxygène par diffusion passive : il s'établit un gradient de pression partielle d'oxygène qui joue un rôle important dans le contrôle de la différenciation sélective des différentes cellules. Avec la mise en place de la circulation sanguine fœtale, les gradients de pressions partielles d'oxygène se renforcent et se complexifient (Allen 1991). Or, il existe une plage relativement étroite de pressions partielles d'oxygène favorable à la vie, à la différenciation et au développement de l'embryon : en dessous (ralentissement de la synthèse d'ATP) et au dessus (peroxydation directe des membranes par excès d'oxygène et induction de chaînes radicalaires), un stress oxydant peut survenir et exercer des effets potentiellement létaux (Allen 1991).

L'intensité des phénomènes radicalaires chez la mère gestante et le fœtus et leur rôle essentiel ne font donc plus aucun doute. Les sources de production de radicaux libres dans l'ensemble fœto-placentaire sont nombreuses : stimulation de la production des radicaux par la pression partielle en oxygène, peroxydation directe des membranes par l'oxygène, fuite d'électrons à partir de la chaîne respiratoire, augmentation de la sensibilité des NADPH oxydases par les phénomènes de contacts entre tissus embryonnaires et maternels ou entre cellules en cours de multiplication (Allen 1991, Allen *et al* 1997), interactions entre les oestrogènes et les minéraux (Thibodeau *et al* 2001), stimulation des NADPH peroxydases (Sundaresan *et al* 1996), forte intensité de synthèse de l'ADN fœtal (Conte *et al* 1996).

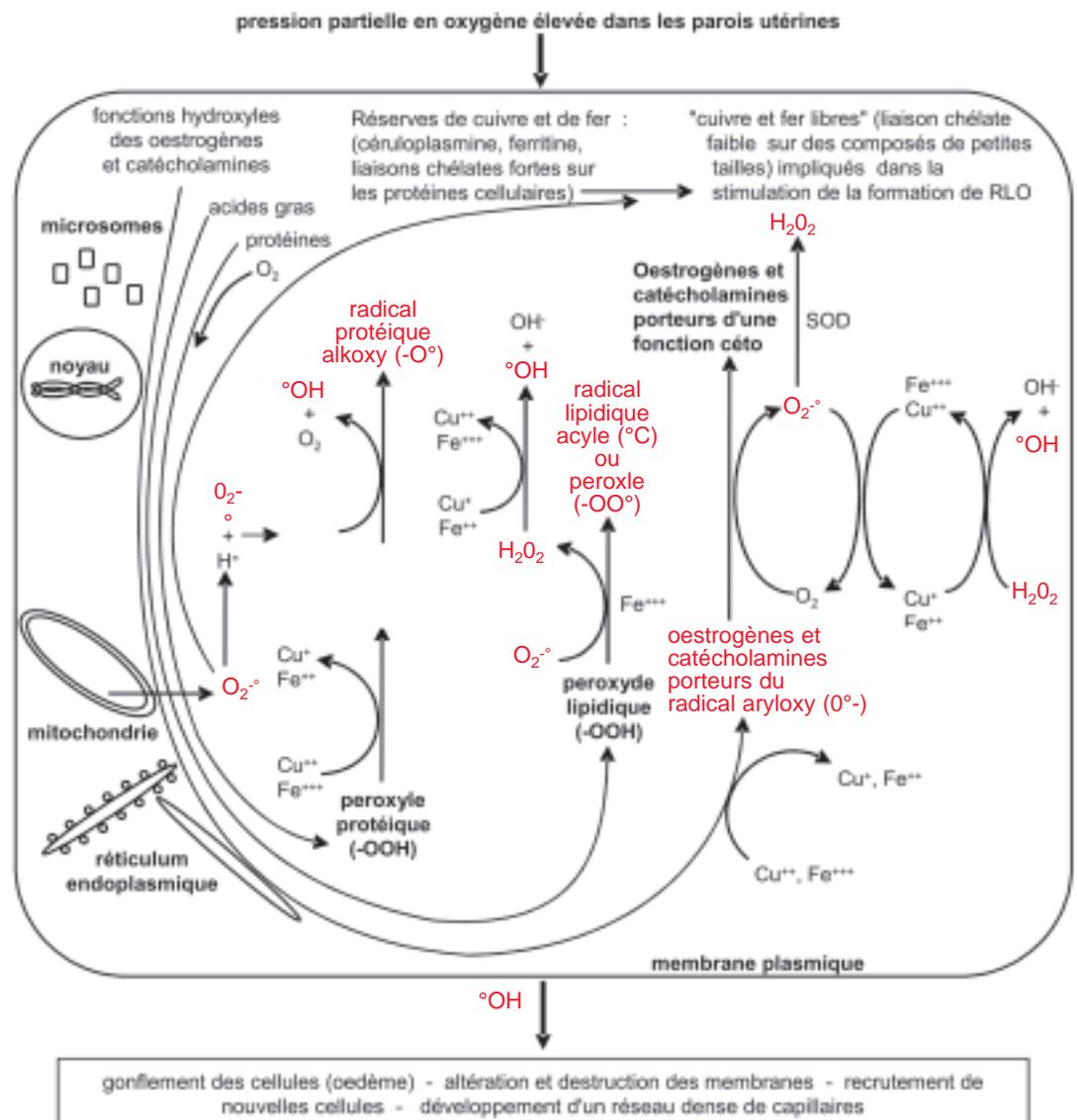
Par ailleurs, un certain nombre de déséquilibres peuvent augmenter les flux de RLO

chez l'embryon. Ainsi, par exemple, la synthèse de l'ADN ou le remplacement du Zn des domaines de fixation des oestrogènes sur le DNA par du Fe accélère les phénomènes radicalaires (Conte *et al* 1996). On peut citer également l'accumulation de ferritine chez le fœtus (phénomène physiologique indispensable à l'embryogénèse, puis à la vitalité du nouveau-né) et la stimulation des attaques radicalaires par le fer relâché par cette molécule (Bohles 1997).

Pour illustrer de façon aussi précise que possible les principales voies de formation des radicaux responsables des attaques tissulaires chez l'embryon (figure 2), nous avons fait appel à leur description par Uchida et Kawakishi (1990), Dean *et al* (1997) et Thibodeau *et al* (2001).

La nature des phénomènes radicalaires change avec le stade de gestation ou la distance des cellules par rapport à la surface de l'embryon. Ainsi, nous avons vu qu'en tout début de gestation les cellules, plus particulièrement celles situées à la périphérie de l'embryon, sont exposées à un stress oxydant puissant. Pendant la progression de la gestation, plus particulièrement pour les cellules éloignées de la surface de l'embryon, un gradient de pressions d'oxygène de moins en moins élevées s'établit, de sorte que la production des radicaux libres diminue (Allen 1991). Dans les cellules naissantes exposées à des pressions partielles en oxygène modérées, la peroxydation des lipides membranaires stimule l'expression de la MnSOD dans les mitochondries (Meilhac *et al* 2000). La dismutation du radical superoxyde en peroxyde

Figure 2. Principales voies de formation des radicaux libres oxygénés (RLO) chez la femelle gestante, au niveau de l'endomètre et des cellules externes du préembryon (schéma préparé à partir des travaux de Uchida et Kawakishi 1990 ; Allen 1991 ; Forsmark-Andree *et al* 1995 ; Dean *et al* 1997 ; Thibodeau *et al* 2001 ; caractères gras noirs : peroxydes qui, en présence de métaux, initient la formation de radicaux ; caractères gras rouges : radicaux libres [marqués par °] ; $O_2^{\cdot-}$: superoxyde radical ; H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène ; $^{\cdot}OOH$: radical hydro-peroxyde ; $^{\cdot}OH$: radical hydroxyle ; $^{\cdot}C-R$: radical acyle ; $OO^{\cdot}-R$: radical peroxy ; $O^{\cdot}-R$: radical alkoxy.

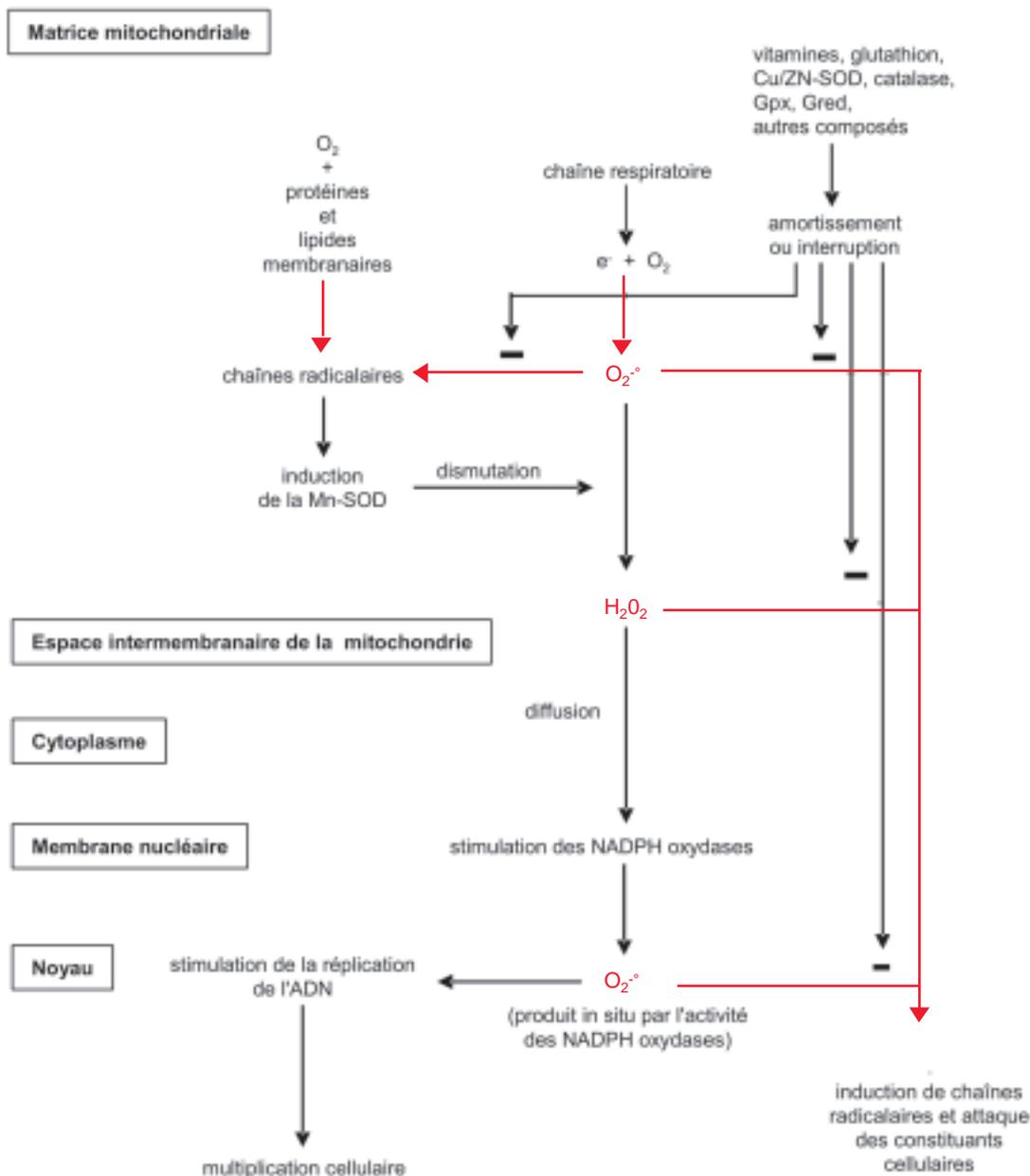


d'hydrogène, beaucoup moins agressif, aboutit à une modération des changements de potentiel d'oxydoréduction membranaire et à des effets des radicaux tout autres que pendant la phase précédente (figure 3). Les effets de flux radicalaires modérés atténuent, à ce stade, l'attaque des membranes et orientent leurs effets vers la stimulation de la transcription de l'ADN, de la prolifération, de la différenciation et de la croissance cellulaire.

En parallèle, les systèmes enzymatiques de défenses antiradicalaires de l'organisme se mettent en place progressivement en faveur d'un équilibre dynamique entre attaque des membranes par les RLO et protection de celles-ci par les vitamines antioxydantes prélevées dans l'organisme maternel (Watson *et al*

1998). De plus, à ce stade de la gestation, le transfert placentaire des vitamines A, C et E (Bohles *et al* 1997), de certaines vitamines du groupe B (Quirk et Norton 1987) et des minéraux (Hidiroglou *et al* 1994) s'intensifie. Lorsque les réserves de l'organisme maternel sont suffisantes pour **toutes les vitamines et tous les minéraux** et les besoins en énergie et acides aminés correctement couverts, l'équilibre entre attaque et défenses de l'organisme s'améliore progressivement, pour atteindre un potentiel de défense supérieur aux attaques effectives en fin de gestation. En effet, l'équipement en enzymes antioxydantes présente alors des activités élevées et l'efficacité de stockage des vitamines disponibles dans les tissus s'améliore, si bien que l'organisme du fœtus se prépare pour la transition à la vie postnatale.

Figure 3. Phénomènes radicalaires intervenant chez l'embryon en phase de différenciation (d'après les observations de Franco *et al* 1999 ; Sundaresan *et al* 1996 ; $O_2^{\cdot-}$: radical superoxyde ; H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène ; Mn-SOD : superoxyde dismutase régulée par le manganèse ; Cu/Zn-SOD : superoxyde dismutase régulée par le cuivre ou le zinc ; Gpx : glutathion peroxydase ; Gred : glutathion réductase).



L'examen des connaissances fondamentales confirme l'origine physiologique de phénomènes radicalaires spécifiquement liés à la gestation. Deux types d'effets des ROL se succèdent au cours de la gestation : une première phase d'attaques très intenses qui détruisent les cellules superficielles du placenta et de l'embryon et permettent la nidation et une seconde phase d'attaques plus limitées qui participe au contrôle de la différenciation et du développement foetal. L'ensemble des phénomènes est contrôlé par l'équilibre entre l'intensité des attaques radicalaires des tissus de l'embryon (liée à la pression partielle en oxygène locale) et leur protection par les vitamines et les micro-éléments minéraux apportés par l'organisme maternel et la mise en place des systèmes enzymatiques de défense dans les cellules.

3 / Rôle de la mitochondrie dans la formation de RLO dans le placenta et chez le fœtus, contrôle de son intensité

Aux différentes étapes de la gestation et en début de lactation, la sécrétion des oestrogènes ou de la prolactine stimule fortement le métabolisme énergétique (Kolb et Seehawer 2000). La forte intensité de synthèse d'ATP permise par ces stimulations est nécessaire à la croissance du fœtus, mais **elle s'accompagne naturellement d'une production importante de radicaux libres dans la mitochondrie** (Kolb et Seehawer 2000, Arousseau 2002). Des paramètres propres à l'embryogénèse augmentent la production mitochondriale de RLO (initialement l'anion $O_2^{\cdot-}$). Chez l'adulte, l'équilibre entre les activités de génération enzymatique d'électron (par la NAD déshydrogénase et la succinate déshydrogénase), d'une part, et la capacité de la chaîne respiratoire à les utiliser pour la synthèse d'ATP (cytochrome oxydase), de l'autre, limite la fuite des électrons et la production du $O_2^{\cdot-}$, tandis que la majeure partie de ce radical est convertie en peroxyde d'hydrogène sous l'action de la MnSOD. Il en est tout autrement chez le fœtus (Allen *et al* 1997). En effet, les cellules de l'embryon présentent initialement un déséquilibre entre les deux étapes précitées, en faveur de la première. Ce déséquilibre initie une production élevée de $O_2^{\cdot-}$, tandis que le sous-équipement de la mitochondrie en SOD, propre à l'embryon, n'en réduit pas les flux élevés en direction des autres compartiments cellulaires. Cet afflux massif de RLO, nécessaire à la nidation, au remodelage de l'utérus et à la mise en place du placenta, peut devenir toxique (involution de l'embryon) si aucun mécanisme ne le contrôle, alors que, s'il est atténué, il permet l'expression de la MnSOD mitochondriale et stimule la multiplication puis la différenciation cellulaire (Meilhac *et al* 2000). Il est donc essentiel pour l'embryon que cette production de RLO par la mitochondrie soit bien maîtrisée. Or, le contrôle de la réutilisation par la chaîne respiratoire

des électrons formés lors de l'utilisation des nutriments énergétiques pour aboutir à la synthèse d'ATP, **et donc la limitation des flux de radicaux libres**, sont assurés par plusieurs mécanismes distincts (figure 4) : la synthèse des protéines de la chaîne respiratoire, leur altération, l'équilibre entre la défense de l'intégrité des membranes mitochondriales ou leur altération, la stimulation ou le rétrocontrôle du flux d'électrons par l'ATP synthétisé. Plusieurs types de vitamines ou pièges à radicaux libres sont impliqués :

Ainsi, **la vitamine E** joue *a priori* un rôle indirect important, par l'efficacité de ses effets, pour préserver des peroxydations les membranes mitochondriales dont l'intégrité est indispensable au fonctionnement de cette dernière. Elle intervient en synergie avec la vitamine C (Milczarek *et al* 2000) ou le coenzyme Q (Lass et Sohal 1999).

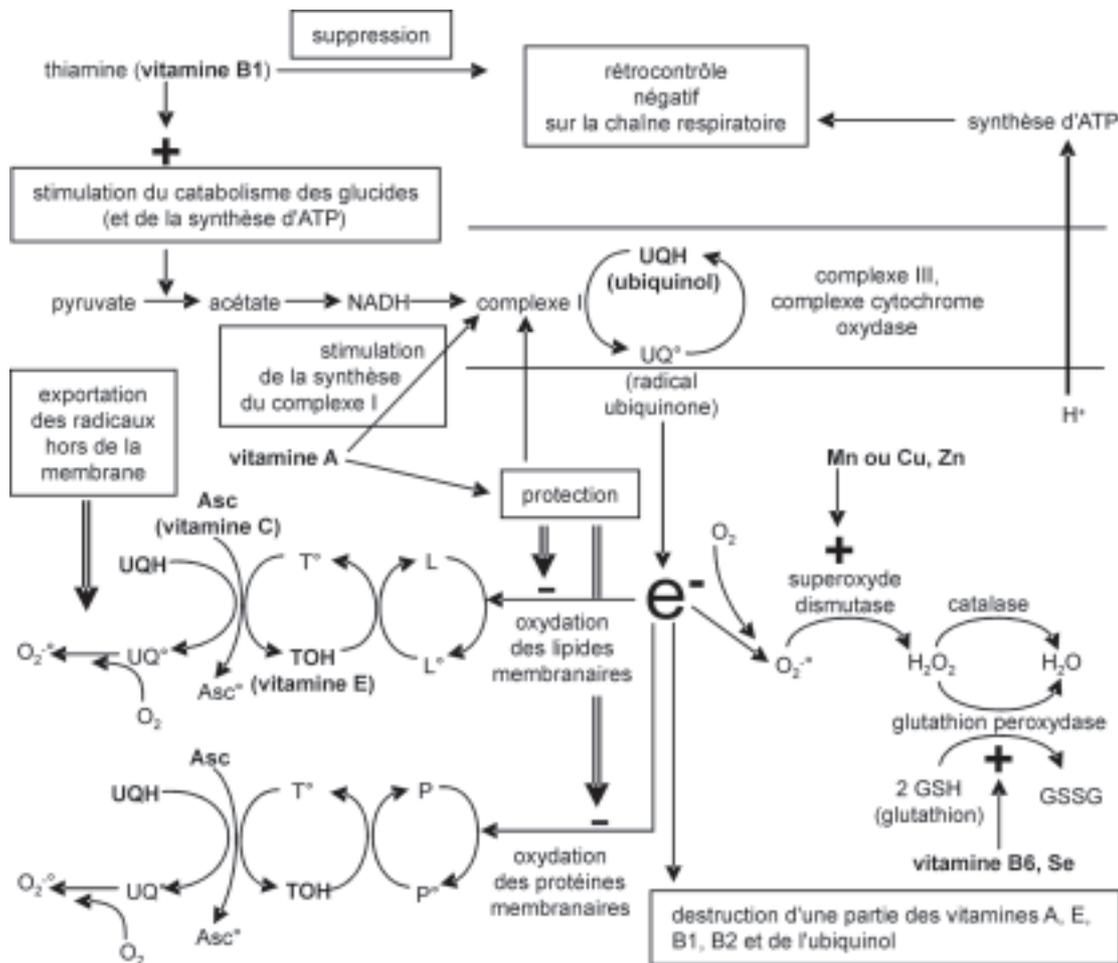
La **vitamine A** joue un rôle identique et protège les lipides membranaires ainsi que l'ADN (Barber *et al* 2000). Il semble que cette protection soit très importante, *in vivo*, en raison de faibles pressions partielles en oxygène. Mais la vitamine A tient une place à part dans le contrôle direct de la fuite des électrons à partir de la chaîne respiratoire selon un second mécanisme dans la mesure où elle joue un rôle essentiel dans l'expression des gènes mitochondriaux et stimule notamment la synthèse des protéines des complexes I (NADH CoQ reductase) et II (succinate CoQ reductase) et peut donc augmenter la formation des RLO. Un excès de vitamine A est dangereux pour le fœtus.

L'ubiquinone, ou coenzyme Q, est essentielle pour le transfert des électrons entre les complexes I et II de la mitochondrie où ils sont produits jusqu'au complexe III (Allen *et al* 1997). De plus, ce composé protège les protéines et les lipides des membranes mitochondriales contre la peroxydation aussi efficacement que la vitamine E (Kelso *et al* 2001). Chez le fœtus, une diminution de 35 % de l'activité de la chaîne respiratoire est observée après remplacement de l'ubiquinone par un analogue : le développement de l'embryon est bloqué à mi-gestation et la gestation est interrompue (Levasseur *et al* 2001).

La vitamine B1 joue un rôle essentiel pour le fonctionnement de la mitochondrie par son effet stimulateur de la glycolyse, de l'activité de la chaîne respiratoire et de la synthèse d'ATP, avec inhibition du rétrocontrôle de l'ATP sur cette dernière (Hoekstra *et al* 1974). Cette vitamine est efficacement détruite par les radicaux libres (Lukienko *et al* 2000) : en cas de carence précoce, éventuellement liée à un mauvais contrôle initial de la production de radicaux libres dans la mitochondrie et à la destruction de la vitamine, le rétrocontrôle de la synthèse d'ATP, qui s'en suit provoque une nouvelle augmentation des flux de radicaux, si bien que la gestation est interrompue par mort de l'embryon (Kinzey 1970).

De nombreuses vitamines participent à la régulation du fonctionnement de la

Figure 4. Contrôle des phénomènes radicalaires d'origine mitochondriale (L = lipides, L° = radical lipique, P = protéine, P° = radical protéique, UQ° = radical ubiquinone, T° = radical tocophéryl, Asc° = radical ascorbyl).



mitochondrie et au contrôle de la formation des RLO à ce niveau. Même si quelques mécanismes d'adaptation compensatoire ralentissent l'expression de conséquences défavorables pour l'embryon, une déficience en une quelconque des vitamines impliquées peut aboutir à une plus grande fuite des électrons à partir de la chaîne respiratoire et à une formation de RLO plus intense. Chez l'embryon humain, une production excessive de RLO à partir de la mitochondrie, en raison d'une carence en vitamine A, E, B1 ou en ubiquinone, est la principale cause de mort de ce dernier, souvent par déclenchement de phénomènes d'apoptose. Il est permis de penser qu'il en est de même chez les animaux domestiques.

4 / Les principales conséquences des phénomènes radicalaires pendant la gestation pour l'économie des productions animales

Les conséquences des déficiences en vitamines et micro-éléments minéraux sont bien connues dans le cas de l'espèce humaine et

portent aussi bien sur différents cas d'interruption de la grossesse, sur différents désordres de l'accouchement et de la santé de la femme et du bébé. On commence à connaître également une série de conséquences à long terme. Des observations relatives aux animaux domestiques, en quantités non négligeables, confirment, en première approche, la similitude des problèmes dans ce second cas. Au-delà de leurs effets indispensables et favorables à la réussite de la gestation et au développement foetal, les radicaux libres, lorsqu'ils sont en excès, peuvent aussi conduire à des effets secondaires défavorables.

Un premier niveau d'effets concerne le déroulement de la gestation. Ainsi, un défaut de protection antiradicalaire en période de reproduction ou en début de gestation peut s'opposer à la fécondation ou provoquer la mort de l'embryon (Kinzey 1970, Quirk et Norton 1987, Van Saun *et al* 1989, Matte *et al* 1996). Chez la brebis, une amélioration de la fertilité est observée après supplémentation des rations en Se (Gabryszuck et Klewicz 2002). La reconstitution des réserves maternelles en vitamines B9 et B12 rétablit ainsi les performances de reproduction : régularisation du cycle oestral, amélioration de la fertilité et de la prolificité (Quirk et Norton 1987,

Matte *et al* 1996). Une carence en vitamine E peut entraîner des rétentions placentaires et favoriser d'autres troubles de santé après la mise bas (Kolb et Seehawer 2000).

Un second niveau d'effets concerne l'induction directe de pathologies. Ainsi, lors d'une déficience en vitamines, des attaques radicales chroniques peuvent endommager l'ADN des cellules germinales ou fœtales et dépasser les possibilités de réparation, l'ADN mitochondrial étant particulièrement exposé. Les conséquences peuvent être l'induction de malformations ou de pathologies, exprimées à long terme, chez le jeune ou l'adulte (Kimber et Allen 1975, chez les ovins ; Zile 1998, chez l'homme et les rongeurs). Ces attaques sont efficacement stoppées *in vitro* par un cocktail vitaminique complet, tandis qu'*in vivo*, les effets positifs sont moins systématiques, mettant en évidence la nécessité d'approfondir les connaissances sur ce sujet (Cooke *et al* 2002). Le fait que la reconstitution des réserves corporelles des femelles en vitamines ou en minéraux soit plus lente que leur destruction et moins efficace que leur entretien, pourrait être à l'origine de ces effets divergents.

Un troisième niveau d'effet concerne le développement et la vitalité du nouveau-né. Des effets néfastes sont obtenus par un lent affaiblissement de l'organisme à la suite de déficiences en vitamines. Ainsi, la croissance du fœtus peut être ralentie, la vitalité du nouveau né amoindrie et la sensibilité aux infections accrue par une déficience en une ou plusieurs vitamines : vitamine B12 (Kimber et Allen 1975, Ferguson *et al* 1989), vitamine B2 (Frank *et al* 1984), vitamine E (Kimber et Allen 1975, Hovers *et al* 1994) et vitamine A (Wellik *et al* 1997). Une sub-déficience en Se renforce la chute finale de l'activité Gpx et aboutit de la même façon à un manque de vitalité des nouveaux-nés (Van Saun *et al* 1989). L'apport de Se pendant la gestation peut améliorer de façon marquée les activités Gpx du sang des brebis et des agneaux au moment de l'agnelage (Saez *et al* 1996), mais des apports importants de Se à l'organisme maternel sont nécessaires pour augmenter la teneur de ce minéral dans les tissus du fœtus (Toledo et Perry 1985). L'obtention d'un bon statut en Se de l'organisme maternel doit cependant être recherché, car, après la naissance, un délai de 3 semaines est nécessaire pour qu'un supplément de Se chez l'agneau augmente l'activité de cette enzyme (Saez *et al* 1996). Un défaut d'apport de cuivre (Yeoman 1983) aboutit à des effets défavorables identiques à ceux d'une déficience en Se sur la vitalité du veau nouveau-né.

L'origine des déficiences en vitamines chez le fœtus et chez le nouveau-né tient au fait que plusieurs vitamines (vitamine E, en particulier) franchissent lentement les barrières placentaires, si bien que l'organisme du nouveau-né n'en contient que de faibles réserves (Allen 1991). Les vitamines hydrosolubles et les minéraux franchissent plus efficacement les barrières placentaires (Quirk et Norton 1987, Hidiroglou *et al* 1994). La couverture des besoins en vitamines et micro-éléments

minéraux du fœtus et du nouveau-né, indispensable pour leur santé et leur vitalité, est donc assurée en partie par les réserves élaborées *in utero*, même si les apports par le colostrum puis par le lait jouent un rôle important (Ramos *et al* 1994, Indyk *et al* 2002).

De bonnes performances de reproduction et la protection contre les pathologies périnatales de la femelle reproductrice sont donc obtenues en présence de réserves de vitamines et de minéraux de l'organisme abondantes et mises en place à long terme. L'équipement de l'organisme du jeune animal domestique en vitamines et en minéraux est pour sa part largement sous la dépendance des réserves de l'organisme de la mère en début de gestation. Or, l'organisme des mères, qui perd une partie de ses réserves au cours de la gestation, comme nous l'avons vu ci-dessus (transfert vers le fœtus et pertes associées à la lutte contre les phénomènes radicalaires), peut être encore appauvri à l'occasion de la mise bas ainsi que pendant les premières semaines de lactation (Andrews et Stephenson 1966, Kolb et Seehawer 2000). Ces effets s'ajoutent à de nombreuses autres sources de stress qui augmentent les déperditions de vitamines et de minéraux : infections, manipulations des animaux, isolement, immobilisation, déplacements importants, transfert d'un troupeau à un autre, transport (Kolb et Seehawer 2000). D'autres types de stress, comme des séquences de pluviométrie très forte qui stimulent la production de radicaux libres dans l'organisme, peuvent aussi augmenter la perte de vitamines et minéraux par les animaux (Lee *et al* 1999). D'autre part, les stress climatiques diminuent également les réserves en vitamines et minéraux des végétaux (Quirk et Norton 1987, Cao *et al* 2001, Wang et Zheng 2001). Les conséquences directes d'une période climatique défavorable peuvent donc appauvrir les teneurs en vitamines et en minéraux aussi bien : a) de l'organisme des animaux, que b) des fourrages utilisés sur pied en période estivale ou que c) des fourrages récoltés, utilisés ensuite en période hivernale. Il n'est donc pas étonnant que des déficiences pénalisent, à certaines périodes, le statut vitaminique et minéral de l'organisme des reproductrices et mettent en cause l'efficacité de reproduction, puis la vitalité et les performances des jeunes animaux.

Les besoins en vitamines et minéraux des animaux domestiques ont été réévalués à la hausse au cours des 10 dernières années, principalement en fonction de la fréquence des déficiences néonatales. Les effets des stress ont été impliqués dans l'augmentation des besoins, mais les effets précis sur les besoins sont encore peu connus (Paragon 1993, Weiss 1998, Lee *et al* 1999, Stangl *et al* 2000). **De plus**, n'ont encore été pris en compte, à ce jour, ni le caractère latent des déficiences en vitamines, très lentement et progressivement mises en place, ni 2 particularités importantes des phénomènes radicalaires, à savoir : a) **effets additifs des différents stress**, b) **aspects exponentiels de leurs conséquences** lorsque l'orga-

nisme bascule à l'état de stress oxydant (Aurousseau 2002). Par ailleurs, quelques observations montrent que des animaux de races différentes, ou des individus d'une même race peuvent présenter des besoins différents en vitamines et minéraux, des teneurs en composés antioxydants, comme le coenzyme Q, et des amplitudes de déperdition de leurs réserves corporelles en vitamines et en minéraux en réponse au stress différentes (Wiener et Woolliams 1983, Lass et Sohal 1999, Suttle *et al* 2002, Aurousseau observations non publiées). D'autre part, les effets du stress peuvent changer avec le niveau de production des animaux (Girard *et al* 1996, Matte *et al* 1997). On peut penser que l'origine de cet effet est lié à l'augmentation de la production de RLO dans la mitochondrie lorsque l'afflux de nutriments énergétiques augmente (Kolb et Seehawer 2000, Aurousseau 2002). Des déséquilibres des défenses antiradicalaires de l'organisme peuvent être masqués et s'aggraver avec le temps. Par exemple, des suppléments de vitamine E suppriment les symptômes d'un déséquilibre entre les teneurs de l'organisme en acide folique ou en vitamine B12, mais ne résolvent pas le problème et retardent seulement l'expression de ses conséquences, qui sont finalement aggravées (Shane et Stokstad 1985). De tels suppléments en vitamine E semblent beaucoup plus efficaces et leur action plus universelle s'ils sont apportés avant la mise en place de déficiences. La réplétion des réserves en vitamines de l'organisme est un phénomène lent (Andrews et Stephenson 1966, Quirk et Norton 1987). A teneurs sanguines égales en vitamine A, la réplétion est beaucoup plus lente chez le prématuré que chez le bébé né à terme (Bohles 1997). De même, chez la brebis, une supplémentation en cobalt de longue durée (initiée 6 mois avant la mise en reproduction) améliore beaucoup plus efficacement la reproduction, la production de lait et la vitalité des agneaux qu'une supplémentation initiée seulement avant la mise en reproduction (Quirk et Norton 1987).

Globalement, les vitamines et micro-éléments minéraux jouent un grand rôle dans le bon déroulement de la gestation et déterminent la vitalité du nouveau-né. Or, les besoins en vitamines et oligo-éléments minéraux augmentent pendant la gestation et leur satisfaction peut être remise en cause par différents stress, dont les effets quantitatifs sur les besoins des animaux sont encore peu explorés, en particulier dans le cas des stress liés au climat. Enfin, de nombreuses contradictions subsistent, démontrant qu'on ne connaît pas avec précision les modifications des besoins des animaux dans les divers contextes de relations entre potentiel animal, sol et environnement.

Conclusion

Lors de la période de gestation, la mère et l'embryon sont exposés à des phénomènes radicalaires **d'origine physiologique mais intenses** qui détruisent une partie des vitamines et enzymes antioxydantes de l'organism

me et induisent des risques de déficience. D'autres vitamines (B1, B6, B9, B12) que celles connues pour leur efficacité de lutte contre l'altération oxydative des tissus (A, C, E) sont concernées, ainsi que de nombreux composés endogènes (Ubiquinone, glutathion, par exemple) et les oligo-éléments minéraux (Co, Fe, Mn, Cu, Zn, Se).

Il est difficile de proposer une hiérarchie dans les besoins des animaux, même si les vitamines B9, B12 et A, ainsi que le Fe sont plus particulièrement et plus directement impliqués dans la régulation de la multiplication, différenciation et croissance cellulaire. On sait toutefois que la déficience en une vitamine peut entraîner d'autres déficiences par l'induction de chaînes radicalaires. Après un épisode de déficience, les apports d'une vitamine apparemment limitante peuvent se révéler inopérants, des dommages irréversibles peuvent intervenir pendant le développement de l'embryon et pénaliser la vitalité du nouveau-né. La reconstitution des défenses antioxydantes de l'organisme est lente et beaucoup plus difficile que leur entretien. L'état des réserves de la femelle au moment de la fécondation et son alimentation pendant la gestation jouent donc un rôle particulièrement important pour le bon déroulement de la gestation et la santé du nouveau-né. Or, les femelles reproductrices peuvent être exposées à des stress nombreux et variés qui réduisent leurs réserves et dont il convient de tenir compte dans l'estimation de leurs besoins. Les effets des stress s'ajoutent en effet les uns aux autres pour aboutir à des effets défavorables puissants. Parmi les sources de stress, on a peu accordé d'importance, jusqu'à ce jour, aux périodes de pluies lourdes et prolongées, ou aux périodes de sécheresse, de baisse ou de hausse des températures, qui présentent pourtant des implications importantes pour la productivité des animaux. Leurs effets interviennent directement par le biais de la réponse de l'organisme aux stress, ou indirectement, par le biais de la réponse des végétaux et de baisses de la qualité des fourrages frais ou conservés. La diminution de la teneur en Co des fourrages est particulièrement concernée et, par le biais des baisses de synthèse dans le rumen des vitamines B12 et B9, peuvent jouer un rôle défavorable majeur dans les phénomènes de reproduction.

Il existe un manque de connaissances précises sur un bon nombre de ces aspects. Cependant, en parallèle aux soins vétérinaires indispensables, les déficiences en vitamines et minéraux semblent susceptibles d'être en partie prévenues par l'anticipation des différents stress (limiter les pertes de vitamines et minéraux en supprimant dans la mesure du possible la source de stress) et l'aménagement en conséquence de la conduite des troupeaux (supplémenter les aliments pour compenser les pertes, mais en veillant à ne pas recourir à des doses toxiques pour l'embryon, en particulier dans le cas de la vitamine A, utiliser des animaux et des fourrages mieux adaptés aux modifications d'environnement). Compte tenu de la gravité de l'impact que peuvent avoir des

déséquilibres de couverture des besoins en vitamines et minéraux sur la reproduction, la vitalité des nouveau-nés, leurs performances ultérieures et la qualité des produits animaux, la prise en compte de ces paramètres

semble indispensable à l'élaboration des systèmes d'entretien de l'espace rural et à la promotion d'une agriculture durable, dans un contexte de changements climatiques hasardeux.

Références

- Achon M., Alonso-Aperte E., Reyes L., Ubeda N., Varela-Moreiras G., 2000. High-dose folic acid supplementation in rats : effects on gestation and the methionine cycle. *Br. J. Nutr.*, 83, 177-183.
- Akaogi K., Sato J., Okabe Y., Sakamoto Y., Yasumitsu H., Miyazaki K., 1996. Synergistic growth stimulation of mouse fibroblasts by tumor-driven adhesion factor with insulin-like growth factors and insulin. *Cell Growth Diff.*, 7, 1671-1677.
- Allen R.G., 1991. Oxygen reactive species and antioxidant responses during development : the metabolic paradox of differentiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 196, 117-119.
- Allen R.G., Keogh B.P., Tresini M., Gerhard G.S., Volker C., Pignolo R.J., Horton J., Cristofalo V.J., 1997. Development and age-associated differences in electron transport potential and consequences for oxidant generation. *J. Biol. Chem.*, 272, 24805-24812.
- Andrews E.D., Stephenson B.J., 1966. Vitamin B12 in the blood of grazing cobalt deficient sheep. *N. Z. J. Agric. Res.*, 9, 491-507.
- Ashworth C.J., Antipatis C., 2001. Micronutrient programming of development throughout gestation. *Reproduction*, 122, 527-535.
- Aurousseau B., 2002. Les radicaux libres dans l'organisme des animaux d'élevage : conséquences sur la reproduction, la physiologie et la qualité de leurs produits. *INRA Prod. Anim.*, 15, 67-82.
- Barber T., Borrás E., Torres L., García C., Cabezuelo F., Lloret A., Pallardo F.V., Vina J.R., 2000. Vitamin A deficiency causes oxidative damage to liver mitochondria in rats. *Free Radic. Biol. Med.*, 29, 1-7.
- Berdanier C.D., Everts H.B., Hermoyian C., Mathews C.E., 2001. Role of vitamin A in mitochondrial gene expression. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 54 (suppl. 2), S11-S27.
- Bohles H., 1997. Antioxidative vitamins in prematurely born infants. *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, 67, 321-328.
- Bonucelli C.M., Permutt S., Sylvester J.T., 1993. Developmental differences in catalase activity and hypoxic-hyperoxic effects on fluid balance in isolated lamb lungs. *Pediatr. Res.*, 33, 519-526.
- Bowry V.W., Mohr D., Cleary J., Stocker R., 1995. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *J. Biol. Chem.*, 270, 5756-5763.
- Bruinse H.W., Van den Berg H., 1995. Changes of some vitamin levels during and after normal pregnancy. *Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.*, 61, 31-37.
- Brzezinska-Slebodzinska E., Miller J.K., Quigley J.D., Moore J.R., Madsen F.C., 1994. Antioxidant status of dairy cows supplemented prepartum with vitamin E and selenium. *J. Dairy Sci.*, 77, 3087-3095.
- Burdon R.H., 1995. Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation. *Free Radic. Biol. Med.*, 18, 775-794.
- Cannata J.J.B., Focesi A., Mazumder R., Warner R.C., Ochoa S., 1965. Metabolism of propionic acid in animal tissues. XII Properties of mammalian methylmalonyl coenzyme A mutase. *J. Biol. Chem.*, 240, 3249-3257.
- Cao H., Wang X.W., Cao Q., Du J.J., Wang Z.Y., 2001. Effects of water stress on accumulation of superoxide free radical and membrane lipid peroxidation of Starkrimson apple young leaves. *J. Fruit Sci.*, 18, 196-199.
- Conte D., Narindrasorasak S., Sarkar B., 1996. In vivo and in vitro iron-replaced zinc finger generates free radicals and cause DNA damage. *J. Biol. Chem.*, 271, 5215-5130.
- Cooke M.S., Evans M.D., Mistry N., Lunec J., 2002. Role of dietary antioxidants in the prevention of in vivo oxidative DNA damage. *Nutr. Res. Rev.*, 15, 19-41.
- Dean R.T., Fu S., Stocker R., Davies M.J., 1997. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem. J.*, 324, 1-18.
- Evans P., Halliwell B., 2001. Micronutrients : oxidant/antioxidant status. *Br. J. Nutr.*, 85 (suppl. 2), S67-S74.
- Ferguson E.G.W., Mitchell G.B.B., MacPherson A., 1989. Cobalt deficiency and ostertagia circumcincta infection in lambs. *Vet. Rec.*, 124, 20.
- Forsmark-Andre P., Dallner G., Ernster L., 1995. Endogenous ubiquinol prevents protein modification accompanying lipid peroxidation in beef heart submitochondrial particles. *Free Rad. Biol. Med.*, 19, 749-757.
- Franco A.A., Odom R.S., Rando T.A., 1999. Regulation of antioxidant enzyme gene expression in response to oxidative stress and during differentiation of mouse skeletal muscle. *Free Radic. Biol. Med.*, 27, 1122-1132.
- Frank G.R., Bahr J.M., Easter R.A., 1984. Riboflavin requirement of gestating swine. *J. Anim. Sci.*, 59, 1567-1572.
- Fukuzawa K., Seko T., Minami K., Terao J., 1993. Dynamics of iron-ascorbate-induced lipid peroxidation in charged and uncharged phospholipid vesicles. *Lipids*, 28, 497-503.
- Gabryszyk M., Klewicz J., 2002. Effect of injecting 2- and 3-year old ewes with selenium and selenium-vitamin E on reproduction and rearing of lambs. *Small Ruminant Res.*, 43, 127-132.
- Girard C.L., Castonguay F., Fahmy M.H., Matte J.J., 1996. Serum and milk folates during the first two gestations and lactations in Romanov, Finnsheep and Suffolk ewes. *J. Anim. Sci.*, 74, 1711-1715.
- Girard C.L., Matte J.J., Tremblay J.F., 1989. Serum folates in gestating and lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 72, 3240-3246.
- Grace N.D., Clark R.G., Mortleman L., 1986. Hepatic storage of vitamin B12 by the pregnant ewe and the foetus during the third trimester. *N.Z.J. Agric. Res.*, 19, 213-232.
- Halliwell B., 1994. Free radicals and antioxidants: A personal view. *Nutr. Rev.*, 52, 253-265.
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C., 1999. "Free Radical Biology and Medicine", 3rd ed., Oxford University Press, Oxford. 543p.
- Heller S., Salkelo R.M., Körner W.F., 1974. Vitamin B1 status in pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.*, 27, 1221-1224.
- Hidioglou M., Batra T.R., Roy G.L., 1994. Changes in plasma alpha-tocopherol and selenium of gestating cows fed hay or silage. *J. Dairy Sci.*, 77, 190-195.
- Hoekstra D., Berger R., Hommes F.A., 1974. Thiamine diphosphate content of liver mitochondria of the pregnant and developing rat. *Nutr. Metab.*, 16, 317-323.
- Hovers K., Taylor S., Jore S., Green L., 1994. Fatal syndrome in lambs. *Vet. Rec.*, 117, 635-636.
- Indyk H.E., Persson B.S., Caselunghe M.C.B., Moberg A., Filonzi E.L., Woollard D.C., 2002. Determination of vitamin B12 in milk products and selected foods by optical biosen-

sor protein-binding assay : method comparison. *J.A.O.A.C. Int.*, 85, 72-81.

Jain S.K., Lim G., 2001. Pyridoxine and pyridoxamine inhibits superoxide radicals and prevents lipid peroxidation, protein glycosylation and (Na⁺/K⁺)-ATPase activity reduction in high glucose-treated human erythrocytes. *Free Radic. Biol. Med.*, 30, 232-237.

Joshi R., Adhikari S., Patro B.S., Chattopadhyay S., Mukherjee T., 2001. Free radical scavenging behaviour of folic acid : evidence for possible antioxidant activity. *Free Radic. Biol. Med.*, 30, 1390-1399.

Kelso G.F., Porteous C.M., Coulter C.V., Hughes G., Porteous W.K., Ledgerwood E.C., Smith R.A., Murphy M.P., 2001. Selective targeting of a redox-active ubiquinone to mitochondria within cells. Antioxidant and antiapoptotic properties. *J. Biol. Chem.*, 276, 4588-4596.

Khan A., Bashir M., Ahmad K.M., Saved M.T., Tayab K.M., Ahmad M., 2002. Forecasting neonatal lamb mortality on the basis of haematological and enzymological profiles of Thalli ewes at the pre-lambing stage. *Small Ruminant Res.*, 43, 149-156.

Kimber R.J., Allen S.H., 1975. An abnormality of the bone marrow associated with vitamin E deficiency in sheep. *Br. J. Nutr.*, 33, 357-371.

Kinzey W.G., 1970. Endocrine function of the placenta in thiamine-deficient rats. *Horm. Metab. Res.*, 134, 1-4.

Kolb E., Seehawer J., 2000. Auswirkungen von Belastungen beim Rind auf die Cortisolsekretion und den Vitaminstoffwechsel. *Der Praktische Tierarzt.*, 12, 1037-1046.

Konstantinova S.G., Russanov E.M., 1988. Effects of pregnancy and fetal development on sheep liver superoxide dismutase activity. *Res. Vet. Sci.*, 45, 287-290.

Lass A., Sohal R.S., 1999. Comparisons of coenzyme Q bound to mitochondrial membranes proteins among different mammalian species. *Free Radic. Biol. Med.*, 27, 220-226.

Leclerc J., 1973. Influence de la teneur du régime alimentaire de la ratte gestante en thiamine, en riboflavine et en vitamine B6 sur la teneur des tissus maternels et des foetus en ces mêmes vitamines. *Ann. Nutr. Alim.*, 27, 213-223.

Lee J., Masters D.G., White C.L., Grace N.D., Judson G.J., 1999. Current issues in trace element nutrition of grazing livestock in Australia and New Zealand. *Aust. J. Agric. Res.*, 50, 1341-1364.

Levavasseur F., Miyadera H., Sirois J., Tremblay M.L., Kita K., Shoubridge E., Hekimi S., 2001. Ubiquinone is necessary for mouse embryonic development but is not essential for mitochondrial respiration. *J. Biol. Chem.*, 276, 46160-46164.

Lukienko P.I., Mel'nichenko N.G., Zverinskii I.V., Zabrodskaya S.V., 2000. Antioxidant properties of thiamine. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 130, 874-876.

Matte J.J., Farmer C., Girard C.L., Laforest J.P., 1996. Dietary folic acid, uterine function and early embryonic development in sows. *Can. J. Anim. Sci.*, 76, 427-433.

Matte J.J., Ponter A.A., Sève B., 1997. Effects of chronic parenteral pyridoxine and acute enteric tryptophan on pyridoxine status, glycemia and insulinemia stimulated by enteric glucose in weanling piglets. *Can. J. Anim. Sci.*, 77, 663-668.

McNulty H., Cuskelly G., Ward M., 2000. Response of red blood cell folate to intervention : implications for folate recommendations for the prevention of neural tube defects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71 (suppl.), 1308S-1311S.

McPartlin J., Halligan A., Scott J.M., Darling M., Weir D.G., 1993. Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet*, 341, 148-149.

Meilhac O., Zhou M., Santanam N., Parthasarathy P., 2000. Lipid peroxides induce expression of catalase in cultured vascular cells. *J. Lipid Res.*, 41, 1205-1213.

Michal J.J., Heirman L.R., Wong T.S., Chew B.P., Frigg M., Volker L., 1994. Modulatory effects of dietary β -carotene on blood and mammary leukocyte function in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 77, 1408-1421.

Milczarek R., Klimek J., Zelewski L., 2000. The effects of ascorbate and alpha-tocopherol on the NADPH-dependent lipid peroxidation in human placental mitochondria. *Mol. Cell. Biochem.*, 210, 65-73.

Morel Y., Barouki R., 1998. Influence du stress oxydant sur la régulation des gènes. *Médecine/Sciences*, 14, 713-721.

Nichols B.L., Nichols V.L., 1983. Nutrition in pregnancy and lactation. *Nutr. Abst. Rev.*, 53, 259-273.

Paragon B.M., 1993. Readjustment of the supply of cobalt in the ruminant : critical approach. *Recueil de Médecine Vétérinaire de l'Ecole d'Alfort*, 169, 759-761.

Pettygrew J.E., El-Kandelgy S.M., Johnston L.J., Shuson G.C., 1996. Riboflavin nutrition of sows. *J. Anim. Sci.*, 74, 2226-2230.

Qanungo S., Mukherjee M., 2000. Ontogenic profile of some antioxidants and lipid peroxidation in human placental and fetal tissues. *Mol. Cell. Biochem.*, 215, 11-19.

Quirk M.F., Norton B.W., 1987. The relationship between the cobalt nutrition of ewes and the vitamin B12 status of ewes and the lamb. *Aust. J. Agric. Res.*, 38, 1071-1082.

Ramos J.J., Saez T., Bueso J.P., Fernandez A., 1994. Vitamin B12 levels in ewe colostrum and milk and in lamb serum. *Vet. Res.*, 25, 405-409.

Riedel B., Fiskerstrand T., Refsum H., Ueland P.M., 1999. Co-ordinate variations in methylmalonyl-CoA mutase and methionine synthase and the cobalamine cofactors in human glioma cells during nitrous oxide exposure and the subsequent recovery phase. *Biochem. J.*, 341, 133-138.

Saez T., Ramos J.J., Marca M.C., Sanz M.C., Fernandez A., Verde M.T., 1996. Haematological and biochemical changes in the blood of ewes and lambs after selenium and vitamin E injection. *J. Appl. Anim. Res.*, 9, 51-60.

Shane B., Stokstad E.L., 1985. Vitamin B12-folate interrelationships. *Ann. Rev. Nutr.*, 5, 115-141.

Stangl G.I., Schwarz F.J., Jahn B., Kirchgessner M., 2000. Evaluation of the cobalt requirement of beef cattle based on vitamin B12, folate, homocysteine and methylmalonic acid. *Br. J. Nutr.*, 84, 645-653.

Sundaresan M., Yu Z.X., Ferrans D.J., Sulciner D.J., Gutkind J.S., Irani K., Goldschmidtclermont P.J., Finkel T., 1996. Regulation of reactive-oxygen-species generation in fibroblasts by rac 1. *Biochem. J.*, 318, 379-382.

Suttle N.F., Lewis R.M., Small J.N.W., 2002. Effects of breed and family on rate of copper accretion in the liver of purebred Charollais, Suffolk and Texel lambs. *Anim. Sci.*, 75, 295-302.

Tesoriere L., Ciaccio M., Bongiorno A., Riccio A., Pintaudi A.M., Livrea M.A., 1993. Antioxidant activity of all-trans retinol in homogeneous solution and in phosphatidylcholine liposomes. *Arch. Biochem. Biophys.*, 307, 217-223.

Thibodeau P.A., Koksic-Bedard M., Courteau J., Niyonsenga T., Paquette B., 2001. Thiols can either enhance or suppress DNA damage induction by catecholestrogens. *Free Radic. Biol. Med.*, 30, 62-73.

Thomä N.H., Leadlay P.F., 1998. Mechanistic and structural studies on methylmalonyl-CoA mutase. *Bioch. Soc. Trans.*, 26, 293-298.

Toledo L.R.A. de, Perry T.W., 1985. Distribution of supplemental selenium in the serum, hair, colostrum, and fetus of parturient dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 68, 3249-3254.

Uchida K., Kawakishi S., 1990. Reaction of histidyl residue analogue with hydrogen peroxide in the presence of copper(II) ion. *J. Agric. Food Chem.*, 38, 660-664.

Van Saun R.J., Herdt T.H., Stowe H.D., 1989. Maternal and fetal selenium concentrations and their interrelationships in dairy cattle. *J. Nutr.*, 119, 1128-1137.

Wallingford J.C., Underwood B.A., 1987. Vitamin A status needed to maintain vitamin A concentrations in nonhepatic tissues of the pregnant rat. *J. Nutr.*, 117, 1410-1415.

Wang S.Y., Zheng W., 2001. Effect of plant growth temperature on antioxidant capacity in strawberry. *J. Agric. Food Chem.*, 49, 4977-4982.

Watson A.L., Skepper J.N., Jauniaux E., Burton G.J., 1998. Susceptibility of human placental syncytiotrophoblastic mitochondria to oxygen-mediated damage in relation to gestational age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83, 1697-1705.

Wellik D.M., Norback D.H., DeLuca H.F., 1997. Retinol is specifically required during midgestation for neonatal survival. *Am. J. Physiol.*, 272, E25-E29.

Weiss W.P., 1998. Requirements of fat-soluble vitamins for dairy cows : a review. *J. Dairy Sci.*, 81, 2493-2501.

Wiener G., Woolliams J.A., 1983. Occasional Publication, *Br. Soc. Anim. Prod.*, 7, 27-35.

Yeoman G.H., 1983. Copper in relation to lamb losses. *Vet. Rec.*, 113, 547.

Zile M., 1998. Vitamin A and embryonic development : an overview. *J. Nutr.*, 128, 455S-458S.

Abstract

Control of oxidative phenomenon during gestation in monogastrics and ruminants.

In mammals, radical chains are necessary to support cell replication, differentiation and growth, as well as metabolic activity of different cell types. They have a very important effect in the course of gestation. The high metabolic rate of the uterus and conceptus (placenta and embryo), favoured by oestrogen secretion during this period of a mammals' life, increases production of oxygen free radicals at different cellular locations, namely the mitochondria. They play a role in membrane fusion, which allows nidation of the embryo and remodelling of the uterine, placental and embryonic tissues, in the development of new blood vessel characteristics of gestation, settlement of cotyledons and the increase in membrane permeability, which allows an intensive influx of nutrients required by foetus development. Vitamins and minerals from the body stores of the gestating female are involved in preventing an unbalance between production and scavenging of oxygen free radicals (oxidative stress), which would lead to alterations of the organisms of the

mother and foetus. Part of the vitamins is destroyed in the course of free radical trapping and part of the minerals is lost when the enzymes to which they are linked are inactivated by free radicals. The requirements of gestating females are therefore increased. Adaptation of the alimentary inputs must not only face these increased requirements, but also increases linked to the exposure to numerous stresses during their life, namely climatic stress. The latter decreases, in particular, cobalt content in the forages, and thus, lowers the synthesis in the rumen of vitamins B12 and B9 (folic acid), which are critical for the integrity of the maternal organism, for the development of the foetus, and for the achievement of gestation. Improvements of knowledge on these very scarcely studied aspects are necessary to promote a long lasting stable agricultural system of production.

AUROUSSEAU B., DURAND D., GRUFFAT D., 2004. Contrôle des phénomènes oxydatifs pendant la gestation chez les monogastriques et les ruminants. *INRA Prod. Anim.* 17, 339-354.