



HAL
open science

Programmation maternelle de la mortalité néonatale dans l'espèce ovine

Noémy Cluzel

► **To cite this version:**

Noémy Cluzel. Programmation maternelle de la mortalité néonatale dans l'espèce ovine. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03777220

HAL Id: dumas-03777220

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03777220v1>

Submitted on 14 Sep 2022

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.

PROGRAMMATION MATERNELLE DE LA MORTALITÉ NÉONATALE DANS L'ESPÈCE OVINE

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

CLUZEL Noémy, Jeanne, Gabrielle

Directrice de thèse : Mme Sylvie CHASTANT

JURY

PRESIDENT :

M. Fabien CORBIERE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSEESSEURES :

Mme Sylvie CHASTANT

Mme Nicole HAGEN

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITEE :

Mme Anne COUTURIER-TARRADE

Chargée de recherche à l'Institut National de la Recherche Agronomique
de TOULOUSE

PROGRAMMATION MATERNELLE DE LA MORTALITÉ NÉONATALE DANS L'ESPÈCE OVINE

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

CLUZEL Noémy, Jeanne, Gabrielle
Née, le 6 novembre 1997 à RODEZ (12)

Directrice de thèse : Mme Sylvie CHASTANT

JURY

PRESIDENT :

M. Fabien CORBIERE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSEESSEURES :

Mme Sylvie CHASTANT

Mme Nicole HAGEN

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITEE :

Mme Anne COUTURIER-TARRADE

Chargée de recherche à l'Institut National de la Recherche Agronomique
de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*

Remerciements au jury

Au président du jury,

A Monsieur le Docteur Fabien CORBIERE,
Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Pathologie des ruminants

Qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse,
Hommage respectueux.

Au jury de thèse,

A Madame la Docteure Sylvie CHASTANT,
Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Pathologie de la reproduction,

Qui m'a confié ce sujet de thèse et guidée tout au long de ce travail,
Merci pour sa pédagogie, sa patience et sa gentillesse.

A Madame la Docteure Nicole HAGEN,
Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Pathologie de la reproduction,

Qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury de thèse,
Sincères remerciements.

A Madame la Docteure Anne Couturier-Tarrade,
Chargée de recherche à l'Institut National de la Recherche Agronomique,

Qui a très aimablement accepté de faire partie de mon jury de thèse,
Sincères remerciements

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution de la population d'agneaux par intervalles de temps, de la naissance au sevrage, pour 6 races ovines : Timahdite (n=750), Scottish Blackface (n=15652), INRA180 (n=750), Mérinos australien (n=14142), Romane (n=4618), D'man (n=160), Mouton vendéen (n=4262), et F2 (n=1872).

Figure 2 : Conséquences d'une infection au BDV intervenant en début (■), milieu (■) et fin (■) de gestation chez la brebis et son fœtus (adapté de Nettleton et al., 1998).

Figure 3 : Conséquences d'une infection par le SBV avant le 25ème jour (■), entre 25 et 50 jours (■) et après 50 jours (■) de gestation chez la brebis et son fœtus (adapté de Lievaart-Peterson et al., 2015).

Figure 4 : Les facteurs de risque maternels de la mortalité néonatale en élevage ovin et leurs interactions.

Figure 5 : Effet de la parité de la mère sur sa courbe de lactation chez la brebis Laxta : 1^{ère} gestation (-) ; 2^{ème} gestation (□) ; 3^{ème} à 6^{ème} gestation (○) ; 7^{ème} gestation et au-delà (◆) (Ruiz et al., 2000).

Figure 6 : Relation entre la taille de la portée et le taux de mortalité des agneaux au sevrage chez une race bouchère (Mouton Vendéen, n=4262) et une race prolifique (F2, n=1872) (Sagot et Meissonnier, 2009).

Figure 7 : Taux de mortalité néonatale à 21 jours comparés en fonction du sexe, de la taille de la portée (JUM : jumeau, SING : singleton), et de la classe de poids (n=380) (Huffman et al., 1985).

Figure 8 : Temps moyen nécessaire à l'agneau pour se lever, tenter de têter, et têter efficacement chez des agneaux Suffolk mâles (noir, n=125) et femelles (hachuré, n=134) (Dwyer, 2003).

Figure 9 : Représentation schématique d'un placentome ovin : la portion maternelle (caroncule) est représentée en jaune, et la portion fœtale (chorion) en rouge (Senger, 2005).

Figure 10 : Histologie de la zone de contact entre la mère et le fœtus chez les ovins (placenta synépitheliochorial) (Tarrade et al., 2014).

Figure 11 : Impact d'une sous-nutrition maternelle sur la croissance fœtale et la glycémie maternelle chez la brebis. A : nourries avec 100 à 180% de l'apport énergétique recommandé pendant toute la gestation ; B : ayant subi une sévère sous-nutrition entre le 112^{ème} et le 142^{ème} jour de gestation (30 à 60% de l'apport énergétique recommandé) (la ligne horizontale représente la période de sous-nutrition) (Mellor et Murray, 1981).

Figure 12 : Circulation fœtale avec ses shunts : foramen ovale entre les oreillettes, et canal artériel entre l'artère pulmonaire et l'aorte (Lattari Balest, 2020).

Figure 13 : Courbes de croissance fœtale pour la circonférence abdominale et la longueur fémorale. — : fœtus normaux (n=43) ; --- : fœtus dont la croissance est retardée par induction d'un stress thermique chez la mère (n=4) ; • : mesures individuelles des fœtus en retard de croissance (Barbera et al., 1995).

Figure 14 : Aspect échographique d'un placentome ovin à 82 jours de gestation (PLD : placentome diameter) (Ali et Hyader., 2007).

Figure 15 : Trafic des exosomes placentaires dans la circulation fœto-maternelle et fonctions associées (Gillet, 2020).

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prévalence de la mortalité néonatale en fonction de la période et de la race (avorton : agneau mort-né avant terme ; mort-né : agneau mort-né à la naissance à terme ; F2 : Charollais x F1 ; F1 : Romanov x Île-de-France).

Tableau 2 : Les virus tératogènes en espèce ovine, lésions induites sur le fœtus et répartition géographique.

Tableau 3 : Taux de mortalité des agneaux et part des causes non infectieuses.

Tableau 4 : Pourcentage de dystocie chez les races Suffolk (n=506), Hampshire (n=573), Rambouillet (n=443), Dorset (n=217), Targhee (n=966), Corriedale (n=433) et Coarse Wool (n=397) (Smith, 1977).

Tableau 5 : Taux de mortalité néonatale observé en fonction de l'âge de la mère (calculés grâce au rapport agneaux sevrés / agneaux nés).

Tableau 6 : Relation entre la parité maternelle et les causes de mortalité des agneaux liées au comportement des mères en situation de plein air (Lécrivain et Janeau., 1988).

Tableau 7 : Taux de survie des agneaux mâles et femelles de la naissance au sevrage.

Tableau 8 : Description des différentes populations de vésicules extracellulaires (adapté de Gyorgy et al., 2011).

Tableau 9 : Effets d'une supplémentation en exosomes sur le déroulement d'une implantation embryonnaire (Qu et al., 2017).

Tableau 10 : Evolutions comparées de la concentration en exosomes plasmatiques chez la femme au cours d'une grossesse physiologique et d'une grossesse compliquée de diabète gestationnel (Salomon et al., 2016).

LISTE DES ABREVIATIONS

BDV : Border disease virus

BTV : Blue tongue virus

IDELE : Institut de l'élevage

GH : Growth hormone

MBS : Maternal behaviour score

MV : Microvésicule

VE : Vésicule extracellulaire

oCS : Hormone chorionique somatomammotrope

oPAG : Protéines associées à la gestation ovine

oVL : Hormone lactogène placentaire

SBV : Virus de Schmallenberg

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	13
Partie 1 : Etat des lieux de la mortalité néonatale chez les ovins	15
I. Epidémiologie de la mortalité néonatale	17
I.1. Influence de la race	17
I.2. Influence de l'âge de l'agneau	18
II. Les causes de mortalité néonatale chez les ovins	19
II.1. Causes infectieuses	19
II.1.1 Agents viraux	20
II.1.1.1. Border Disease Virus	20
II.1.1.2. Bluetongue virus	21
II.1.1.3. Virus de Schmallenberg	22
II.1.1.4. Autres virus tératogènes	23
II.1.2 Agents bactériens	23
II.1.3. Parasites	24
II.2. Causes non infectieuses	25
II.2.1. Agnelage dystocique	25
II.2.2. Syndrome inanition-hypothermie	26
II.2.3. Malformations congénitales	26
III. Les facteurs de risque de mortalité néonatale chez l'agneau	27
III.1. Facteurs de risque liés à la mère	27
III.1.1. Age et parité de la mère	28
III.1.2. Comportement maternel	29
III.1.3. Nutrition, état général des brebis gestantes	30
III.1.3.1. Nutrition de la brebis en gestation	30
III.1.3.2. Troubles métaboliques maternels	31
III.1.3.2. Autres pathologies maternelles en lien avec la mortalité néonatale	32
III.1.4. Taille de la portée	32
III.2. Facteurs de risque liés à l'agneau	33
III.2.1. Effets du poids de naissance	33
III.2.2. Effets du sexe	34
Partie 2 : Programmation maternelle : évaluation de la santé de l'unité fœto-placentaire	39
I. Physiologie de l'unité fœto-placentaire ovine	41
I.1. Anatomie et histologie du placenta ovin	41
I.2. L'homéostasie fœtale, une première étape vers l'autonomie néonatale	42
	11

I.2.1. Facteurs assurant la croissance fœtale	43
I.2.2. Facteurs assurant le développement de la fonction circulatoire	44
I.2.3. Facteurs assurant la maturation du système respiratoire et l'expansion pulmonaire	45
II. Évaluation de la santé de la gestation par évaluation échographique du bien-être fœtal	46
II.1. Evaluation de la croissance fœtale	47
II.2. Evaluation de la fréquence cardiaque et de l'activité fœtales	47
II.3. Evaluation des annexes fœtales	48
III. Evaluation de la santé de la gestation par évaluation de la fonction placentaire	49
III.1. Evaluation échographique des placentomes	49
III.2. Evaluation de la fonction endocrine placentaire	50
III.2.1. Dosage des protéines associées à la gestation ovine (oPAG)	50
III.2.2. Dosage de l'hormone lactogène placentaire (oVL) ou hormone chorionique somatomammotrope (oCS)	50
III.3. Les vésicules extracellulaires : nouvel outil de détection des gestations pathologiques	51
III.3.2. Classification des VEs	51
III.3.3. Fonctions des vésicules extracellulaires au cours de la gestation	51
III.3.4. Intérêt des VEs dans le suivi de gestation	54
III.3.4.1. Profil en VEs lors de diabète gestationnel	55
III.3.4.2. Profil en VEs en cas de prééclampsie	55
III.3.4.3. Profil en VEs en lien avec la prématurité	56
Conclusion	57
Bibliographie	59

Introduction

De par ses conséquences sur la productivité de la filière ovine, la mortalité des agneaux est un enjeu économique majeur pour les éleveurs ovins, et notamment pour la filière viande. Dans une enquête rétrospective menée sur 353 élevages français en 2010-2011, le taux de mortalité moyen des agneaux était de 16 %. Près d'un éleveur sur trois considère cette mortalité comme un réel handicap économique. (IDELE, 2012 ; Cavarait, 2009).

Les facteurs de risque et les moyens de maîtriser cette mortalité sont essentiellement recherchés dans la période suivant la naissance. Le poids de naissance est par exemple un facteur corrélé avec le risque de mortalité, le comportement maternel entre au même titre dans les facteurs influant sur la survie de l'agneau (Huffman et al., 1985, Lecrivain et al., 1988). Néanmoins, le déroulement de la gestation est susceptible d'avoir un impact sur la survie néonatale de l'agneau, c'est le concept de programmation maternelle (ou fœtale). Ce concept s'intéresse aux conséquences physiologiques des aléas subis par la femelle gestante sur son nouveau-né. Certains paramètres tels que la nutrition de la femelle gestante impacteraient sa santé à la naissance mais aussi plus tard à l'âge adulte.

Ainsi, une bonne santé néonatale passerait par une anticipation pendant la gestation, avec une plus grande attention apportée au bien-être fœtal et plus globalement à la santé de l'unité fœto-placentaire.

Dans une première partie, nous établirons un état des lieux de la mortalité néonatale en élevage ovin et nous décrirons les causes et les facteurs prédisposant à cette mortalité intervenant avant la naissance mais également dans les premiers jours de vie. En seconde partie, nous nous intéresserons aux différentes techniques permettant d'évaluer la santé de l'unité fœto-placentaire au cours de la gestation dans un objectif de prévention de la mortalité néonatale.

Partie 1 : Etat des lieux de la mortalité néonatale chez les ovins

En médecine humaine, la mortalité néonatale est définie comme le nombre de décès d'enfants âgés de moins de 28 jours enregistrés durant une année donnée pour 1000 naissances vivantes (INED, 2021). Dans l'espèce ovine, cette définition n'est pas vraiment établie et n'admet pas de bornes strictes ni standardisées, ce qui peut poser des difficultés, notamment pour l'interprétation des données expérimentales ou la comparaison de chiffres obtenus sur le terrain.

La mortalité périnatale en espèce ovine est généralement décrite par tranches d'âge, dont les bornes varient selon les auteurs mais avec des définitions communément admises (Gautier et Corbière, 2011). On distingue ainsi :

- la **mortalité prénatale** qui regroupe la mortalité embryonnaire (du 11^{ème} au 45^{ème} jour après la fécondation) et fœtale (au-delà du 45^{ème} jour et jusqu'à la mise-bas). En pratique, le diagnostic de gestation n'étant établi qu'après le premier tiers de gestation, la mortalité embryonnaire est souvent confondue avec de l'infertilité.

- La **mortinatalité** qui regroupe les agneaux morts lors de la parturition. On parle alors d'agneaux mort-nés.

- La **mortalité postnatale ou mortalité néonatale** qui regroupe les agneaux morts après la parturition. Cette catégorie peut elle-même être découpée en trois phases (Fragkou et al., 2010) :

- mortalité postnatale immédiate (premières 24h de vie)
- mortalité postnatale intermédiaire (entre 24h et 72h de vie)
- mortalité postnatale tardive (entre 72h et une semaine de vie).

La mortalité "post-hebdomadaire", entre 7 et 28 jours peut également être prise en compte dans la mortalité néonatale (Dennis, 1974).

I. Epidémiologie de la mortalité néonatale

Plusieurs éléments peuvent faire varier le taux de mortalité néonatale. Dans un premier temps, la survie néonatale va varier en fonction de la race étudiée. Des variations sont également observées en fonction de la période considérée, certaines étant plus à risque comme les premiers jours de vie.

I.1. Influence de la race

S'il est certain que les conditions d'élevage dans lesquelles sont placés les troupeaux influencent grandement les taux de survie des agneaux à la naissance, il n'en reste pas moins évident que la race a des effets sur les chances de survie de l'agneau. En effet, la race va avoir de nombreuses influences sur des paramètres tels que la prolificité des brebis, le poids de

naissance des agneaux, le comportement ou encore la morphologie maternelle qui sont des facteurs qui entrent en compte dans les chances de survie de l'agneau. Nous aborderons l'importance de ces différents facteurs dans la partie III.

Tableau 1 : Prévalence de la mortalité néonatale en fonction de la période et de la race (avorton : agneau mort-né avant terme ; mort-né : agneau mort-né à la naissance à terme ; F2 : Charollais x F1 ; F1 : Romanov x Île-de-France).

Race	Effectif	Avorton	Mort-né	Taux de mortalité observé par intervalle de temps				Auteur, année, pays
				J0 - J5		J6 - sevrage (date inconnue)		
Mouton vendéen	4262	3,6 %	25,4 %	31,0 %		30,3 %		Sagot, Meissonnier, 2009, France
F2	1872	3,3 %	28,7 %	19,5 %		40,2 %		
				J0 - J14		J15 - J120		
Scottish Blackface	15652	Indisponible		7,36 %		3,68 %		Sawalha et al., 2007, Ecosse
				J0 - J21		J22 - J90		
INRA 180	750	2 %		9 %		3 %		El Fadili, 2013, Maroc
Timahdite	175	1 %		5 %		3 %		
D'man	160	10 %		24 %		5 %		
				J0 - J2	J3 - J7	J8 - J30	J31 - J110	
Romane	4618	5,7 %		1,4 %	3,9 %	9,6 %	7,8 %	Corbière, 2013, France
Merinos australien	14142	5,6 %		14,2 %		3,1 %		Hatcher et al, 2009, Australie

Comme évoqué précédemment, l'absence de standardisation sur les catégories au sein de la mortalité périnatale entraîne une difficulté dans l'interprétation des données expérimentales. Cependant, la centralisation de ces données permet tout de même de dégager des tendances (Tableau 1). Certaines races enregistrent en effet des taux de mortalité très élevés. L'étude effectuée sur le Mouton Vendéen a notamment rendu compte d'un taux de mortalité de 31% dans les 5 premiers jours de vie (Sagot et Meissonnier, 2009), soit deux fois plus élevé que chez le mouton Merino australien dans sa première semaine (Hatcher, 2009).

I.2. Influence de l'âge de l'agneau

Dans la plupart des études citées ci-dessus, on note que la période la plus à risque pour les agneaux se situe dans les quelques jours suivant la naissance. En effet, 30 % à 50 % de la mortalité périnatale a lieu le premier jour de vie, et plus des trois quarts ont lieu dans la première semaine (Gautier et Corbière, 2011). On retrouve cette tendance quelque soit la race, comme le montre la Figure 1 décrivant le déclin de la population d'agneaux dans les 6 études menées sur des races différentes et dans des pays différents, de la naissance au sevrage.

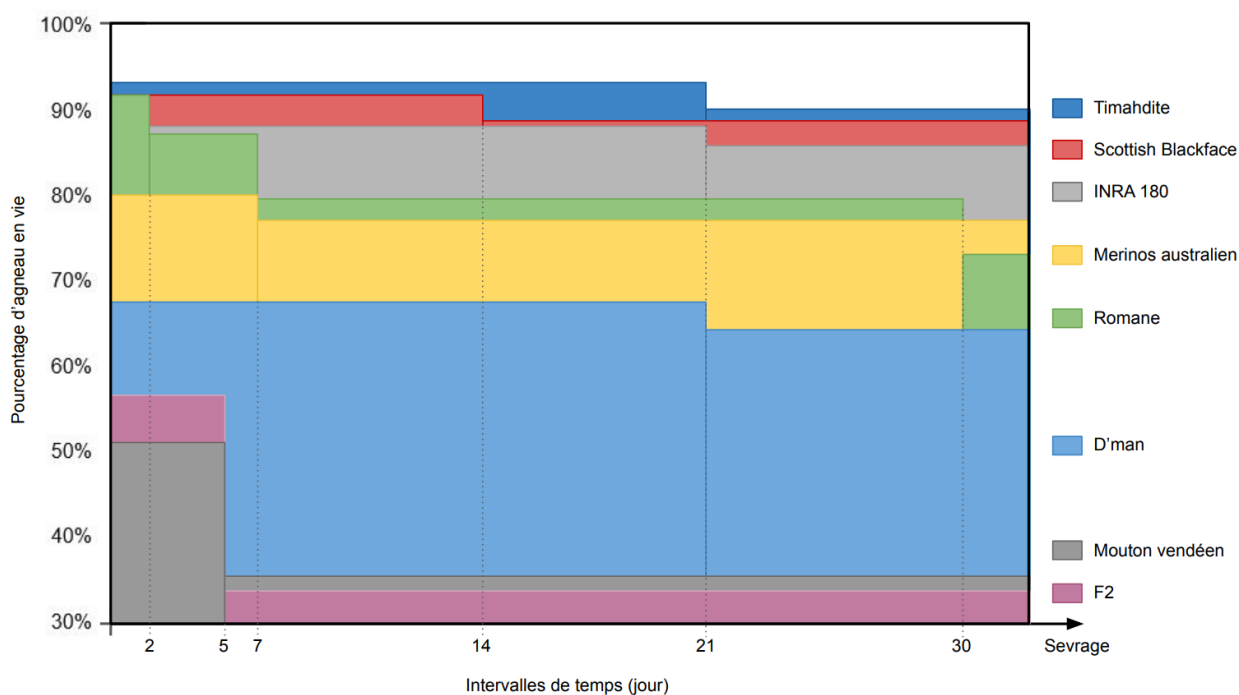


Figure 1 : Evolution de la population d'agneaux par intervalles de temps, de la naissance au sevrage, pour 6 races ovines : Timahdite (n=750), Scottish Blackface (n=15652), INRA180 (n=750), Mérinos australien (n=14142), Romane (n=4618), D'man (n=160), Mouton vendéen (n=4262), et F2 (n=1872).

La mortalité chez les agneaux nouveaux-nés présente donc des fortes variations, que ce soit en fonction de la race observée ou de la période considérée. Diverses causes de mortalités peuvent en effet affecter les agneaux et vont avoir une prévalence modulée par son âge, mais également par d'autres facteurs de risque que nous aborderons après avoir détaillé les causes de cette mortalité.

II. Les causes de mortalité néonatale chez les ovins

La mortalité néonatale dans l'espèce ovine peut être entraînée par différents agents infectieux (viraux, bactériens, parasitaires) mais aussi par des causes non infectieuses atteignant la brebis pendant la gestation ou l'agneau à sa naissance.

II.1. Causes infectieuses

L'implication des différentes causes infectieuses dans la mortalité néonatale globale est fortement variable en fonction des pays et même des régions considérés. Elle dépend également de la virulence des agents pathogènes en cause, de la réceptivité et de l'exposition des agneaux, elles-mêmes modulées par des facteurs de risque que nous aborderons par la suite.

Ces différentes infections ont lieu pendant la gestation et peuvent avoir un impact sur le fœtus et/ou sur le placenta, et compromettre la survie néonatale. Les conséquences sur les structures fœto-placentaires vont varier en fonction du stade de la gestation auquel la brebis est infectée.

II.1.1 Agents viraux

Pendant la gestation, les conséquences d'une infection virale maternelle peuvent être majeures et entraîner un avortement ou des malformations congénitales si le virus possède des propriétés tératogènes. Les anomalies congénitales sont définies comme des anomalies physiques et/ou fonctionnelles présentes à la mise-bas. Jusqu'à il y a peu, elles étaient peu considérées au vu du faible impact et du manque d'intérêt de la part des éleveurs et des vétérinaires pour ces anomalies souvent sporadiques. L'étude des virus tératogènes a été relancée avec l'émergence, dans un premier temps, du sérotype 8 du virus de la fièvre catarrhale ovine ou Bluetongue virus en Europe en 2006, puis par l'arrivée du virus de Schmallenberg (SBV) en novembre 2011. Les virus tératogènes appartiennent aux familles suivantes, classées par ordre d'importance décroissante : Bunyaviridae, Reoviridae, Flaviridae et Herpesviridae. Leur caractère tératogène dépend essentiellement de trois propriétés biologiques : le virus doit tout d'abord posséder un tropisme particulier pour les cellules non différenciées et/ou en division intense (ceci explique leur tropisme pour le système nerveux et, dans une moindre mesure, pour le système musculo-squelettique) ; il doit ensuite induire un effet cytopathique marqué dans les cellules infectées ; enfin, le virus doit être capable d'infecter le fœtus par un passage transplacentaire lors d'une période de sensibilité qui est globalement antérieure à 70 jours de gestation chez la brebis (bien que les pics de sensibilité varient légèrement entre les virus, cela correspond au moment de l'acquisition d'une capacité immunitaire suffisante du fœtus pour contrer une dissémination importante du virus) (Pépin, 2014).

Nous développerons ici trois virus majoritaires en Europe chez les ovins : le virus de la Border Disease (BDV), le Bluetongue virus (BTV) et le SBV. Nous verrons dans une quatrième partie que nombre d'autres virus tératogènes existent et sont à l'origine de mortalité néonatale chez les ovins sur les autres continents.

II.1.1.1. Border Disease Virus

Le pestivirus de la Border Disease, est l'une des causes virales majeures de mortalité néonatale. Lorsqu'une brebis gestante entre en contact avec le BDV pour la première fois, le virus envahit rapidement le placenta puis le traverse avant d'atteindre le fœtus. La virémie qui survient dans les 10 jours suivant la primo-infection d'une femelle gravide peut entraîner une

placentite nécrosante pouvant être à l'origine de l'avortement (Caffrey, 1997). En fonction du stade de la gestation, les conséquences de l'infection sur le fœtus seront différentes (Figure 2).

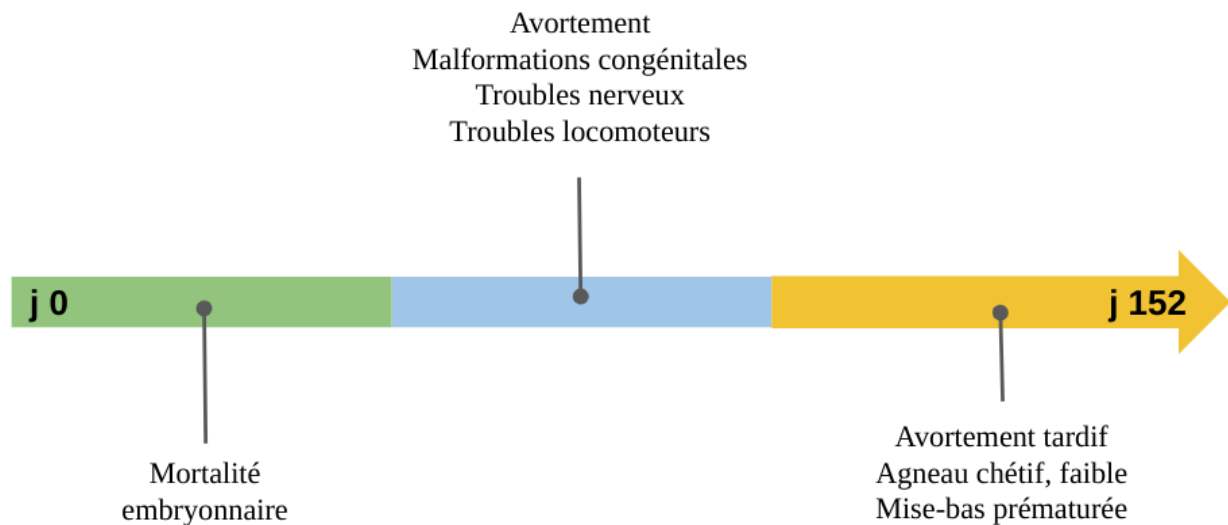


Figure 2 : Conséquences d'une infection au BDV intervenant en début (■), milieu (■) et fin (■) de gestation chez la brebis et son fœtus (adapté de Nettleton et al., 1998).

Une infection en début de gestation peut entraîner la mort de l'embryon, sans conséquences sur la brebis et qui peut passer inaperçu auprès des éleveurs. En milieu de gestation, une infection peut donner lieu à un avortement ou à des troubles nerveux et locomoteurs, notamment des tremblements plus ou moins intenses et généralisés (atteinte des membres pelviens ou seulement de la tête et des oreilles, on parle alors d' « agneau trembleur »). Des malformations congénitales (lésions d'hypoplasie ou de dysplasie cérébelleuse, hydranencéphalie, porencéphalie) peuvent également être consécutives à une infection par le BDV en milieu de gestation et font suite à des lésions de nécrose d'origine auto-immune. En fin de gestation, une infection par le BDV peut entraîner un avortement, une mise-bas prématurée ou encore la naissance d'agneaux faibles et chétifs dont la survie est compromise dès les premiers jours de vie.

Les effets sur le fœtus dépendent donc majoritairement du stade de développement de ce dernier et plus particulièrement du degré de maturité de son système immunitaire au moment de l'infection maternelle. L'immunosuppression secondaire à l'infection expose également les nouveau-nés à d'autres pathogènes à l'origine de mortalité dans les premiers jours de vie (Nettleton et al., 1998).

II.1.1.2. Bluetongue virus

Lorsqu'il infecte une brebis gestante, le BTV responsable de la fièvre catarrhale ovine, peut aussi causer de la mortalité et des retards de croissance chez les jeunes agneaux en

entraînant des malformations congénitales telles que des hydranencéphalie, des lésions cavitaires dans la substance blanche sous-corticale, de la porencéphalie, de la dysplasie rétinienne et, plus rarement, une hypoplasie cérébelleuse. Des méningo-encéphalites nécrotiques et des kystes sous-corticaux, ont aussi été décrits (Bughin et al., 2008). Ces lésions sont entraînées lorsque l'infection a lieu dans une période critique estimée entre 30 et 100 jours de gestation chez l'ovine (Pépin, 2014).

II.1.1.3. Virus de Schmallenberg

Cet arbovirus de la famille des Bunyaviridae a été découvert en 2011 à la frontière entre les Pays Bas et l'Allemagne et s'est rapidement propagé en Europe. L'infection d'une brebis naïve pendant sa gestation va avoir des conséquences diverses selon le moment de l'infection (Figure 3). Pendant le premier mois de gestation, une infection par SBV peut entraîner une mort embryonnaire précoce qui peut passer inaperçu auprès de l'éleveur. Pendant une période critique allant du 25^{ème} au 50^{ème} jour de gestation, le virus de Schmallenberg va provoquer chez le fœtus des malformations congénitales et notamment un syndrome d'arthrogrypose-hydranencéphalie ou de l'hydrocéphalie, un avortement est également possible. Ces malformations observées chez les agneaux sont accompagnées d'une hypoplasie musculaire (Wernike et al., 2013). Cliniquement, l'infection du fœtus se manifeste par la naissance d'un agneau faible ayant des difficultés à se lever et à téter, une vision altérée ainsi que des signes nerveux plus ou moins marqués tels qu'une ataxie, une parésie, une tétanie ou encore des mouvements de pédalage.

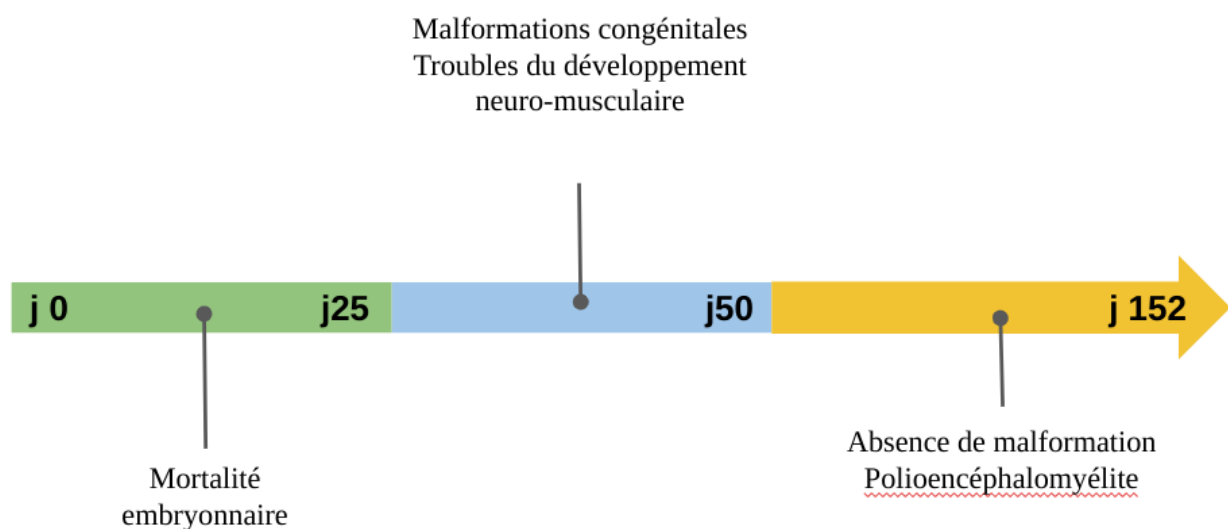


Figure 3 : Conséquences d'une infection par le SBV avant le 25^{ème} jour (■), entre 25 et 50 jours (■) et après 50 jours (■) de gestation chez la brebis et son fœtus (adapté de Lievaart-Peterson et al., 2015).

II.1.1.4. Autres virus tératogènes

Ailleurs dans le monde, d'autres virus entraînent par leurs propriétés tératogènes des malformations plus ou moins sévères qui augmentent le risque de mortalité chez l'agneau nouveau-né (Tableau 2). Les lésions majoritairement observées sont encore une fois situées au niveau du système nerveux central et des articulations.

Tableau 2 : Les virus tératogènes en espèce ovine, lésions induites sur le fœtus et répartition géographique.

Etiologie	Lésions majeures	Présence dans le monde	Référence
Akabane virus	arthrogrypose, hydranencéphalie, hydrocéphalie	Extrême Orient Moyen Orient, Australie	Al-Salihi et Al-Dabhawi, 2019
Aino virus	hydranencéphalie, hydrocéphalie, arthrogrypose, cavitation cérébrale unilatérale, microcéphalie, hypoplasie cérébelleuse	Japon, Australie	Yeh et Ga, 2021
Cache valley virus	arthrogrypose, torticoli, scoliose, lordose, hydranencéphalie, microcéphalie, porencéphalie, hypoplasie cérébelleuse et musculaire	Etats-Unis Canada, Mexique	De La Concha-Bermejillo, 2003
Rift Valley Fever virus	arthrogrypose, hydranencéphalie, défaillances organiques multiples	Afrique Moyen Orient	Bird et al., 2009
Wesselsbron disease virus	arthrogrypose, brachygnathe mandibulaire, hydranencéphalie, hypoplasie ou aplasie segmentaire de la moelle épinière, atrophie musculaire	Afrique du Sud	Coetzer et Barnard, 1977

II.1.2 Agents bactériens

Coxiella burnetii est une bactérie responsable d'avortements tardifs quasi exclusivement.

Cette bactérie est phagocytée par les macrophages broncho-alvéolaires maternels, qui permettent une dissémination hématogène jusqu'à l'utérus, entraînant une infection de l'utérus, de la mamelle ou encore de la rate, des reins et des nœuds lymphatiques. Au sein de l'utérus, les bactéries atteignent le placenta et ciblent le trophoblaste (couche cellulaire fœtale la plus externe). Les lésions inflammatoires trophoblastiques causées par l'infection peuvent entraîner des avortements en fin de gestation, des mises-bas prématurées, la naissance de nouveau-nés chétifs (donc à plus fort risque de mortalité néonatale) ou encore des métrites et une infertilité (Van den Brom et al., 2015).

Chlamydophila abortus est à l'origine d'avortements à caractère enzootique dans les trois dernières semaines de gestation. Lorsque l'infection maternelle intervient avant les 6 dernières semaines précédant la parturition, l'invasion bactérienne du stroma caronculaire via le chorion entraîne la survenue d'hémorragies et la formation d'hématomes au niveau de l'endomètre. La bactérie se retrouve alors au niveau du trophoblaste et entraîne une placentite. Cette dernière est à l'origine d'un défaut de nutrition et d'une anoxie fœtale. L'infection peut se propager au fœtus via le trophoblaste, et générer des foyers de nécrose au niveau de son foie, de ses poumons, ou encore de ses nœuds lymphatiques et entraîner sa mort. Cette maladie est également à l'origine de naissances prématurées ou de la naissance d'agneaux chétifs qui meurent généralement dans leurs premiers jours de vie. Lorsque l'infection est plus tardive (5 à 6 dernières semaines de gestation), la brebis ne développe pas de signes cliniques jusqu'à sa prochaine gestation (Nietfeld, 2001).

Salmonella abortusovis entraîne des flambées abortives dans les six dernières semaines de gestation chez les agnelles ou les brebis saines nouvellement introduites, mais aussi des septicémies fatales chez l'agneau nouveau-né, et plus rarement de la rétention placentaire ou des métrites chez les brebis infectées. Certains agneaux nés vigoureux meurent dans leurs trois premières semaines suite à une atteinte digestive sévère, et parfois dans leurs trois premiers mois suite à des complications pulmonaires (Pardon et al., 1988).

II.1.3. Parasites

Toxoplasma gondii est un protozoaire parasite intracellulaire ayant pour hôte définitif le chat et pour hôtes intermédiaires les autres mammifères et les oiseaux. Lors d'ingestion d'oocystes sporulés par une brebis gestante, l'infestation va avoir des conséquences sur la gestation en cours. Quatre jours après l'ingestion d'oocystes, ces derniers libèrent des sporozoïtes qui gagnent les nœuds lymphatiques mésentériques où ils se multiplient et gagnent la circulation générale 10 jours post-infection. Les toxoplasmes gagnent ainsi le placenta où ils infestent les septums des caroncules maternels avant d'infecter le trophoblaste puis le fœtus (Buxton et al., 2007). Les signes cliniques apparaissent lorsque la primo-infection a lieu pendant la gestation.

Lors d'infections en début de gestation, *Toxoplasma gondii* peut entraîner une résorption fœtale et donc un syndrome d'infertilité. Si la brebis est infectée plus tardivement pendant la gestation, ce parasite peut être entrainer un avortement ou de la mortinatalité avec la naissance d'agneaux faibles (Dubey, 2009). Les lésions observées lors d'une infection tardive sont généralement des foyers de nécrose cotylédonaires associés à des lésions cellulaires du trophoblaste (Buxton et Finlayson, 1986).

II.2. Causes non infectieuses

Les causes non infectieuses sont responsables d'une part prédominante de la mortalité néonatale quelque soit la zone d'élevage (Tableau 3), elles affectent préférentiellement les agneaux dans leurs trois premiers jours de vie (Gautier et Corbière, 2011). Elles comprennent les dystocies, le syndrome inanition-hypothermie, divers troubles métaboliques et nutritionnels ainsi que les malformations congénitales.

Tableau 3 : Taux de mortalité des agneaux et part des causes non infectieuses.

Pays	Nombre d'élevages	Âge maximum pris en compte	Taux de mortalité global (%)	Causes non-infectieuses (%)	Référence
Australie	1	Non précisé	22,8	79,3	Dennis et al., 1974
Ecosse	10	Avant sevrage	14,2	72,9	Johnston et al., 1980
Ecosse	1	Après sevrage	25,8	68,4	Wiener et al., 1983
France	8	60 jours	13,2	73	Seegers et al., 1984
Etats-Unis	4	2 à 6 semaines	10,3	67	Rowland et al., 1985
France	24	80 jours	18,4	> 60	Lepeltier, 2010
Inde	1 (suivi sur 7 ans)	Non précisé	9,77	2,23	Makhdoomi et Tufani, 2010

II.2.1. Agnelage dystocique

Les dystocies sont en majeure partie dues à des mal-présentations fœtales ou à des disproportions fœto-pelviennes, mais peuvent aussi faire suite à une non dilatation du col, à une atrésie de la vulve ou encore à une torsion utérine. Les difficultés de parturition représentent une cause majeure de mortinatalité mais aussi de mortalité post-natale immédiate et intermédiaire. En effet, une parturition prolongée augmente les risques d'hypoxie de l'agneau, pouvant entraîner des lésions nerveuses centrales (Jacobson et al., 2020). D'autres lésions telles que des fractures, des luxations, ou des ruptures d'organes peuvent également survenir suite à des tensions trop fortes exercées par l'opérateur intervenant sur une parturition dystocique. La mort survient alors pendant la naissance ou dans les heures ou les jours qui suivent.

En fonction des études observées, les agnelages dystociques sont à l'origine de 7 à 45% de la mortalité néonatale (Smith, 1977 ; Johnston et al., 1980 ; Lepeltier, 2010). Plusieurs facteurs entrent en jeu et se potentialisent. L'incidence varie tout d'abord en fonction des races, avec des taux allant de 12 à 22% en fonction de la race observée (Tableau 4).

Tableau 4 : Pourcentage de dystocie chez les races Suffolk (n=506), Hampshire (n=573), Rambouillet (n=443), Dorset (n=217), Targhee (n=966), Corriedale (n=433) et Coarsewool (n=397) (Smith, 1977).

Race	Suffolk	Hampshire	Rambouillet	Dorset	Targhee	Corriedale	Coarsewool
Taux de dystocie (%)	14 ± 2,0	17 ± 3,4	18 ± 2,6	20 ± 3,1	14 ± 2,4	22 ± 2,7	12 ± 2,8

La taille de la portée est elle aussi un facteur de risque des dystocies. Elle est corrélée négativement au risque de dystocie avec un taux inférieur lors de gestation triple (0,7%), comparé aux gestations doubles (1,3%) et simples (4,6%). Le poids de naissance peut entraîner une disproportion fœto-maternelle et est donc corrélé positivement au risque de dystocie (Dwyer et al., 2012). Le sexe du fœtus influe aussi sur ce risque, avec un taux de dystocie chez les agneaux mâles augmenté de 3 à 5 % en fonction des études (Smith, 1977 ; Scales et al., 1986).

Certains facteurs maternels influencent le risque de dystocie. Le poids de la brebis gestante dans les 6 dernières semaines de gestation est corrélé positivement au risque de dystocie pour les gestations simples (Scales et al., 1986). La parité entre aussi en compte avec un risque plus élevé pour les multipares (5% à partir de 3 portées) que pour les primipares (moins de 1%) (Horton et al., 2018).

II.2.2. Syndrome inanition-hypothermie

Ce syndrome est entraîné par une perte excessive de chaleur par l'agneau plus ou moins associée à un manque de production de chaleur (Gautier et Corbière, 2011). En effet, dans ses 6 premières heures de vie, l'agneau est censé disposer de suffisamment de réserves énergétiques corporelles (notamment de graisse brune) pour assurer le maintien de sa température corporelle. Cependant, de nombreux facteurs connexes entrent en compte tels qu'une température rectale basse et/ou un faible poids à la naissance (Slee et Springbett, 1986). L'agneau est inapte à se lever et à téter, favorisant ainsi le rejet et l'abandon par la mère, c'est-à-dire un comportement maternel inadéquat envers son agneau. Ce syndrome est à l'origine d'une part importante de la mortalité néonatale et au total entre 5 et 46% de la mortalité totale avant sevrage (Dennis, 1974 ; Johnston et al., 1980 ; Cloete et al., 1993).

II.2.3. Malformations congénitales

Les malformations congénitales, bien que souvent consécutives à une infection maternelle par un virus tératogène, peuvent également faire suite à des causes non infectieuses. Ces dernières sont nombreuses et incluent des agents toxiques tératogènes, des

déficits nutritionnels chez la brebis gestante ou encore des anomalies génétiques héréditaires (Washburn et Streeter, 2004).

Parmi les agents tératogènes, les benzimidazoles sont des molécules qui, lorsqu'elles sont administrées en début de gestation, peuvent provoquer la naissance d'agneaux présentant des malformations vertébrales (Lapras et al., 1973 ; Delatour et al., 1982 ; Navarro et al., 1998). Les anomalies congénitales d'origine nutritionnelle peuvent découler d'un déficit en vitamine A chez la brebis gestante, qui peut entraîner une aplasie vertébrale chez le nouveau-né (Giadinis et al., 2010).

La mortalité néonatale a donc des origines diverses, qu'elles soient infectieuses ou non infectieuses, leur part variant fortement en fonction des études. La probabilité de survenue de ces différentes causes va être modulée par la présence de facteurs de risque, certains étant propres à la brebis gestante et d'autres concernant l'agneau.

III. Les facteurs de risque de mortalité néonatale chez l'agneau

Parmi les différents facteurs de risque identifiés, certains sont inhérents à la brebis, tels que son âge ou encore son comportement, et vont conditionner le risque de mortalité néonatale. D'autres facteurs dépendant de l'agneau tels que son poids de naissance ou son sexe entrent également en compte dans sa survie dans la période néonatale.

III.1. Facteurs de risque liés à la mère

Parmi les facteurs de risque maternels, tous ne sont pas à considérer au même niveau. L'âge et la parité agissent en effet sur la mortalité néonatale à travers d'autres facteurs qu'ils influencent tels que le comportement maternel, la production laitière ou encore le risque de dystocie (Figure 4).

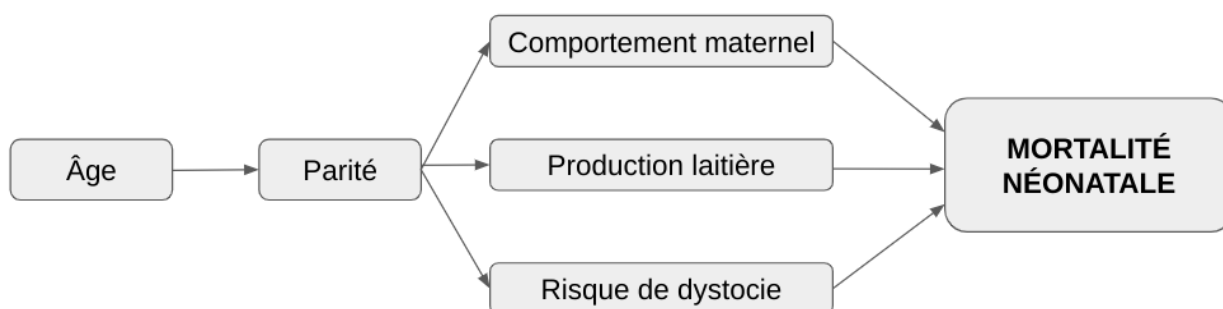


Figure 4 : Les facteurs de risque maternels de la mortalité néonatale en élevage ovin et leurs interactions.

III.1.1. Age et parité de la mère

L'âge et la parité de la mère influencent le taux de mortalité néonatale en espèce ovine (Tableau 5) avec une mortalité plus importante chez les agneaux issus de brebis dans leurs deux premières années en comparaison avec les brebis de 3 ou 4 ans.

Tableau 5 : Taux de mortalité néonatale observé en fonction de l'âge de la mère (calculés grâce au rapport agneaux sevrés / agneaux nés).

Effectif (brebis)	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	Référence
7091		21,5 %	15,3 %	12,7 %	14,7 %	Hight et Jury, 1970
2475	2,89 %	1,4 %	0,85 %			Southey et al., 2001
1600		30,85 %	29,25%	28,55 %		Hatcher et al., 2009
4329	4,88 %	4,32 %	4,27 %	4,08 %	6,45 %	Mandal et al., 2007

Ces différences observées sont attribuables à plusieurs facteurs influencés par l'âge et la parité de la mère. On trouve parmi eux le comportement maternel en péripartum qui semble évoluer au cours de la vie d'une brebis. Le phénomène de rejet abandon est par exemple huit fois plus élevé chez les brebis primipares que chez les multipares (Lecrivain et Janeau, 1988).

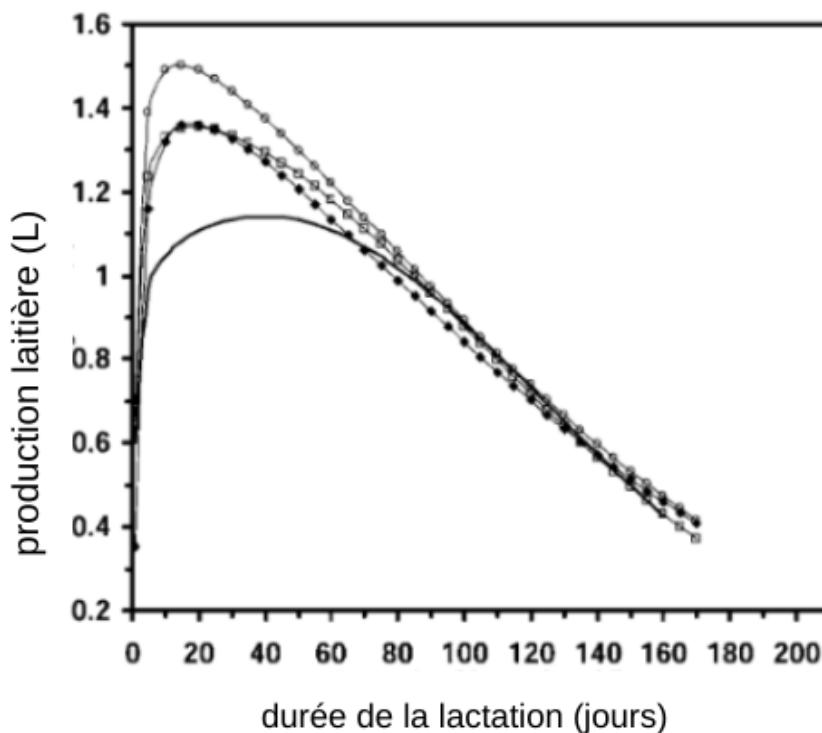


Figure 5 : Effet de la parité de la mère sur sa courbe de lactation chez la brebis Laxta : 1^{ère} gestation (-) ; 2^{ème} gestation (□) ; 3^{ème} à 6^{ème} gestation (○) ; 7^{ème} gestation et au-delà (◆) (Ruiz et al., 2000).

La production laitière est une autre raison pouvant expliquer les différences de taux de mortalité observées chez les agneaux en fonction de la parité de la mère. En effet, la quantité de lait produite par les brebis au pic de lactation est moindre chez les primipares (Figure 5), ce qui pourrait entraîner une nutrition insuffisante de leur(s) nouveau-né(s) (Ruiz et al. 2000).

III.1.2. Comportement maternel

Une étude en élevage plein air s'intéressant aux comportements maternels en péri-partum démontre que le phénomène d'isolement du troupeau avant l'agnelage a des effets antagonistes sur la mortalité néonatale. Il a un effet défavorable puisqu'il augmente le risque de prédation, auquel sont imputables 5% de mortalité néonatale dans les troupeaux élevés en plein air. En revanche, l'isolement pré-partum permet aux brebis de limiter les perturbations par le groupe qui sont à l'origine de 7% de la mortalité. Ces perturbations par le groupe sont expliquées par une surveillance accrue des autres brebis par la mère, qui passe ainsi plus de temps à s'assurer que les autres brebis ne "volent" pas son agneau plutôt qu'à s'occuper de ce dernier. La création du lien entre la brebis et son nouveau-né est alors plus difficile (Lecrivain et Janeau, 1988). Chez les ongulés domestiques, cette isolement du couple mère-nouveau-né est normalement maintenu par le rejet du nouveau-né par les potentielles mères de substitution (dans notre cas les autres brebis du troupeau). En effet, si le couple est séparé peu après la parturition suite à l'intervention d'un individu tiers, l'attachement mutuel est susceptible d'être retardé ou inhibé (Cairns, 1966).

Après l'agnelage, le phénomène de rejet-abandon est à l'origine de 26,3% de la mortalité néonatale totale dans un même troupeau observé sur quatre campagnes d'agnelage. De plus, cette même étude démontre l'impact de la parité de la mère sur la fréquence du comportement de rejet-abandon : en effet, il a été enregistré 8 fois plus souvent chez les primipares que chez les multipares (Tableau 6).

Tableau 6 : Relation entre la parité maternelle et les causes de mortalité des agneaux liées au comportement des mères en situation de plein air (Lecrivain et Janeau., 1988).

Femelles agnelant	Cause de mortalité							
	Disparition prédation		Perturbation par le groupe		Rejet abandon		Total	
	Nbre mères concernées	%	Nbre mères concernées	%	Nbre mères concernées	%	Nbre mères concernées	%
primipares n= 32	0	0	1	3	8	25a	9	28a
multipares n= 124	3	2,5	2	2	4	3b	9	7b

a-b : différence significative à $P < 0,001$.

Le comportement maternel peut être évalué à l'aide du "Maternal Behaviour Score" (MBS) qui évalue la réaction de la brebis quand son agneau est manipulé par un opérateur (O'Connor et al., 1985). Un meilleur comportement maternel (augmentation du MBS) est corrélé positivement au taux de survie de l'agneau (Everett-Hincks et Dodds, 2008). Une autre étude s'intéressant à l'impact du comportement maternel sur la survie néonatale a montré qu'un mauvais comportement maternel (caractérisé par un intéressement pour un autre agneau en pré-partum et/ou un abandon post-partum) était à l'origine de 16 % de la mortalité totale des agneaux (Arnold et Morgan, 1975).

Il semblerait que la relation établie entre une brebis et son agneau dans les heures qui suivent la naissance se construise autour de plusieurs comportements adoptés par les deux individus. Dans un premier temps, le léchage du nouveau-né aurait pour fonction principale de le stimuler, en aidant par exemple à l'expulsion du méconium (Nowak et Poindron, 2006). Ce léchage associé à l'assimilation des membranes placentaires par la mère permet aussi le renforcement de son lien avec l'agneau par la reconnaissance de son odeur, facilitant les soins futurs et l'accès à la mamelle pour le nouveau-né (Collias, 1956 ; Poindron et Le Neindre, 1980). Après la période de léchage, les vocalisations exercées par la brebis et son agneau font également partie intégrante de la construction du lien qui les unit : les deux individus vont développer une vocalisation de stress ou "appel de stress" lorsqu'ils sont séparés physiquement ou lorsque l'un est soumis à des contraintes physiques (manipulations par l'homme par exemple) ; ce bêlement, que ce soit chez la brebis ou son agneau, est particulièrement prolongé, de volume sonore élevé et aigu (Collias, 1956).

III.1.3. Nutrition, état général des brebis gestantes

III.1.3.1. Nutrition de la brebis en gestation

Des études ont évalué l'effet de la nutrition des brebis gestantes sur le poids de naissance et la survie néonatale. Ces études peuvent présenter un intérêt direct en élevage puisqu'elles pourraient permettre de trouver un équilibre entre les dépenses économiques associées à l'alimentation des brebis gestantes et les pertes engendrées par la mortalité néonatale.

Une étude comparant la santé néonatale (taux de survie, poids de naissance) d'agneaux nés de brebis pâturent sur des prairies à haute ou faible valeur nutritionnelle (> 600 vs <100 kg de matière sèche/ha) a montré des différences significatives entre les deux groupes. Les agneaux nés de brebis pâturent sur la prairie à haute valeur nutritionnelle en fin de gestation avaient en effet un poids de naissance plus élevé avec une différence de poids allant de 100 g

à 610 g en fonction des lots. Des différences dans les taux de survie avant sevrage ont été observés pour les agneaux issus de portées doubles : la mortalité au sevrage était plus élevée chez les groupes placés sur les pâtures pauvres (26,3%%) que chez les groupes bénéficiant des pâtures à haute valeur nutritionnelle (19,3%) (Holst, 1986). Plus récemment, une étude a tiré les mêmes conclusions quant à l'apport énergétique de la ration pendant la fin de la gestation (110-147 jours) sur le poids de naissance de l'agneau, avec un gain pondéral de 207g par mégajoule d'énergie métabolisable supplémentaire apportée à la mère sur cette période (soit 0,09 UFIL par jour) (Gardner, 2007).

La nutrition des brebis semble donc avoir un effet positif sur le poids de naissance des agneaux, notamment lorsqu'elle est modifiée en fin de gestation. Le poids de naissance étant un élément important dans la survie néonatale (ce point sera abordé dans la partie III.2.1), une bonne gestion de la nutrition maternelle est donc indispensable pour réduire la mortalité néonatale en élevage ovin.

III.1.3.2. Troubles métaboliques maternels

Lors d'une mauvaise gestion de la ration des brebis gestantes (déficit énergétique notamment), certaines affections métaboliques peuvent avoir des conséquences sur l'état général de la mère et ainsi détériorer les conditions de mise-bas ou les soins apportés au(x) nouveau(x)-né(s), leurs chances de survie se trouvant ainsi réduite.

La toxémie de gestation est une affections métabolique entraînée par un bilan énergétique négatif qui affecte les brebis trop maigres ou trop grasses dans leur dernier mois de gestation, elle touche plus particulièrement les multipares et les brebis à portée multiple (Rook, 2000). Cette affection peut entraîner un avortement tardif si elle n'est pas prise en charge. Lorsque la gestation arrive à terme, on observe un taux de mortalité plus élevé chez les agneaux nés de brebis toxémiques non prises en charge (Kelay et Assefa, 2017).

L'hypocalcémie et l'hypomagnésémie puerpérales, souvent causées par une erreur de rationnement en péripartum, sont également des affections maternelles à considérer dans la survie de l'agneau. En effet, une hypocalcémie peut entraîner une inertie utérine lors de la mise-bas, ce qui augmente le risque de dystocie et la durée du part, augmentant ainsi le risque de mortalité pour l'agneau (Friend et al., 2020).

Enfin, des carences maternelles sévères en oligo-éléments tels que le cuivre, le sélénium ou encore la vitamine E peuvent affecter l'agneau dans ses premiers jours de vie. En effet, ses stocks en oligo-éléments dépendent quasi exclusivement de ceux de sa mère. Ainsi, une carence profonde en cuivre peut entraîner chez l'agneau une ataxie enzootique qui l'empêche de se lever pour téter et réduit donc ses chances de survie (Poncelet, 2008). Une

carence en sélénium et en vitamine E peut entraîner une myopathie dégénérative et raide, qui affaiblit l'agneau jusqu'à entraîner sa mort (Buchanan-Smith et al., 1969).

III.1.3.2. Autres pathologies maternelles en lien avec la mortalité néonatale

Parmi ces pathologies, celles atteignant la mamelle vont rendre difficile son accès pour l'agneau (douleur de la brebis lors de la tétée, déformation des trayons) et donc sa nutrition, essentielle à sa survie. Plusieurs études ont tenté d'établir un lien entre la présence de mammites cliniques ou subcliniques lors de la parturition et la survie de l'agneau nouveau-né. Les différences observées entre brebis saines et brebis à mammites n'étaient pas statistiquement significatives. Ces études ont cependant permis de dégager une tendance, avec une mortalité qui semble plus élevée chez les agneaux nés de mères atteintes de mammites cliniques modérées à sévères (Gross et al., 1978 ; Kirk et al., 1980). Plus récemment, une étude canadienne a prouvé que le risque de mortalité au sein d'une portée était statistiquement plus élevé lorsque la brebis était atteinte de mammite clinique (15,6% contre 4,6% pour les portées témoins) (Arsenault et al., 2008). L'altération de la qualité et de la quantité de lait chez une brebis présentant une mammite clinique est probablement à l'origine des résultats obtenus.

Par ailleurs, la présence de hernie abdominale chez la mère influence également le taux de mortalité néonatale qui est 2,5 fois plus élevé chez les brebis atteintes (Holmoy et al., 2014). Ce résultat peut être expliqué en partie par un accès à la mamelle difficile en cas de hernie sévère.

III.1.4. Taille de la portée

La taille de la portée influence de nombreux autres paramètres tels que le poids de naissance, le comportement maternel ou encore la facilité de mise-bas et est donc à interpréter avec prudence. Cependant, certaines études montrent que le taux de survie est moindre pour des agneaux appartenant à une portée de triplés comparés aux singletons et aux jumeaux, avec un taux de survie à 3 jours d'âge 8 points de pourcentage plus élevé pour les jumeaux et 7 points de pourcentage plus élevé pour les singletons par rapport aux triplés. Le taux de survie au sevrage est également plus important pour les jumeaux (+11 points%) et pour les singletons (+13 points%) en comparaison aux triplées (Everett-Hincks et Dodds, 2008). Des taux de mortalité croissants avec la taille de la portée ont également été enregistrés pour les races Mouton vendéen et F2 (Charollais croisés F1 (OIF croisé Romanov)) (Figure 6) (Sagot et Meissonnier, 2009).

Cette différence s'explique notamment par un poids de naissance moyen plus faible pour les

triplés, dont le poids est plus inférieur de 0,4 kg à 0,7 kg en moyenne en comparaison aux jumeaux, et inférieur de 1,1 kg à 1,7 kg en comparaison aux singletons (Everett-Hincks et Dodds, 2008 ; Hatcher et al., 2009).

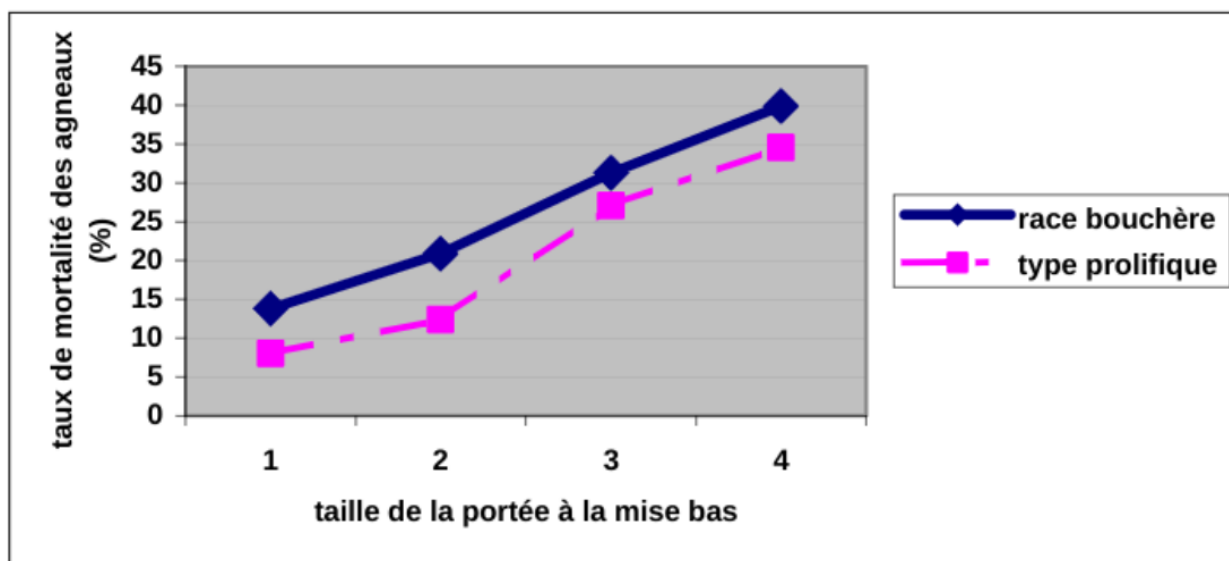


Figure 6 : Relation entre la taille de la portée et le taux de mortalité des agneaux au sevrage chez une race bouchère (Mouton Vendéen, n=4262) et une race prolifique (F2, n=1872) (Sagot et Meissonnier, 2009).

III.2. Facteurs de risque liés à l'agneau

III.2.1. Effets du poids de naissance

Selon certaines études, le poids de naissance est un facteur qui influence les chances de survie néonatale. Dans une étude menée en 1985 sur 380 agneaux nouveaux-nés de race Targhee, le poids de naissance était le facteur le plus prédictif de la survie néonatale, avec des taux de survie augmentés de 27 à 52% en fonction du sexe et de la taille de portée considérés (Figure 7) (Huffman et al., 1985). Ces valeurs numériques sont cependant à utiliser avec prudence puisque très dépendantes de la race.

Le poids de naissance est directement lié à la taille de la portée, avec un poids moyen supérieur chez les singletons (4 kg en moyenne) comparés aux jumeaux (3,35 kg en moyenne), eux-mêmes plus lourds que les triplés dont le poids moyen est de 2,90 kg (Hatcher et al., 2009).

Le poids de naissance dépend également du sexe de l'agneau, les mâles étant en moyenne plus lourds que les femelles avec des différences de poids allant de 300 à 400 g en fonction des études considérées (Robinson et al., 1977 ; Gardner et al., 2007).

Attention, le poids de naissance est un facteur antagoniste. Tandis qu'un poids trop faible représente un danger pour la survie de l'agneau, un poids trop élevé peut entraîner une disproportion fœto-pelvienne et donc une difficulté de parturition : on observe une prévalence

de de 21,2 % des dystocias chez les agneaux de poids de naissance inférieur à 3 kg contre 68 % chez les agneaux pesant plus de 6 kg (Grommers et al., 1985).

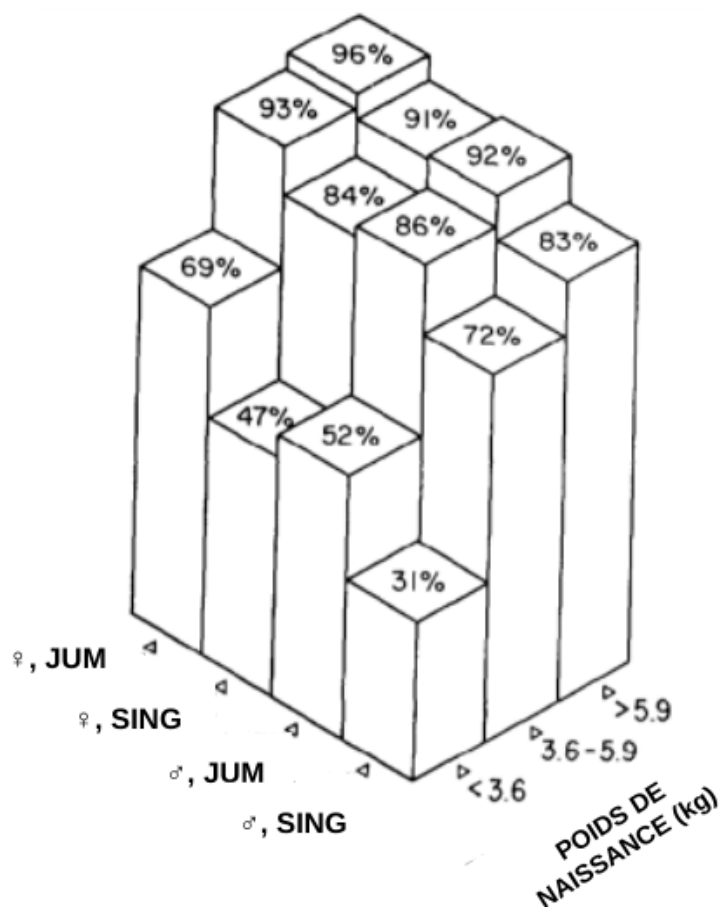


Figure 7 : Taux de mortalité néonatale à 21 jours comparés en fonction du sexe, de la taille de la portée (JUM : jumeau, SING : singleton), et de la classe de poids (n=380) (Huffman et al., 1985).

III.2.2. Effets du sexe

Les études qui ont étudié l'effet du sexe sur la survie néonatale ont démontré que les femelles ont un meilleur taux de survie (Tableau 7). En 2013, une étude menée sur 47874 agneaux montre que les mâles ont un taux de survie plus faible que celui des femelles, et ce quelle que soit la période observée entre la naissance et 60 jours de vie (Corbière et al., 2013). Bien que plusieurs études (Gama et al., 2001 ; Steinheim et al., 2008) convergent vers cet effet, il reste difficilement explicable biologiquement.

Des hypothèses ont cependant été émises. La durée de parturition moyenne est plus longue d'un quart d'heure chez les mâles, ce qui majore les risques d'hypoxie à la naissance. L'incidence des présentations dystociques est également plus élevée chez les mâles dont le

poids de naissance moyen est plus élevé. Cette étude a également démontré une différence significative dans le temps mis à se lever sur quatre pattes et à rechercher la mamelle, les mâles étant globalement plus lents que les femelles (Figure 8) (Dwyer, 2003).

Tableau 7 : Taux de survie des agneaux mâles et femelles de la naissance au sevrage.

Effectif (nombre d'agneaux)	Taux de mortalité des mâles (%)	Taux de mortalité femelles (%)	Référence
1229	6	4,7	Malik et al., 1980
3254	18,6	15,6	Mukasa-Mugerwa et al., 2000
505	10,7	9,9	Turkson et Sualisu, 2005
4618	7,39	2,71	Mandal et al., 2007

Ces deux hypothèses peuvent justifier les disparités observées entre les sexes en période postnatale immédiate mais n'expliquent pas les différences de mortalité tardive. En effet, un déficit de transfert d'immunité passive pourrait suspecté chez les agneaux mâles mais les résultats de l'étude ne font apparaître qu'un retard moyen de 20min ; la barrière intestinale ne se fermant qu'au bout de 12-24h chez l'agneau, l'impact biologique de ce retard est donc probablement négligeable.

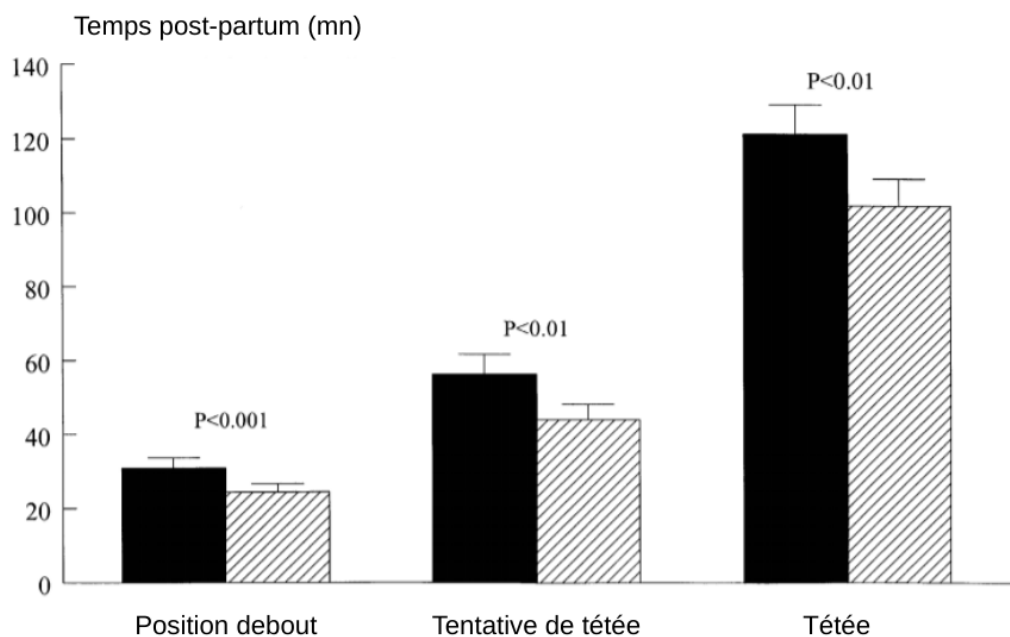


Figure 8 : Temps moyen nécessaire à l'agneau pour se lever, tenter de têter, et têter efficacement chez des agneaux Suffolk mâles (noir, n=125) et femelles (hachuré, n=134) (Dwyer, 2003).

Ainsi, la survie de l'agneau va en grande partie dépendre de facteurs propres au couple mère-agneau (race, âge de la brebis, poids de naissance). Ces facteurs identifiés ne dépendent pas directement des conditions d'élevage dans lesquelles sont placés les ovins. Cependant, depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études s'intéressent aux effets de l'environnement prénatal sur la santé à long terme du fœtus à naître : c'est la notion de programmation fœtale (ou maternelle).

Historiquement, cette notion a vu le jour dans les années 1990 et découle de l'hypothèse de Barker. Cette dernière s'appuie sur les conséquences physiologiques de deux grandes périodes de famine sur les descendants des femmes qui les ont subies. Suite à des famines répétées en Angleterre (1910-1930) et lors du blocus d'Amsterdam (1944-1945), l'incidence des maladies métaboliques (hypertension, intolérance au glucose, surpoids) et cardiovasculaires a été étudiée chez les adultes dont les mères avaient souffert de sous-nutrition pendant leur grossesse. Plusieurs études ont prouvé que cette incidence était fortement augmentée, mais également que l'effet variait en fonction de la période de la grossesse à laquelle sous nutrition avait eu lieu (Ravelli et al., 1976 ; Ravelli et al., 1998 ; Roseboom et al., 1999).

La notion de programmation fœtale repose donc sur le fait que les tissus et organes fœtaux, pendant leur développement, sont susceptibles d'être reprogrammés lorsqu'ils sont soumis à certains stimuli maternels, entraînant non seulement des effets sur le développement fœtal mais également sur la santé à long terme de l'individu. Dans le domaine de la production animale, l'étude de la programmation fœtale présente un grand intérêt dans l'optimisation des systèmes d'élevage. L'élevage ovin a fait l'objet d'un nombre particulièrement élevé d'études concernant la programmation fœtale, principalement grâce au fait qu'il constitue un modèle animal de choix dans la modélisation de la gestation humaine. En effet, la facilité d'accès aux systèmes vasculaires fœtal et maternel ovins via la pose de cathéters permettent des échantillonnages sanguins répétés et facilités et facilitent ainsi l'étude de la physiologie materno-fœtale. De plus, certaines similarités existent entre la gestation de la brebis, notamment en termes de structures vasculaires placentaires mais également en ce qui concerne la maturité physiologique néonatale (Barry et Anthony, 2008).

Grâce à ces nombreuses expérimentations sur l'espèce ovine, plusieurs causes de programmation fœtale ont donc pu être identifiées. Parmi elles se trouve l'alimentation de la brebis, dont l'étude pendant la gestation a permis d'identifier son effet sur la croissance fœtale (Mellor et Murray, 1981) mais également sur la myogenèse, et notamment sur le développement des fibres musculaires secondaires (Zhu et al., 2006). Les régions de développement du tissu adipeux sont également impactées par la nutrition maternelle, avec un

développement accru de la graisse péri-viscérale aux dépens du tissu adipeux sous-cutané chez les agneaux dont la mère a été sous nutrie pendant leur gestation (Nielsen et al., 2013). Les effets de la programmation maternelle peuvent aussi se retrouver dans les fonctions métaboliques et endocrines des descendants, avec des anomalies observées dans la régulation de la glycémie et la fonction hépatique chez les agneaux nés de brebis sous-nutries (Hyatt et al., 2011 ; Kongsted et al., 2013 ; Khanal et Nielsen, 2017). Le stress thermique semble également avoir des effets puisque l'exposition des brebis gestantes au froid pendant le dernier tiers de gestation entraîne un poids de naissance plus élevé ainsi qu'une modification du métabolisme hépatique de l'agneau (Thompson et al., 1982; Hyatt et al., 2008).

La maîtrise de l'environnement prénatal semble donc primordiale pour assurer une bonne santé de l'agneau nouveau-né. Différentes techniques entrent alors en jeu pour évaluer la santé de l'unité fœto-placentaire et ainsi adapter les soins à la brebis gestante.

Partie 2 : Programmation maternelle : évaluation de la santé de l'unité fœto-placentaire

L'unité fœto-placentaire désigne le duo fœtus-placenta, un ensemble interactif unique, avec des structures aux fonctions et aux devenir différents. La compréhension de son anatomie et de son histologie permettent d'appréhender les mécanismes à la base de l'homéostasie fœtale. Cette dernière permet d'atteindre un stade de maturité suffisant pour assurer la survie de l'agneau après sa naissance.

I. Physiologie de l'unité fœto-placentaire ovine

I.1. Anatomie et histologie du placenta ovine

La gestation ovine est d'une durée moyenne de 152 jours. Du 30^{ème} jour au 90^{ème} jour environ, les enveloppes fœtales formant le placenta vont se développer. Elles sont au nombre de trois :

- l'amnios : première enveloppe délimitant la cavité de liquide amniotique dans lequel baigne le fœtus. Cette dernière assure sa protection mécanique et son développement en l'affranchissant des pressions externes.
- l'allantoïde : enveloppe en communication avec l'appareil urinaire fœtal permettant la collecte des déchets métaboliques du fœtus.
- le chorion : enveloppe la plus externe rattachée à la muqueuse utérine par ses cotylédons qui se mettent en contact avec l'utérus en des zones spécialisées de celui-ci, les caroncules, structures concaves ; l'association cotylédon (fœtal) et caroncule (maternelle) est dénommée placentome. Les placentomes sont au nombre de 60 à 100 et constituent la surface d'échange du placenta, notamment grâce à une organisation sous forme de microvillosités (Figure 9).

Le placenta ovine présente une structure anatomique cotylédonaire et une structure histologique synépithéliochoriale. Le trophoblaste est la couche cellulaire fœtale la plus externe dont la fonction est d'assurer la nutrition du fœtus. Histologiquement, ce dernier est apposé sur l'épithélium utérin intact, une interdigitation avec les microvillosités des membranes cellulaires apicales assure leur cohésion (Figure 10). De plus, des syncytiums (masses cellulaires plurinucléées) viennent s'intercaler parmi les cellules épithéliales utérines. Ces syncytiums sont formés par la fusion d'une cellule épithéliale utérine avec une cellule trophoblastique binucléée. Il s'agit donc d'une formation hybride materno-fœtale qui constitue une voie de passage spécifique d'hormones et protéines trophoblastiques vers la circulation maternelle (Tarrade et al., 2014).

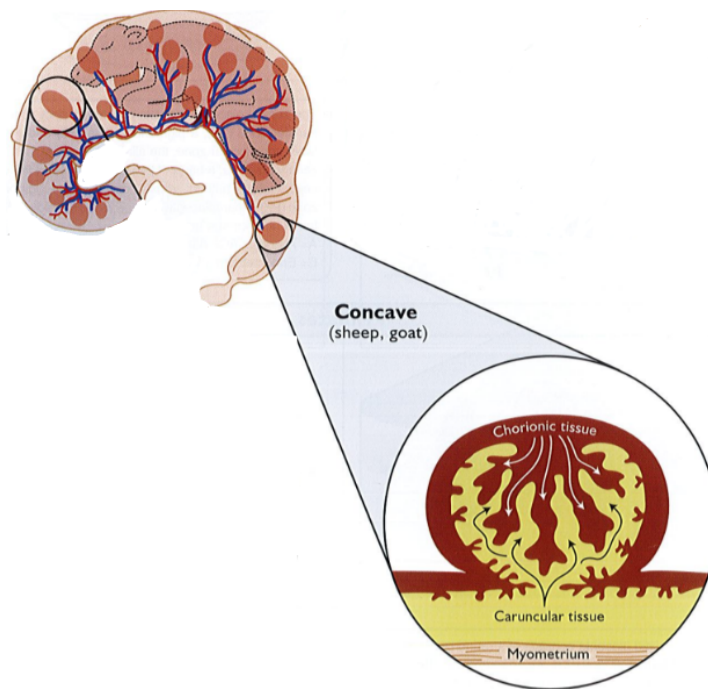


Figure 9 : Représentation schématique d'un placentome ovin : la portion maternelle (caroncule) est représentée en jaune, et la portion fœtale (chorion) en rouge (Senger, 2005).

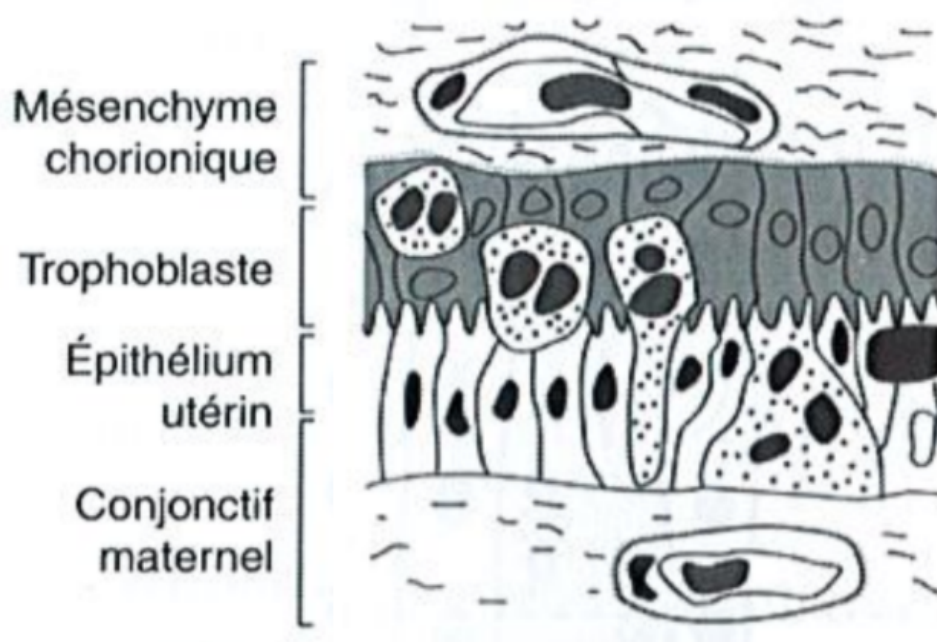


Figure 10 : Histologie de la zone de contact entre la mère et le fœtus chez les ovins (placenta synéplithéiochorial) (Tarrade et al., 2014).

I.2. L'homéostasie fœtale, une première étape vers l'autonomie néonatale

Chez les ruminants, la maturation importante des grandes fonctions biologiques (respiratoire circulatoire, métabolique) qui précède la parturition implique une grande

autonomie de l'agneau à la naissance. Ce dernier, comme tous les mammifères terrestres, subit un changement d'environnement radical lors de sa naissance en passant en quelques minutes d'une vie intra-utérine en milieu liquidien à une vie extra-utérine en milieu aérien. De plus, l'espèce ovine est une espèce nidifuge, c'est-à-dire que les agneaux sont capables de se déplacer de façon autonome dès leur naissance ou après une très courte période (à la différence de l'Homme ou des carnivores, espèces nidicoles, pour qui les nouveaux-nés sont peu mobiles). Cette particularité implique que la part du développement in utero est d'une grande importance car l'agneau va être amené à subir des séparations plus ou moins prolongées avec sa mère. L'unité fœto-placentaire est un facteur essentiel au développement des grandes fonctions biologiques, les échanges placentaires étant au cœur de tous les mécanismes homéostatiques fœtaux.

I.2.1. Facteurs assurant la croissance fœtale

Comme évoqué précédemment, le poids de naissance est un paramètre lié à la survie néonatale dans l'espèce ovine. Il est donc intéressant de connaître les facteurs modulant la croissance fœtale. Cette dernière dépend de la masse du placenta cotylédonaire. En effet, lorsqu'une partie des cotylédons subit une ablation chirurgicale, le poids du fœtus ovine diminue, avec une corrélation positive non linéaire avec le poids des cotylédons restés fonctionnels, surtout dans les stades avancés de la gestation. Une ablation de la moitié des caroncules est suivie d'une hypotrophie fœtale de 60% associée à une hypoglycémie et hypoinsulinémie fœtale (Alexander, 1964). La masse cotylédonaire qui module la quantité de substances échangées entre la mère et son fœtus semble donc être un facteur déterminant de la croissance fœtale. Aucune étude n'a pu mettre en lien le poids placentaire total avec le poids de naissance du fœtus, probablement à cause des difficultés techniques que représente la mise en place d'un tel protocole (difficulté d'une pesée précise de la totalité des structures placentaires, certaines enveloppes n'étant expulsées que quelques heures après la parturition).

Le nombre de placentomes, compris entre 70 et 100, est très variable d'une gestation à l'autre chez une même brebis (diminution du nombre de placentomes au cours de la vie d'une brebis), et entre deux brebis (Alexander, 1964). Ce nombre n'est pas corrélé avec le poids cotylédonaire et n'influe pas sur la croissance fœtale. Il existe en effet une hypertrophie compensatrice du tissu placentaire et notamment des structures placentaires fœtales en cas de nombre de placentomes réduit, intervenant dès le 90^{ème} jour de gestation (Mellor et al., 1977).

Si la quantité de placenta cotylédonaire semble être un facteur déterminant dans la croissance fœtale, la qualité du sang apporté par ce placenta, et notamment sa concentration en glucose, est tout aussi cruciale pour une bonne croissance fœtale. Il existe en effet une

corrélation entre la glycémie maternelle et la croissance fœtale, avec un retard de croissance fœtale lorsque la mère est soumise à une nutrition insuffisante en fin de gestation (Figure 11) (Mellor et Murray, 1981).

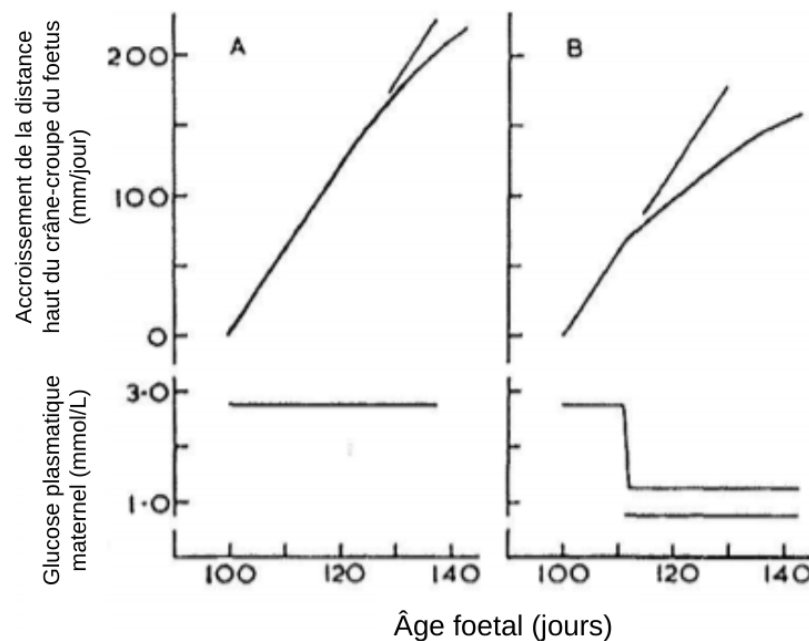


Figure 11 : Impact d'une sous-nutrition maternelle sur la croissance fœtale et la glycémie maternelle chez la brebis. A : nourries avec 100 à 180% de l'apport énergétique recommandé pendant toute la gestation ; B : ayant subi une sévère sous-nutrition entre le 112^{ème} et le 142^{ème} jour de gestation (30 à 60% de l'apport énergétique recommandé) (ligne horizontale : période de sous-nutrition) (Mellor et Murray, 1981).

I.2.2. Facteurs assurant le développement de la fonction circulatoire

Pendant la gestation, les apports en oxygène sont entièrement assurés par le sang maternel, la circulation générale fœtale est donc dominante. La circulation pulmonaire est shuntée grâce à deux particularités anatomiques : le shunt interauriculaire (ou foramen ovale) permettant la communication des deux oreillettes cardiaques et le canal artériel (ou ductus arteriosus), canal reliant l'artère pulmonaire à l'aorte (Figure 12). L'existence d'un troisième shunt au niveau du foie appelé canal veineux permet le transport du sang oxygéné provenant du placenta vers le foie fœtal. Le sang ombilical permet l'oxygénation du fœtus jusqu'à la naissance, moment où l'apport de sang ombilical est interrompu et où la double circulation (générale et pulmonaire) se met en place. Pour cela, la fermeture du trou ovale et du canal artériel sont obligatoires.

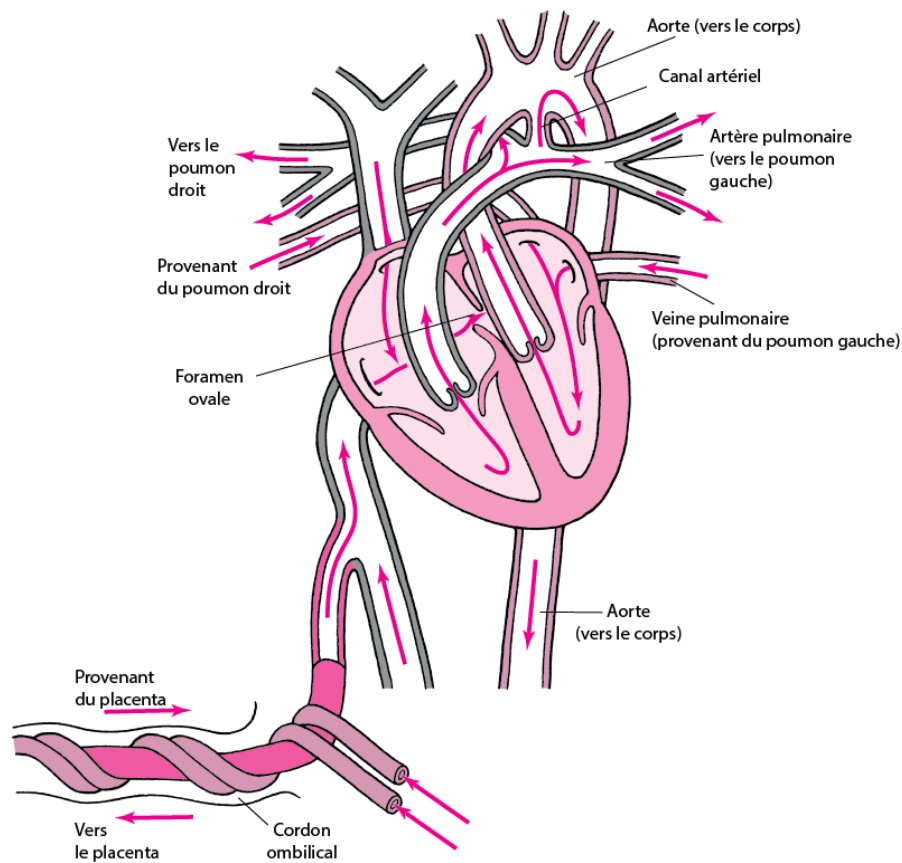


Figure 12 : Circulation fœtale avec ses shunts : foramen ovale entre les oreillettes, et canal artériel entre l'artère pulmonaire et l'aorte (Lattari Balest, 2020).

Au moment de la naissance, le premier mouvement ventilatoire va entraîner une augmentation de la pression artérielle en O_2 qui va elle-même induire la fermeture du canal artériel. Ceci permettra une égalisation du débit dans les ventricules gauche et droit. La chute de pression dans la veine cave diminue le passage du sang du sinus veineux vers l'oreillette gauche, entraînant une fermeture fonctionnelle du shunt interauriculaire. Simultanément, la baisse de pression dans les veines ombilicales va entraîner la fermeture du canal veineux (Lattari Balest, 2020).

I.2.3. Facteurs assurant la maturation du système respiratoire et l'expansion pulmonaire

Pendant la vie fœtale, des changements biochimiques, morphologiques et fonctionnels complexes ont lieu au niveau du système respiratoire. Plusieurs facteurs interviennent dans cette maturation et permettent une transition rapide de la vie fœtale liquidienne à la vie néonatale en milieu aérien lors de la naissance.

Dans un premier temps, des facteurs physiques comme l'augmentation du périmètre thoracique associé à l'augmentation du tonus diaphragmatique vont entrer en compte. La synthèse de surfactant pulmonaire est quant à elle induite par des facteurs hormonaux, et notamment par le cortisol endogène, dont l'augmentation de concentration dans le sang fœtal

en fin de gestation est positivement corrélée à la maturation pulmonaire, cette dernière étant définie suite à des mesures de volume pulmonaire et de concentration tissulaire en phosphatidylcholine saturée, un composant majeur du surfactant pulmonaire (Kitterman et al., 1982).

La coordination des mouvements respiratoires, régie par les centres bulbo-protubérantiels, est quant à elle acquise bien avant la naissance. En effet, le développement de ces centres nerveux est terminé au cours de la gestation, comme le prouve l'induction de mouvements inspiratoires fœtaux intra-utérins par une augmentation de la pression partielle sanguine fœtale en CO₂ (Moss et Scarpelli, 1979). Paradoxalement, cette maturité précoce des centres nerveux respiratoires chez l'agneau explique la faible résistance fœtale à l'anoxie dans cette espèce, qui ne peut excéder 4 à 5 minutes chez les ruminants (contre plus de 10 min chez le chiot) (Ruckebusch, 1982).

Dans les quarante-huit heures précédant la parturition, les liquides pulmonaires vont être absorbés par une filtration transvasculaire, notamment stimulée par les catécholamines dont la concentration augmente fortement pendant cette période (Olver, 1982).

Lors de la naissance, la pénétration de l'air dans les poumons entraîne une diminution immédiate des résistances vasculaires pulmonaires pendant les premières secondes, puis une chute plus lente des résistances dans les minutes qui suivent. Cette chute de résistance vasculaire entraîne une forte augmentation du débit sanguin pulmonaire. Parallèlement, une filtration transvasculaire accrue d'eau et de protéines permet l'élimination des liquides résiduels restant dans l'arbre respiratoire (Ruckebusch, 1982).

II. Évaluation de la santé de la gestation par évaluation échographique du bien-être fœtal

La notion de bien-être fœtal désigne un état d'intégrité physique qui peut être déterminé suite à l'évaluation du développement anatomique et physiologique du fœtus et de l'ensemble des conditions environnementales (essentiellement utérines) pouvant potentiellement compromettre l'intégrité physique du fœtus et son devenir intra ou extra-utérin (Cabrol et al., 2003). Le processus pathologique qui menace le plus souvent la gestation est la privation du fœtus en apports gazeux maternels, la plupart des techniques d'évaluation du bien-être fœtal s'attachent donc à déceler une ischémie ou une hypoxie fœtales (Buszinski, 2009).

L'examen échographique peut s'avérer utile puisqu'il permet d'évaluer certains paramètres qui peuvent être le reflet de la privation du fœtus en oxygène ; l'évaluation de la croissance permet également d'apprécier les apports nutritifs dont bénéficie le fœtus.

II.1. Evaluation de la croissance fœtale

Différents indices échographiques peuvent être mesurés sur le fœtus afin de prédire son poids de naissance (Buszinski et al., 2009). Une étude s'intéressant à la corrélation entre les mesures échographiques et les longueurs et poids réels observés après autopsie du fœtus a montré que les deux meilleurs indices prédictifs du poids fœtal étaient la circonférence abdominale et le volume rénal, avec des coefficients de corrélation (intervalle de 95%) respectivement de 0,84 et 0,80. Cette même étude a montré une bonne corrélation entre certaines mesures échographiques et des longueurs mesurées à l'autopsie ou à la naissance : la circonférence abdominale estimée à l'échographie est d'une bonne fiabilité avec la même mesure ex-utero ($r=0,83$) ; le diamètre bipariétal (largeur du crâne mesurée d'une oreille à l'autre) est lui un bon élément prédictif du poids du cerveau ($r=0,77$) (Carr et al., 2011). La comparaison entre les différentes mesures de biométrie fœtale au sein d'un même troupeau permet donc de détecter des retards de croissance in-utero. Une étude induisant un stress thermique chez des brebis et comparant ensuite la circonférence abdominale et la longueur fémorale mesurées par échographie entre leurs fœtus et ceux d'un groupe témoin a démontré que ces paramètres permettent de détecter un retard de croissance dès 70 jours de gestation pour la circonférence abdominale et dès 80 jours pour la longueur fémorale (Figure 13) (Barbera et al., 1995).

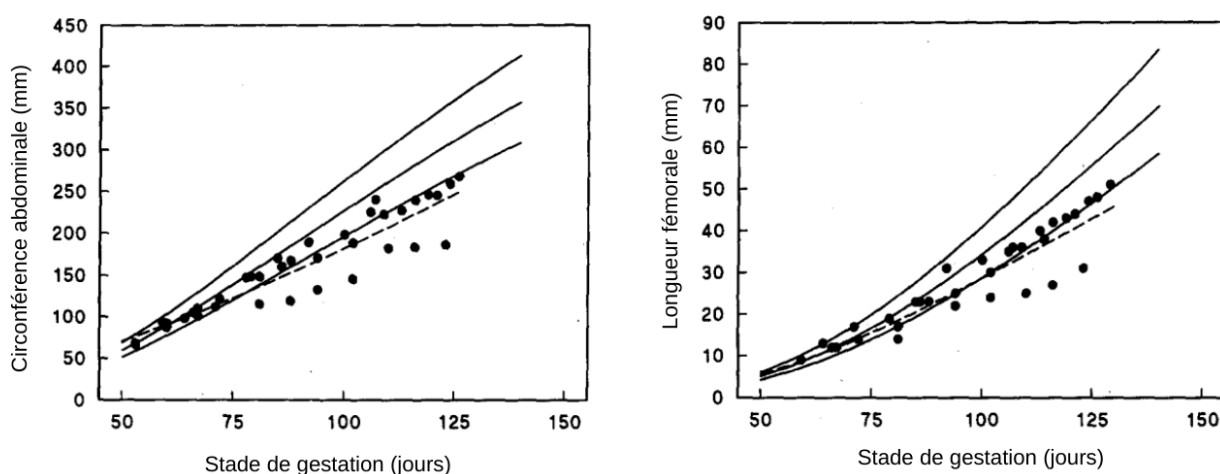


Figure 13 : Courbes de croissance fœtale pour la circonférence abdominale et la longueur fémorale. — : fœtus normaux (n=43) ; - - - : fœtus dont la croissance est retardée par induction d'un stress thermique chez la mère (n=4) ; • : mesures individuelles des fœtus en retard de croissance (Barbera et al., 1995).

II.2. Evaluation de la fréquence cardiaque et de l'activité fœtales

La fréquence cardiaque est un paramètre de santé fœtale important puisqu'il est le reflet du fonctionnement du système nerveux autonome, ce dernier intervenant dans la régulation du système cardio-vasculaire via les systèmes nerveux sympathique et parasympathique. La variabilité de cette fréquence est corrélée positivement au bien-être fœtal

puisqu'elle traduit une bonne adaptabilité homéostatique du fœtus aux différents stimuli auxquels il est soumis. Cependant, apprécier la variabilité de ce paramètre implique un examen long et peu pratique (Descotaux et al., 2009b).

L'absence de battements cardiaques dans la cavité thoracique fœtale est un élément fiable dans le diagnostic de la mort fœtale. Une bradycardie fœtale peut être observée en réponse à un déficit en oxygène et est associée à une redistribution réflexe du débit cardiaque vers le cerveau, le cœur et les glandes surrénales (Cohn et al., 1974). Cependant, cette bradycardie est transitoire et est suivie d'une période de tachycardie associée à la libération d'une grande quantité de catécholamines par les glandes surrénales fœtales (Jones et al., 1975). Au cours du développement fœtal, l'augmentation de la fréquence cardiaque fœtale a pour conséquence une augmentation du débit sanguin qui s'associe à une augmentation de l'activité musculaire. Il est donc également possible d'évaluer la santé fœtale par appréciation de l'activité du fœtus, c'est-à-dire de ses mouvements pendant l'examen échographique.

Chez la brebis, l'absence d'activité fœtale est également un signe qui accompagne une détresse fœtale à la suite d'une hypoxie placentaire. Expérimentalement, l'hypoxie fœtale est obtenue par une diminution du flux sanguin utérin et les mouvements respiratoires fœtaux sont objectivés grâce à une mesure continue de pression intra-trachéale fœtale via un cathéter placé dans la trachée du fœtus. Suite à l'induction d'une hypoxie, on observe une diminution rapide des mouvements respiratoires fœtaux pendant une période de 16h suite à laquelle un phénomène compensatoire permet une adaptation du fœtus dont les mouvements reviennent à une fréquence habituelle (Bocking et Harding, 1986). L'évaluation des mouvements fœtaux n'est cependant pas standardisée en reproduction ovine, contrairement à la reproduction équine où l'opérateur peut attribuer un score de 0 à 3 en fonction du rapport entre le temps de mouvement observé et le temps de l'examen échographique. Ce dernier est pratiqué par voie trans-abdominale, un score de 0/3 est attribué aux fœtus inactifs, un score de 1/3 aux fœtus ayant bougé moins d'un tiers de l'examen et ainsi de suite. Ce score est ensuite prédictif de l'issue de la gestation, avec des chances de survie néonatale supérieures pour les fœtus les plus actifs (Reef et al., 1996).

II.3. Evaluation des annexes fœtales

Le liquide allantoïdien est un liquide d'origine maternelle et fœtale (urine du fœtus), il contient de l'eau et de nombreux solutés (glucose, fructose, acides aminés, hormones, facteurs de croissance) qui s'y accumulent pour être immédiatement recyclés dans la circulation fœtale (Bazer et Johnson, 2018). Le liquide amniotique est de nature aqueuse pendant la première moitié de la gestation et a pour origine l'épithélium amniotique et l'urine fœtale. Il devient

progressivement muqueux, le sphincter vésical du fœtus empêchant progressivement le passage de l'urine dans la cavité amniotique. Le caractère muqueux du liquide amniotique provient de la salive et des sécrétions nasopharyngées du fœtus (Hanzen, 2015).

Une variation dans les quantités de ces deux liquides peut donc traduire un déséquilibre dans le développement fœtal. L'hydropisie des membranes fœtales traduit une accumulation excessive du liquide allantoïdien (hydro-allantoïde) ou du liquide amniotique (hydramnios). Cette affection, rare chez les ovins, se produit le plus souvent dans la seconde moitié de la gestation (Hanzen, 2015). Plusieurs causes sont suspectées d'être à l'origine d'un hydro-allantoïde chez la brebis : une diminution du transport actif du sodium à travers le chorion, une perméabilisée augmentée de la membrane chorio-allantoïdienne, un déséquilibre hormonal, une gestation multiple, ou encore des affections rénales ou hépatiques du fœtus. Le pronostic est jugé bon pour la mère mais mauvais pour le fœtus qui présente souvent des malformations congénitales lors d'hydropisie des membranes fœtales (Peiro et al., 2007).

Il n'existe pour l'instant pas de description échographique précise de ces pathologies chez les ovins. La quantité de liquide peut être évaluée chez le bovin en mesurant la profondeur liquidienne maximale observée à l'échographie. Cette profondeur doit avoisiner les 20 cm au 7^{ème} mois de gestation (Descôtiaux et al., 2009).

III. Evaluation de la santé de la gestation par évaluation de la fonction placentaire

III.1. Evaluation échographique des placentomes

L'examen échographique peut également permettre d'évaluer la placentation, notamment par l'inspection des placentomes. Lors d'une gestation physiologique, ces derniers augmentent en taille et deviennent de plus en plus échogènes jusqu'aux 80^{ème}-90^{ème} jours puis rapetissent et perdent en échogénicité jusqu'à la fin de la gestation, traduisant une perfusion placentaire et une perméabilité tissulaire accrue (Kaulfuss et al., 1998 ; Ali et Hyader, 2007). Leur structure anatomique concave se traduit par une image échographique en C (Figure 14).

Ici encore, il n'existe pas de critère de référence pour évaluer les placentomes ovins. Chez les bovins, des valeurs moyennes sont connues pour les placentomes de la corne gestante : ces derniers ont une largeur de 6 cm et une longueur de 8 à 10 cm lorsqu'ils ont atteint leur taille maximale (ie. entre le 220^{ème} et le 250^{ème} jour de gestation) ainsi qu'une échogénicité homogène (Laven et Peters, 2001 ; Descôtiaux et al., 2009b). Aucune étude n'a pour l'instant permis d'établir un lien entre la dimension des placentomes à différents moments de la gestation et la survie néonatale. Cet examen présente donc un intérêt réduit dans le monitoring de la santé fœto-placentaire en élevage ovin.

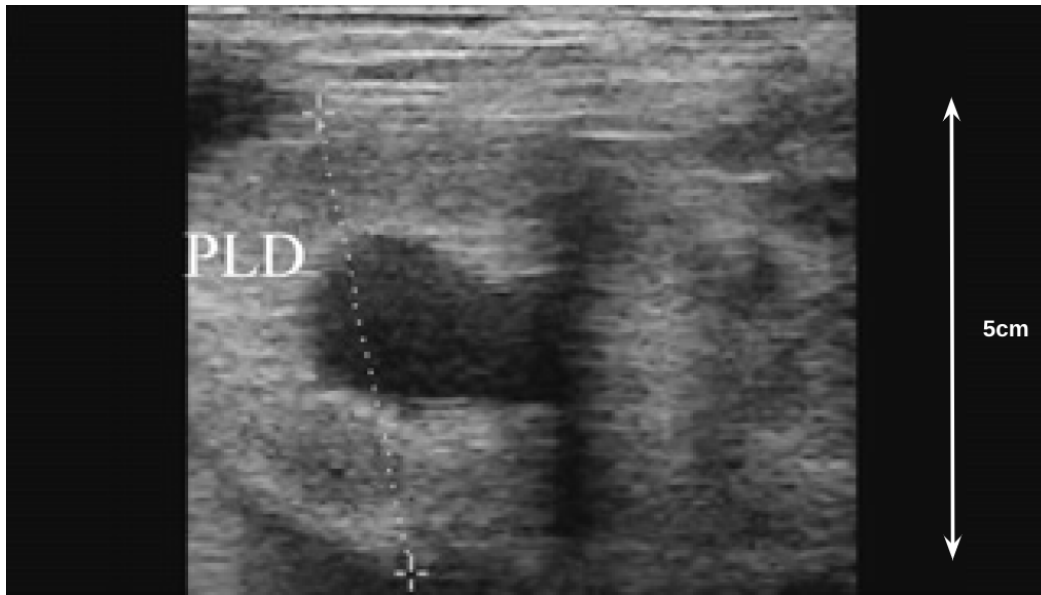


Figure 14 : Aspect échographique d'un placentome ovin à 82 jours de gestation (PLD : placentome diameter) (Ali et Hyader., 2007).

III.2. Evaluation de la fonction endocrine placentaire

III.2.1. Dosage des protéines associées à la gestation ovine (oPAG)

Le placenta sécrète de nombreuses hormones et protéines, parmi lesquelles les protéines associées à la gestation ovine (oPAG) sécrétées par les cellules binucléées. Chez la brebis gravide, les oPAG peuvent être détectées dans la circulation périphérique dès 18 à 20 jours de gestation (Ranilla et al., 1994) grâce à une méthode de radioimmunologie. Le profil d'excrétion dépend du nombre de fœtus portés par la brebis, avec des taux d'oPAG circulants plus élevés pour les gestations gémellaires. Cependant, ces taux ne sont pas corrélés avec le poids de naissance de l'agneau (Ranilla et al., 1997). Aucune étude n'a pour l'instant prouvé un quelconque lien entre la santé de l'unité materno-fœtale et le profil d'excrétion des oPAG.

III.2.2. Dosage de l'hormone lactogène placentaire (oVL) ou hormone chorionique somatomammotrope (oCS)

Cette hormone a été détectée par immunofluorescence dans les cellules bi-nucléées et mononucléées trophoblastiques dès le 16^{ème} jour de gestation (Martal et al., 1977) mais n'est dosable dans la circulation périphérique maternelle par radio-immunologie qu'au bout du 40-50^{ème} jour de gestation (Chan et al., 1978). Il existe une relation linéaire entre "activité croissante" (somme des concentrations sanguines fœtale en GH (growth hormone) et oCS) et poids fœtal (Chêne et al., 1988). De la même manière que pour les oPAG, aucune étude n'a permis à ce jour d'établir un lien entre le profil d'excrétion de l'oCS et la santé de la gestation.

III.3. Les vésicules extracellulaires : nouvel outil de détection des gestations pathologiques

Comme abordé précédemment, l'homéostasie fœtale repose en grande partie sur la communication entre fœtus et placenta. Ce dernier assure un apport en nutriments, en hormones et en oxygène, mais fournit aussi des substances permettant de réguler la réponse immunitaire maternelle au cours de la gestation.

L'étude de ces modes de communication intercellulaire a permis d'identifier trois voies principales de l'information : via la diffusion de médiateurs solubles (hormones, cytokines, chemokines, ions et lipides) ; par contact direct entre cellule émettrice et cellule cible et enfin par échange d'information via des nanotubules intercellulaires (Mincheva-Nilsson et Baranov, 2010). Il y a une vingtaine d'années, un quatrième mode de communication a été identifié. Il s'agit de l'échange d'information via des vésicules extracellulaires (VEs) émises par les différents tissus impliqués dans la gestation. Ce sont des structures limitées par une bicouche lipidique et produites par tous les types cellulaires. Par le transfert de leur contenu d'une cellule émettrice à une cellule cible, elles sont capables de délivrer un signal ou de transmettre une information. Les VEs représentent donc un mode de communication intercellulaire alternatif, qui bouscule les considérations jusqu'alors établies en biologie cellulaire. Or les différents tissus et types cellulaires impliqués dans la gestation communiquent via de telles vésicules (Gyorgy et al., 2011).

III.3.2. Classification des VEs

La nomenclature au sein des VEs est encore débattue mais admet classiquement deux principales familles : les exosomes dont le diamètre est compris entre 50 et 100 nm et les microparticules ou microvésicules, mesurant entre 100 nm et 1 µm. D'autres familles telles que les corps apoptotiques, de taille encore supérieure, ou les vésicules exosome-like ont été identifiées. Les VEs sont généralement classées en fonction de leur taille et de leur mécanisme de synthèse (Tableau 8). Les mécanismes de sécrétion varient entre les différents types

III.3.3. Fonctions des vésicules extracellulaires au cours de la gestation

Les VEs contiennent des substances représentatives de la physiologie de la cellule d'origine au moment de leur synthèse (protéines, lipides, acides nucléiques et autres métabolites) et de nombreuses études se sont intéressées au lien entre la provenance des VEs et leur rôles au cours de la gestation. Chez la femme, les différents types cellulaires composant le placenta que sont les trophoblastes, les cytotrophoblastes extravilleux et vilieux

et les syncytiotrophoblastes sont capables de sécréter des VEs, et participent donc au dialogue fœto-maternel (Jin et Menon 2017).

Tableau 8 : Description des différentes populations de vésicules extracellulaires (adapté de Gyorgy et al., 2011).

	Exosomes	Microvésicules	Corps apoptotiques
Diamètre	Environ 50-100 nm	100 nm -1 µm	1-5 µm
Mécanisme de synthèse	Exocytose de corps multivésiculaires	Par endocytose ou exocytose de la membrane plasmique	Par émission de blebs lors de l'apoptose
Techniques d'isolement	Centrifugation différentielle Ultracentrifugation en gradient de densité (sucrose)	Centrifugation différentielle	Pas de protocole établi Co-culture de cellules en apoptose utilisée dans la plupart des études
Techniques de détection	Microscope électronique à transmission, Western blot, spectrométrie de masse, cytométrie en flux	Cytométrie en flux, détection par capture	Cytométrie en flux
Cellules d'origine majoritaires	Cellules immunitaires et tumorales	Plaquettes, globules rouges et cellules endothéliales	Toute lignée cellulaire

En début de gestation, les VEs semblent avoir un rôle déterminant dans l'implantation et la croissance embryonnaire. Une étude menée en 2017 et utilisant le modèle de la gestation bovine a montré que les exosomes sécrétés par le blastocyste in vitro étaient essentiels pour la vigueur du blastocyste avec une vitesse de multiplication cellulaire au sein du blastocyste lors d'une supplémentation en exosomes (5µL d'extrait contenant des exosomes ajoutés dans le milieu de culture au jour 3 de la culture embryonnaire). La poursuite de cette étude in vivo a montré que les embryons supplémentés en VEs avaient de meilleurs taux d'implantation par rapport aux embryons implantés selon un protocole classique ainsi qu'un meilleur taux de naissance à terme (Tableau 9) (Qu et al., 2017).

Tableau 9 : Effets d'une supplémentation en exosomes sur le déroulement d'une implantation embryonnaire (Qu et al., 2017).

Groupe	Nombre d'embryons transférés	Taux de gestation (%)			Veaux nés à terme (%)
		Jour 40	Jour 90	Jour 120	
Protocole classique	51	21	6	5	3
Supplémentation en exosomes	65	37	14	12	11

Une autre étude menée *in vitro* sur des cellules souches embryonnaires de souris a montré que le contenu protéique des MVs sécrétées par ces cellules souches interagissait avec le trophoblaste et stimulait sa migration. Cette étude a également démontré une efficacité accrue de l'implantation embryonnaire lors d'injections aux blastocystes de MVs sécrétées par des cellules souches embryonnaires (Desrochers et al., 2016).

Les VEs sécrétées par l'oviducte ont également un rôle à jouer dans la croissance embryonnaire. Elles contiennent en effet des facteurs embryotrophiques et sont capables de traverser la zone pellucide et d'être endocytées par la plupart des cellules embryonnaires. Une co-incubation des VEs oviductales avec des blastocystes a montré un effet positif sur leur vitesse de multiplication et sur la survie de l'embryon au cours de la gestation (Alminana et al., 2017).

Chez la femme, les exosomes placentaires semblent également entrer en jeu dans différents mécanismes assurant le bon déroulement de la gestation (Figure 15). La concentration des exosomes placentaires dans le plasma maternel augmente au cours de la gestation, avec une concentration maximale rapportée à terme (Salomon et al. 2014). Ils interviennent tout d'abord dans la communication cellulaire materno-fœtale et dans le transfert de l'information génétique aux cellules cibles afin de réguler l'homéostasie métabolique fœto-maternelle (Gillet, 2020). Les exosomes sécrétés par le placenta de la femme semblent également avoir un impact sur la réponse immunitaire de la femelle en gestation. Une incubation de lymphocytes T avec des exosomes placentaires entraîne une modulation de l'expression génique ayant pour conséquences une modification de la sélection de la lignée clonale de lymphocytes T ainsi qu'une déviation de la réponse immunitaire vers un profil Th2 pendant la gestation (Sabapatha et al., 2006). Enfin, les exosomes placentaires entrent aussi en jeu dans la régulation de l'angiogenèse et la migration des cellules endothéliales essentielle au développement placentaire (Gillet 2020).

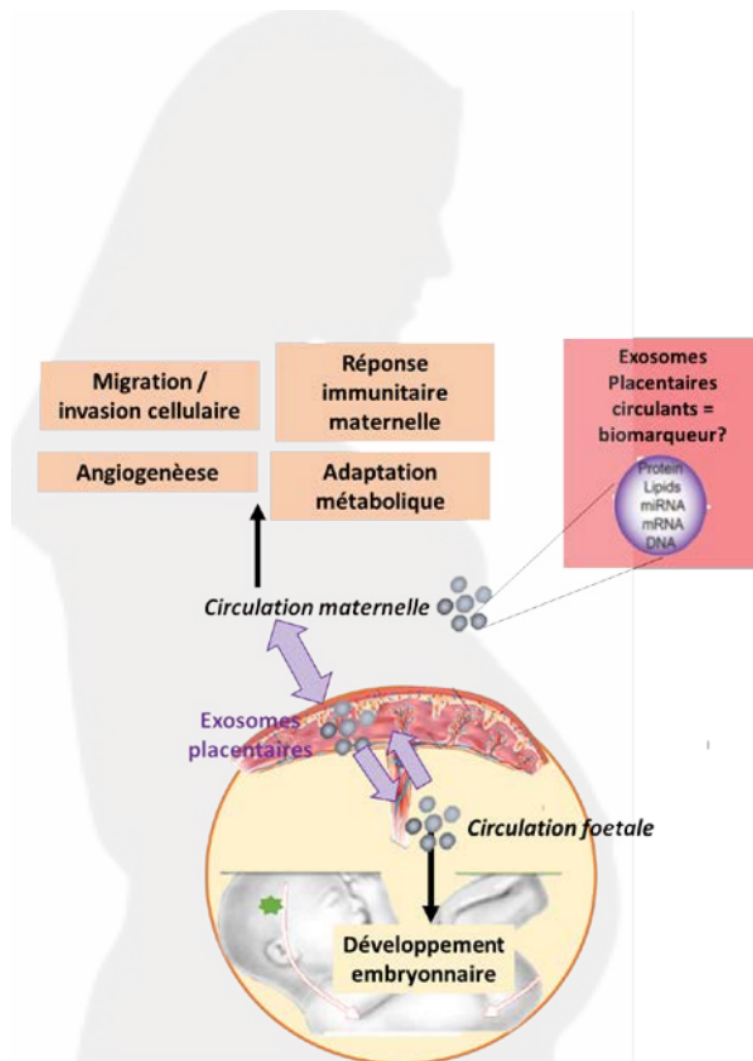


Figure 15 : Trafic des exosomes placentaires dans la circulation fœto-maternelle et fonctions associées (Gillet, 2020).

III.3.4. Intérêt des VEs dans le suivi de gestation

Plusieurs études s'intéressent aux variations de profils de VEs au cours de la gestation, et notamment à leur variation quantitative en cas de pathologie gestationnelle.

Comme pour les autres types cellulaires, la cinétique de libération et les activités biologiques des exosomes placentaires sont régies par le microenvironnement (pression d'oxygène, concentration en glucose, inflammation) (Jin et al., 2018). L'augmentation de la concentration en glucose, la résistance à l'insuline (comme on le voit dans le diabète gestationnel) et toute variation de la pression d'oxygène pourraient donc modifier la sécrétion exosomale des trophoblastes mais aussi influencer leur contenu et leur activité biologique sur les cellules cibles (Salomon et al., 2013 ; Jin et al., 2018).

III.3.4.1. Profil en VEs lors de diabète gestationnel

Des études menées sur des femmes atteintes de diabète gestationnel ont montré une augmentation de la quantité d'exosomes dans la circulation maternelle en comparaison à des grossesses physiologiques, et ce quel que soit le stade de gestation considéré (Tableau 10) (Salomon et al. 2016). Cette découverte pourrait représenter une nouvelle opportunité en termes de détection du diabète gestationnel, puisqu'il semble constituer un biomarqueur précoce avec des différences observées dès la 11^{ème} semaine de grossesse.

Tableau 10 : Evolutions comparées de la concentration en exosomes plasmatiques chez la femme au cours d'une grossesse physiologique et d'une grossesse compliquée de diabète gestationnel (Salomon et al., 2016).

	Concentration exosomale (en nombre d'exosomes/mL de plasma maternel)		
	11-14 semaines	22-28 semaines	32-38 semaines
Grossesse physiologique	2,77 .10 ¹¹	1,37 .10 ¹²	2,35 .10 ¹²
Diabète gestationnel	1,27 .10 ¹²	2,85 .10 ¹²	4,55 .10 ¹²

III.3.4.2. Profil en VEs en cas de prééclampsie

De nombreuses études se sont intéressées aux VEs syncytiotrophoblastiques lors de prééclampsie chez la femme. La prééclampsie est une complication gestationnelle ayant pour origine supposée un défaut de développement vasculaire placentaire menant à un défaut de perfusion du placenta et à une hypertension chez la mère. En l'absence de prise en charge, les organes maternels et notamment ses reins, son foie et son cerveau vont subir les conséquences d'une hypertension continue et ainsi voir leur fonctions altérées. Plusieurs études ont démontré que le profil en VEs, leur contenu et leur paroi étaient modifiés lors de la présence de cette affection (Knight et al., 1998 ; Goswami et al., 2006 ; Tanetta et al., 2013 ; Tannetta et al., 2016).

D'un point de vue quantitatif, les concentrations en VEs dans le plasma maternel sont plus élevées en cas de prééclampsie (Knight et al., 1998 ; Goswami et al., 2006). D'autre part, le profil en VEs semble être déporté vers des vésicules de plus grande taille lors de prééclampsie (avec un diamètre moyen de 201 nm contre 166 nm pour une grossesse saine) (Tanetta et al., 2013), traduisant une production plus importante de MVs au dépens des exosomes, et donc un potentiel changement dans l'information transportée par les VEs placentaires. Ces dernières semblent également se différencier par leur surface lors de prééclampsie, avec une altération des glycanes de surface, ce qui pourrait affecter la liaison aux cellules cibles et donc l'activité même de ces VEs (Tannetta et al., 2016).

III.3.4.3. Profil en VEs en lien avec la prématurité

Les profils en exosomes de femmes menant leur gestation à terme ont été comparés à ceux de femmes ayant donné naissance prématurément. Pour les femmes ayant accouché à terme, les taux circulants d'exosomes placentaires étaient 1,8 fois supérieurs à ceux des femmes ayant accouché prématurément. De plus, les exosomes isolés à partir du plasma des femmes ayant mené leur grossesse à terme contenaient une plus grande quantité de substances bioactives (notamment en ligand Fas et HLA-DR (Human Leukocyte Antigen-D Related) (Taylor et al., 2006).

Les VEs constituent donc un champs de recherche prometteur pour la détection précoce de certaines pathologies gestationnelles chez la femme. En espèce ovine, les connaissances sont encore peu nombreuses mais pourraient avoir un grand intérêt dans le monitoring de la santé foeto-placentaire si elles venaient à être développées. En effet, les techniques échographiques et les dosages hormonaux existant à ce jour ne permettent pas de diagnostiquer une gestation pathologique de façon précise et fiable.

De plus, les techniques d'isolation des VEs sont pour l'instant complexes et difficilement utilisables sur le terrain. Des recherches permettant de rendre accessible leur isolation pourraient également faciliter leur utilisation dans des suivis de reproduction en élevage.

Conclusion

Cette synthèse bibliographique met en évidence tout d'abord un déficit de connaissances et de données en matière de mortalité néonatale chez les ovins. Comme dans les autres espèces, les quelques études disponibles dans la littérature internationale sont difficiles à comparer du fait de l'absence d'harmonisation des protocoles et du flou existant encore autour de la définition même de mortalité néonatale. La mise en place de réseaux d'épidémiologie de la mortalité néonatale en élevage ovin pourrait permettre de collecter des données massives, de les centraliser à des fins d'analyse : cette démarche permettrait de préciser la prévalence du phénomène, mais aussi d'identifier des facteurs de risque et ainsi, à terme de proposer aux éleveurs ovins des recommandations concrètes adaptées pour la gestion de leurs femelles gestantes dans un objectif de limiter la mortalité néonatale au sein de leur troupeau.

En effet, ainsi que développé dans ce manuscrit, la mortalité néonatale peut être envisagée sous l'angle de la programmation fœtale : certains aléas subis par la brebis en gestation peuvent se répercuter sur l'agneau avant sa naissance, lors de sa naissance mais aussi plus tardivement. Il est donc important d'étudier et de chercher à contrôler des facteurs intervenant au cours des 5 mois précédant la naissance (voire même sur une plus longue période pour tenir compte de la programmation des gamètes) pour diminuer la mortalité néonatale des agneaux. Le suivi de l'unité-foeto-placentaire devient alors un outil critique. Or notre étude bibliographique met clairement en évidence les moyens actuellement limités pour l'évaluation de cette unité foeto-placentaire. Si certaines techniques échographiques permettent de contrôler le bon développement du fœtus, elles restent peu standardisées en espèce ovine et ne donnent des informations que limitées sur le déroulement de la gestation en cours. Certains dosages hormonaux existent en espèce ovine mais sont peu utilisés sur le terrain au vu de leur intérêt limité dans la surveillance de la gestation et des coûts importants qu'ils représentent. De nouvelles approches sont sans aucun doute nécessaires : l'analyse des vésicules extracellulaires est prometteuse et mériterait d'être explorée dans l'espèce ovine.

En conclusion, ce travail bibliographique met en évidence la nécessité d'un changement de regard sur la mortalité post-natale et suggère des pistes de travail de recherche, épidémiologique comme biologique.

Bibliographie

AL-SALIHI, K.A., AL-DABHAWI, A.H., 2019. Congenital abnormalities and arthrogryposis in newly born lambs in Al Muthanna province Iraq. Suspicion of Akabane virus infection. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, Vol. 56(3), e154854.

ALEXANDER, G., 1964. Studies on the placenta of the sheep (*Ovis aries* L.), placental size. *Journal of reproduction and fertility*, Vol. 7, pages 289-305.

ALI, A., HAYDER, M., 2007. Ultrasonographic assessment of embryonic, fetal and placental development in Ossimi sheep. *Small Ruminant Research*, Vol. 73(1-3), pages 277–282.

ALMINANA, C., CORBIN, E., TSIKIS, G., ALCANTARA-NETO, A.S., LABAS, V., REYNAUD, K., GALIO, L., UZBEKOV, R., GARANINA, A.S., DRUART, X., MERMILLOD, P., 2017. Oviduct extracellular vesicles protein content and their role during oviduct–embryo cross-talk. *Reproduction*, Vol. 154(3), pages 153–168.

ARNOLD, G.W., MORGAN, P.D., 1975. Behavior of the ewe and lamb at lambing and its relationship to lamb mortality. *Applied Animal Ethology*, Vol. 2, pages 25-46.

ARSENAULT, J., DUBREUIL, P., HIGGINS? R., BELANGER, D., 2008. Risk factors and impacts of clinical and subclinical mastitis in commercial meat-producing sheep flocks in Quebec, Canada. *Preventive Veterinary Medicine*, Vol. 87(3-4), pages 373–393.

BARBERA, A., JONES, O.W., ZERBE, G.O., HOBBS, J.C., BATTAGLIA, F.C., MESCHIA, G., 1995. Early ultrasonographic detection of fetal growth retardation in an ovine model of placental insufficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol. 173(4), pages 1071–1074.

BARRY, J.S., ANTHONY, R.V., 2008. The pregnant sheep as a model for human pregnancy. *Theriogenology*, Vol. 69(1), pages 55–67.

BAZER, F.W., JOHNSON, G.A. 2018. Allantois. *Encyclopedia of Reproduction, Second Edition, Elsevier*, Vol.2, pages 559–561.

BIRD, B.H., KSIAZEK, T.G., NICHOL, S.T., MACLACHLAN, N.J., 2009. Rift Valley fever virus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol. 234(7), pages 883–893.

BOCKING, A.D., HARDING, R. 1986. Effects of reduced uterine blood flow on electrocortical activity, breathing, and skeletal muscle activity in fetal sheep. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol. 154(3), pages 655–662.

BRICE, G., JARDON C., VALLET, A., 1995. Le point sur la conduite de la reproduction chez les ovins. *Eds. Institut de l'élevage, Paris, France*. 79 pp.

BUCHANAN-SMITH, J.G., NELSON, E.C., OSBURN, B.I., WELLS, M.E., TILLMAN, A.D., 1969. Effects of Vitamin E and Selenium Deficiencies in Sheep Fed a Purified Diet during Growth and Reproduction. *Journal of Animal Science*, Vol. 29(5), pages 808–815.

BUGHIN J., LEBRUN M., QUINET C., SAULMONT M., 2008. La fièvre catarrhale ovine perturbe le développement central in utero. *Point Vétérinaire*, Vol. 286, pages 16-17.

- BUCZINSKI, S.M., 2009. Evaluation ultrasonographique du bien-être fœtal bovin en fin de gestation. *Thèse vétérinaire, Montréal : Université de Montréal. Disponible sur <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/7188>.*
- BUXTON, D., FINLAYSON, J., 1986. Experimental infection of pregnant sheep with *Toxoplasma gondii* : Pathological and immunological observations on the placenta and fœtus. *Journal of Comparative Pathology, Vol. 96(3), pages 319–333.*
- BUXTON, D., MALEY, S. W., WRIGHT, S. E., RODGER, S., BARTLEY, P., INNES, E. A., 2007. *Toxoplasma gondii* and ovine toxoplasmosis : New aspects of an old story. *Veterinary Parasitology, Vol. 149(1-2), pages 25–28.*
- CABROL, D., PONS, J.C., GOFFINET, F., 2003. *Traité d'obstétrique. Edition Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1152 pages.*
- CAIRNS, R.B., 1966. Attachment behavior of mammals. *Psychological Review, Vol. 73(5), pages 409–426.*
- CAFFREY J.F., DUDGEON A.M., DONNELLY W.J.C., SHEAHAN B.J., ATKINS G.J., 1997. Morphometric analysis of growth retardation in fetal lambs following experimental infection of pregnant ewes with Border Disease virus. *Research in Veterinary Science, Vol. 62, pages 245–248.*
- CARR, D.J., AITKEN, R.P., MILNE, J.S., DAVID, A.L., WALLACE, J.M., 2011. Ultrasonographic Assessment of Growth and Estimation of Birthweight in Late Gestation Fetal Sheep. *Ultrasound in Medicine & Biology, Vol. 37(10), pages 1588–1595.*
- CAVARAIT, C., 2009. La mortalité néonatale des agneaux n'est pas une fatalité. *La Semaine Vétérinaire, Vol.1372, page 52.*
- CHAN, J.S.D., ROBERTSON, H.A., FRIESEN, H.G., 1978. Maternal and fetal concentration of ovine placental lactogen measured by RIA. *Endocrinology, Vol 102, pages 1606-1613.*
- CHÊNE, N., MARTAL, J., CHARRIER, J., 1988. Ovine chorionic somatomammotropin and foetal growth. *Reproduction Nutrition Développement, Vol. 28(6B), pages 1707-1730.*
- CHRISTLEY, R., MORGAN, K., PARKIN, T.D., FRENCH, N., 2003. Factors related to the risk of neonatal mortality, birth-weight and serum immunoglobulin concentration in lambs in the UK. *Preventive Veterinary Medicine, Vol. 57(4), pages 209–226.*
- CLOETE, S.W., VAN HALDEREN, A., SCHNEIDER, D.J., 1993. Causes of perinatal lamb mortality amongst Dormer and SA Mutton Merino lambs. *Journal of South African Veterinary Association, Vol. 64(3), pages 121-5.*
- COETZER, J.A.W., BARNARD, B.J.H., 1977. Hydrops amnii in sheep associated with hydranencephaly and arthrogryposis with Wesselsbron disease and Rift Valley fever as aetiological agents. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research, Vol. 45, pages 93-106*
- COHN, H.E., SACKS, E.J., HEYMANN, M.A., RUDOLPH, A.M., 1974. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, Vol. 120(6), pages 817–824.*

- COLLIAS, N.E., 1956. The Analysis of Socialization in Sheep and Goats. *Ecology*, Vol. 37(2), pages 228–239.
- CORBIERE F., CHOVAUX E., FRANÇOIS D., WEISBECKER J.L., BOUVIER F., AUTRAN P., BOUQUET P.M., GAUTIER J.M., 2013. Facteurs de risque individuels et environnementaux de la mortalité des agneaux : analyse des données des stations expérimentales du département de génétique animale de l'INRA. *Rencontre autour des Recherches sur les Ruminants*, Vol. 19, pages 131-134.
- DALTON, D.C., KNIGHT, T.W., JOHNSON, D.L., 1980. Lamb survival in sheep breeds on New Zealand hill country. *New Zealand Journal of Agricultural Research*, Vol. 23(2), pages 167-173.
- DE LA CONCHA-BERMEJILLO, A., 2003. Cache Valley virus is a cause of fetal malformation and pregnancy loss in sheep. *Small Ruminant Research*, Vol. 49(1), pages 1–9.
- DELATOUR, P., DAUDON, M., GAMIER, F., BENOIT, E., 1982. Relation métabolisme – toxicité du fœbantel chez le rat et le mouton. *Annales de Recherche Vétérinaire*, Vol. 13, pages 163-70.
- DENNIS, S.M., 1974. Perinatal lamb mortality in western Australia, 3. Congenital Infections. *Australian Veterinary Journal*, Vol. 50, pages 507-510.
- DESCÔTEAUX, L., GNEMMI, G., COLLOTON, J. D., 2009a. Guide pratique d'échographie pour la reproduction des ruminants. Chap. 11 Mouton et chèvre. *Paris : Editions Med'Com*, pages 193-210.
- DESCÔTEAUX, L., PICARD-HAGEN, N., DUROCHER, J., BUCZINSKI, S., COLLOTON, J., CHASTANT-MAILLARD, S., CURRAN, S., 2009b. Guide pratique d'échographie pour la reproduction des ruminants. Chap. 7 : Développement morphologique du fœtus bovin, sexage échographique, anomalies et bien-être fœtal. *Paris : Editions Med'Com*, pages 102-128.
- DESROCHERS, L., BORDELEAU, F., REINHART-KING, C., CERIONE, R., ANTONYAK, M., 2016. Microvesicles provide a mechanism for intercellular communication by embryonic stem cells during embryo implantation. *Nature Communications*, Vol. 7, n°11958.
- DUBEY, J.P., 2009. Toxoplasmosis in sheep — The last 20 years. *Veterinary Parasitology*, Vol. 163, pages 1–14.
- DWYER, C.M., 2003. Behavioral development in the neonatal lamb: effect of maternal and birth-related factors. *Theriogenology* Vol. 59, pages 1027-1050.
- DWYER, C. M., BÜNGER, L., 2012. Factors affecting dystocia and offspring vigour in different sheep genotypes. *Preventive Veterinary Medicine*, Vol. 103(4), pages 257–264.
- EL FADILI, M., 2013, Evaluation en station de la mortalité néonatale des agneaux de races locales marocaines. *Livestock Research for Rural Development*, Vol. 25 (8).

FABER, J.J., ANDERSON, D.F., 2002. Absorption of amniotic fluid by amniochorion in sheep. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 282(3), pages H850–H854.

FRIEND, M.A., BHANYGOPAN, M.S., MCGRATH, S.R., EDWARDS, J.H., HANCOCK, S., LOUDON, K., MILLER, D., MCGILCHRIST, P., REFSHAUGE, G., ROBERTSON, S.M., THOMPSON, A.N., MASTERS, D.G., 2020. Do calcium and magnesium deficiencies in reproducing ewes contribute to high lamb mortality ? *Animal Production Science*, Vol. 60(6), pages 733-751.

GAMA, L.T., DICKERSON, G.E., YOUNG, L.D., LEYMASTER, K.A., 1991. Effects of breed, heterosis, age of dam, litter size, and birth weight on lamb mortality. *Journal of Animal Science*, Vol. 69, pages 2727-2743.

GARDNER, D.S., BUTTERY, P.J., DANIEL, Z., SYMONDS, M.E, 2007. Factors affecting birth weight in sheep: maternal environment. *Reproduction*, Vol. 133(1), pages 297–307.

GAUTIER, J.M., CORBIERE, F., 2011. La mortalité des agneaux : état des connaissances. *Rencontre autour des Recherches sur les Ruminants*, Vol. 18, pages 265-262.

GIADINIS N.D., PAPAIOANNOU, N.G. TSAOUSI, P., KOUTSOUMPAS, A., FYTIANOU, A., KARATZIAS, H., 2012. Vertebral absence in a lamb with vitamin A deficiency. *Pakistan Veterinary Journal*, Vol. 32(2), pages 295-297.

GILLET, V., 2019. Utilisation des exosomes circulants pour la détection précoce des changements épigénétiques du placenta et du cerveau fœtal reflétés par le profil miARN. *Thèse de doctorat de l'Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada.*

GOSWAMI, D., TANETTA, D.S., MAGEE, L.A., FUCHISAWA, A., REDMAN, C.W.G., SARGENT, I.L., VON DADELSZEN, P., 2006. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset pre-eclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction. *Placenta*, Vol. 27(1), pages 56–61.

GROMMERS F.J., ELVING, L., VAN ELDIK, P., 1985. Parturition difficulties in sheep. *Animal Reproduction Science*, Vol. 9, pages 163-171.

GROSS, S. J., POLLAK, E.J., ANDERSON, J.G., TORELL, D.T., 1978. Incidence and Importance of Subclinical Mastitis in Sheep. *Journal of Animal Science*, Vol. 46(1), pages 1–8.

GYORGY, B., SZABO, T.G., PASZTOI, M., PAL, Z., MISJA, P., ARADI, B., LASZLO, V., PALLINGER, E., PAP, E., KITTEL, A., NAGY, G., FALUS, A., BUZAS, E.I., 2011. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cellular and Molecular Life Science*, Vol. 68, pages 2667–2688.

HANZEN, C., 2015. Les pathologies de la gestation chez les ruminants. *Document pédagogique, Université de Liège. Disponible sur : http://www.therioruminant.ulg.ac.be/notes/200809/R17_Pathologies_gestation_2009_PWP.pdf*

- HATCHER, S., ATKINS, K.D., SAFARI, E., 2009. Phenotypic aspects of lamb survival in Australian Merino sheep. *Journal of Animal Science*. Vol. 87, pages 2781–2790.
- HERDER, V., WOHLSEIN, P., PETERS, M., HANSMANN, F., BAUMGÄRTNER, W., 2012. Salient lesions in domestic ruminants infected with the emerging so-called Schmallerberg virus in Germany. *Veterinary Pathology*, Vol. 49(4), pages 588–591.
- HIGHT, G.K., JURY, K.E., 1970. Hill country sheep production. *New Zealand Journal of Agricultural Research*, Vol. 13(4), pages 735–752.
- HOLMOY, I.H., WAAGE, S., GRÖHN, Y.T., 2014. Ewe characteristics associated with neonatal loss in Norwegian sheep. *Preventive Veterinary Medicine Volume 114, Issues 3–4*, pages 267-275.
- HOLST, P.J., KILLEEN, I.D., CULLIS, B.R., 1986. Nutrition of the pregnant ewe and its effect on gestation length, lamb birth weight and lamb survival. *Australian Journal of Agricultural Research*, Vol. 37(6), pages 647-655.
- HORTON, B.J., CORKREY, R., HINCH, G.N., 2018. Estimation of risk factors associated with difficult birth in ewes. *Animal Production Science*, Vol. 58(6), pages 1125-1132.
- HUFFMAN, E.M., KIRK J.H., PAPPAIOANOU M., 1985. Factors associated with neonatal lamb mortality *Theriogenology*, Vol. 24 No. 2 163.
- HYATT, M. A., GARDNER, D. S., SEBERT, S., WILSON, V., DAVIDSON, N., NIGMATULLINA, Y., CHAN, L.L.Y., BUDGE, H., SYNDMONDS, M. E., 2011. Suboptimal maternal nutrition, during early fetal liver development, promotes lipid accumulation in the liver of obese offspring. *Reproduction*, Vol. 141(1), pages 119–126.
- HYATT, M. A., BUTT, E. A., BUDGE, H., STEPHENSON, T., SYMONDS, M. E., 2008. Effects of maternal cold exposure and nutrient restriction on the ghrelin receptor, the GH–IGF axis, and metabolic regulation in the postnatal ovine liver. *Reproduction*, Vol. 135(5), pages 723–732.
- INSTITUT DE L'ELEVAGE, 2012. Mortalité des agneaux : ressenti des éleveurs et modalités de conduite et de gestion sanitaire des troupeaux. *Réseaux d'élevage pour le conseil et la prospective, collection Théma*.
- JACOBSON, C., BRUCE, M., KENYON, P.R., LOCKWOOD, A., MILLER, D., REFSHAUGE, G., MASTERS, D.G., 2020. A review of dystocia in sheep. *Small Ruminant Research*, Vol. 192 (106209).
- JIN, J., MENON, R., 2017. Placental exosomes: A proxy to understand pregnancy complications. *American Journal of Reproductive Immunology*, Vol. 79(5), e12788, pages 1-10.
- JOHNSTON, W.S., MACLACHLAN, G.K., MURRAY, I.S., 1980. A survey of sheep losses and their causes on commercial farms in the north of Scotland. *The Veterinary Record*, Vol. 106(11), pages 238-240.
- JONES, C.T., ROBINSON, R.O., 1975. Plasma catecholamines in foetal and adult sheep. *The Journal of Physiology*, Vol. 248(1), pages 15–33.

KAULFUSS, K.H., UHLICH, K., GILLE, U., 1998. Ultrasonographic examination of the placentoma development in pregnant sheep. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, Vol. 105(4) pages 162-167.

KELAY, A., ASSEFA, A., 2017. Causes, control and prevention methods of pregnancy toxemia in ewe : a review. *Journal of Life Science and Biomedicine*, Vol. 8(4), pages 69-76.

KHANAL, P., NIELSEN, M. O. (2017). Impacts of prenatal nutrition on animal production and performance: a focus on growth and metabolic and endocrine function in sheep. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, Vol. 8(1), e75.

KITTERMAN, J.A., LIGGINS, G.C., CAMPOS, G.A., CLEMENTS, J.A., FORSTER, C.S., LEE, C.H., CREASY, R.K., 1982. Prepartum maturation of the lung in fetal sheep: relation to cortisol. *Journal of Applied Physiology : Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, Vol. 51, pages 384-390.

KIRK, J.H., HUFFMAN, E.M., ANDERSON, B.C., 1980. Mastitis and udder abnormalities as related to neonatal lamb mortality in shed-lambing ewes. *Journal of Animal Science*, Vol. 50(4), pages 610-616.

KNIGHT, M., REDMAN, C.W.G., LINTON, E.A., SARGENT, I.L., 1998. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol. 105(6), pages 632-640.

KONGSTED, A.H., TYGESEN, M.P., HUSTED, S.V., OLIVER, M.H., TOLVER, A., CHRISTENSEN, V.G., NIELSEN, J.H., NIELSEN, M.O., 2013. Programming of glucose-insulin homeostasis : long-term consequences of prenatal versus early postnatal nutrition insults. Evidence from a sheep model. *Acta Physiologica*, Vol. 210(1), pages 84-98.

KURIAN, N.K., MODI, D., 2019. Extracellular vesicle mediated embryo-endometrial cross talk during implantation and in pregnancy. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 36, pages 189-198.

LAPRAS, M., DESCHANNEL, J.P., DELATOUR, P., GASTELLU, P., LOMBARD, M., 1973. Accidents tératologiques chez le mouton apres administration de parabendazole. *Bulletin de la Société des Sciences Vétérinaires et de Médecine Comparée de Lyon*, Vol. 75, pages 53-60.

LAVEN, R., PETERS, A., 2001. Gross Morphometry of the Bovine Placentome during Gestation. *Reproduction in Domestic Animals*, Vol. 36(6), pages 289-296.

LECRIVAIN, E., JANEAU, G., 1988. Mortalité néonatale d'agneaux nés en plein air sans aide de l'éleveur. *INRA Productions Animales*, Vol. 1 (5), pages 331-338.

LEPELTIER, G., 2010. Enquête sur la mortalité des agneaux en élevage ovin allaitant de la région Limousin : incidence des pertes et facteurs zootechniques. *Thèse de Doctorat vétérinaire, Université de Nantes*.

LIEVAART-PETERSON, K., LUTTIKHOLT, S., PEPPERKAMP, K., VAN DEN BROM, R., VELLEMA, P., 2015. Schmallenberg disease in sheep or goats : Past, present and future. *Veterinary Microbiology*, Vol. 181(1-2), pages 147-153.

- MAKHDOOMI, D.M., TUFANI, N.A., 2010. Infectious and non infectious diseases as cause of mortality in sheep. *Egyptian Journal of Sheeps & Goats*, Vol.5 (1), pages 349-356.
- MALIK, R.C., SINGH, R.N., ACHARYA, R.M., DUTTA, O.P., 1980. Factors affecting lamb survival in crossbred sheep. *Tropical Animal Health and Production*, Vol. 12(4), pages 217–223.
- MANDAL, A., PRASAD, H., KUMAR, A., ROY, R., SHARMA, N., 2007. Factors associated with lamb mortalities in Muzaffarnagari sheep. *Small Ruminant Research*, Vol. 71(1-3), pages 273–279.
- MARTAL, J., DIJANE, J., DUBOIS, M.P., 1977. Immunofluorescent localization of ovine placental lactogen. *Cell and Tissue Research*, Vol. 184, pages 427-433.
- MELLOR, D.J., MITCHELL, B., MATHESON, I.C., 1977. Reductions in lamb weight caused by pre-mating carunclectomy and mid-pregnancy placental ablation. *Journal of Comparative Pathology*, Vol. 87(4), pages 629–633.
- MELLOR, D.J., MURRAY, L., 1981. Effects of placental weight and maternal nutrition on the growth rate of individual fetuses in single and twin bearing ewes during late pregnancy. *Research in Veterinary Science*, Vol. 30, pages 198-204.
- MINCHEVA-NILSSON, L., BARANOV, V., 2010. The role of placental exosomes in reproduction. *American Journal of Reproductive Immunology*, Vol. 63, pages 520–533.
- MOSS, I.R., SCARPELLI, E.M., 1979. Generation and regulation of breathing in utero : foetal CO₂ response test. *Journal of applied Physiology*, Vol. 47, pages 527-531.
- MUKASA-MUGERWA, E., LAHLOU-KASSI, A., ANINDO, D., REGE, J. E. ., TEMBELY, S., TIBBO, M., BAKER, R., 2000. Between and within breed variation in lamb survival and the risk factors associated with major causes of mortality in indigenous Horro and Menz sheep in Ethiopia. *Small Ruminant Research*, Vol. 37(1-2), pages 1–12.
- NASH, M.L., HUNGERFORD, L.L., NASH, T.G., ZINN, G.M., 1996. Risk factors for perinatal and postnatal mortality in lambs. *Veterinary Record*, Vol. 139(3), pages 64–67.
- NATORP, J.C., 2008. Pratique et intérêt de l'échographie en production ovine. *Recueil des Journées Nationales 2008, Nantes, 28-30 mai 2008, SNGTV, Paris*, pages 583–586.
- NAVARRO, M., CRISTOFOL, C., CARRETERO, A., ARBOIX, M., RUBERTE, J., 1998. Anthelmintic induced congenital malformations in sheep embryos using netobimin. *Veterinary Record*, Vol. 142(4), pages 86–90.
- NIELSEN, M., KONGSTED, A., THYGESEN, M., STRATHE, A., CADDY, S., QUISTORFF, B., JORGENSEN, W., CHRISTENSEN, V.G., HUSTED, S., CHWALIBOG, A., SEJRSEN, K., PURUP, S., SVALASTOGA, E., MCEVOY, F.J., JOHNSEN, L., 2013. Late gestation undernutrition can predispose for visceral adiposity by altering fat distribution patterns and increasing the preference for a high-fat diet in early postnatal life. *British Journal of Nutrition*, Vol. 109(11), pages 2098-2110.

- NIETFELD, J.C., 2001. Chlamydial Infections in Small Ruminants. *Veterinary Clinics of North America : Food Animal Practice*, Vol. 17(2), pages 301–314.
- NETTLETON, P.F., GILRAY, J.A., RUSSO, P., DLISSI, E., 1998. Border disease of sheep and goats. *Veterinary Research*, Vol. 29 (3-4), pages 327-340.
- NOWAK, R., POINDRON, P., 2006. From birth to colostrum : early steps leading to lamb survival. *Reproduction Nutrition Development*, Vol. 46(4), pages 431–446.
- OLVER, R.R., 1982. Beta-adrenergic agonists, labour and adaptation of the lungs at birth. *Developmental Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 4(S1), pages 144–149.
- O’CONNOR, C.E., JAY, N.P., NICOL, A.M., BEATSON, P.R., 1985. Ewe maternal behaviour score and lamb survival. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*, Vol. 45, pages 159-162.
- PARDON, P., SANCHIS, R., MARLY, J., LANTIER, F., PEPIN, M., POPOFF, M., 1988. Salmonellose ovine due à *Salmonella abortusovis*. *Annales de Recherches Vétérinaires, INRA Editions*, Vol. 19 (4), pages 221-235.
- PEIRÓ, J.R., BORGES, A.S., YANAKA, R., KOIVISTO, M.B., MENDES, L.C.N., FEITOSA, F.L.F., ABUJAMRA, J.O., RODRIGUES, C.A., 2007. Hydrallantois in an ewe (case report). *ARS VETERINARIA, Jaboticabal, SP*, Vol. 23, n°2, pages 116-119.
- PEPIN, M., 2014. Les anomalies congénitales d’origine infectieuse chez les ruminants. *Le Point Vétérinaire*, Vol. 342, pages 62-67.
- PILLAY, P., MOODLEY, K., MOODLEY, J., MACKRAJ, I., 2017. Placenta-derived exosomes: potential biomarkers of preeclampsia. *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 12, pages 8009–8023.
- POINDRON, P., LE NEINDRE, P., 1980. Endocrine and Sensory Regulation of Maternal Behavior in the Ewe. *Advances in the Study of Behavior*, Vol. 11, pages 75–119.
- PONCELET, J.L., 2008. L'ataxie enzootique ou "Sway back" (carence en cuivre). *SNGTV, fiche n°73. Disponible sur : <http://ovine.sngtv.pagesperso-orange.fr/Sway%20back.pdf>, consulté le 16/09/2021.*
- QU, P., SUZHU, Q., LIU, R., QIN, H., WANG, W., QIAO, F., GE, H., LIU, J., ZHANG, Y., CUI, W., WANG, Y., SHEN, W., 2017. Effects of embryo-derived exosomes on the development of bovine cloned embryos. *PLOS ONE*, Vol. 12(3) : e0174535.
- RANILLA M.J., SULON J., CARRO M.D., MANTECON A.R., BECKERS J.F., 1994. Plasmatic profiles of pregnancy-associated glycoprotein and progesterone levels during gestation in Churra and Merino sheep. *Theriogenology*, Vol. 42, pages 537-545.
- RANILLA, M. J., SULON, J., MANTECON, A. R., BECKERS, J. F., CARRO, M. D., 1997. Plasma pregnancy-associated glycoprotein and progesterone concentrations in pregnant Assaf ewes carrying single and twin lambs. *Small Ruminant Research*, Vol. 24(2), pages 125–131.

- RAVELLI, G.P., STEIN, Z.A., SUSSER, M.W., 1976. Obesity in Young Men after Famine Exposure in Utero and Early Infancy. *New England Journal of Medicine*, Vol. 295(7), pages 349–353.
- RAVELLI, A., VAN DE MEULEN, J., MICHELS, R., OSMOND, C., BARKER, D., HALES, C., BLEKER, O., 1998. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *The Lancet*, Vol. 351(9097), pages 173–177.
- REEF, V.B., VAALA, W.E., WORTH, L.T., SERTICH, P.L., SPENCER, P.A., 1996. Ultrasonographic assessment of fetal well-being during late gestation: development of an equine biophysical profile. *Equine veterinary Journal*, Vol. 28(3), pages 200–208.
- REYNOLDS, L.P., BOROWICZ, P.P., CATON, J.S., VONNAHME, K.A., LUTHER, J.S., BUCHANAN, D.S., HAFEZ, S.S., GRAZUL-BILSKA A.T., REDMER, D.A., 2009. Uteroplacental vascular development and placental function: an update. *International Journal of Developmental Biology*, N°54, pages 355–365.
- ROBINSON, J.J., MCDONALD, I., FRASER, C., CROFTS, R.M.J., 1977. Studies on reproduction in prolific ewes. 1. Growth of products of conception. *Journal of Agricultural Science*, Vol. 88, pages 539–552.
- ROSEBOOM, T.J., VAN DER MEULEN, J.H.P., RAVELLI, A.C.J., VAN MONTFRANS, G.A., OSMOND, C., BARKER, D.J.P., BLEKER, O.P., 1999. Blood pressure in adults after prenatal exposure to famine. *Journal of Hypertension*, Vol. 17(3), pages 325–330.
- ROOK, J.S., 2000. Pregnancy Toxemia of Ewes, Does, and Beef Cows. *Veterinary Clinics of North America : Food Animal Practice*, Vol. 16(2), pages 293–317.
- RUCKEBUSCH, Y., 1982. Homéostasie fœtale et autonomie néonatale. *Physiologie et pathologie périnatale chez les animaux de ferme, XIV^e journées du grenier de Theix, 15-17 décembre 1982, Inra-Theix, Clermont-Ferrand, France*, pages 95–114.
- RUCKEBUSCH, Y., GAUJOUX, M., EGHBALI, B., 1977. Sleep cycles and kinesis in the foetal lamb. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 42, pages 119–125.
- RUIZ, R., OREGUI, L.M., HERRERO, M., 2000. Comparison of models for describing the lactation curve of latxa sheep and an analysis of factors affecting milk yield. *Journal of Dairy Science*, Vol. 83, pages 2709–2719.
- SABAPATHA, A., GERCEL-TAYLOR, C., TAYLOR, D.D., 2006. Specific isolation of placenta-derived exosomes from the circulation of pregnant women and their immunoregulatory consequences. *American Journal of Reproduction Immunology*, Vol.56, pages 345–355.
- SALOMON, C., TORRES, M.J., KOBARSHI, M., SCHOLZ-ROMERO, K., SOBREVIA, L., DOBIERZEWSKA, A., ILLANES, S.E., MITCHELL, M.D., RICE, G.E., 2014. A gestational profile of placental exosomes in maternal plasma and their effects on endothelial cell migration. *PLOS ONE*, Vol. 9(6), e98667.

- SALOMON, C., SCHOLZ-ROMERO, K., SARKER, S., SWEENEY, E., KOBAYASHI, M., CORREA, P., LONGO, S., DUNCOMBE, G., MITCHELL, M.D., RICE, G.E., ILLANES, S.E., 2015. Gestational diabetes mellitus is associated with changes in the concentration and bioactivity of placenta-derived exosomes in maternal circulation across gestation. *Diabetes*, Vol. 65(3), pages 598-609.
- SAGOT, L., MEISSONNIER, C., 2009. Effets du poids à la naissance sur le taux de mortalité des agneaux. *Journées nationales GTV, Nantes, 13-14-15 mai 2009*, pages 809-811.
- SAWALHA, R.M., CONINGTON, J., BROTHERSTONE, S., VILLANUEVA, B., 2007. Analyses of lamb survival of Scottish Blackface sheep. *Animal*, Vol. 1, pages 151-157.
- SCALES, G.H., BURTON, R.N., MOSS, R.A., 1986. Lamb mortality, birthweight, and nutrition in late pregnancy. *New Zealand Journal of Agricultural Research*, Vol. 29(1), pages 75-82.
- SENGER, P.L., 2005. Chapter 14 - Placentation, the endocrinology of gestation and parturition. In : *Pathways to pregnancy and parturition, Second revised edition, Current Conceptions Inc, Redmond*, pages 305-324.
- SLEE, J., SPRINGBETT, A., 1986. Early postnatal behaviour in lambs of ten breeds. *Applied Animal Behaviour Science*, Vol. 15(3), pages 229-240.
- SMITH, G.M., 1977. Factors affecting birth weight, dystocia and preweaning survival in sheep. *Journal of Animal Science*, Vol. 44(5), pages 745-753.
- SMITH, G.M., 1977. Factors Affecting Birth Weight, Dystocia and Preweaning Survival in Sheep. *Journal of Animal Science*, Vol. 44(5), pages 745-753.
- SOUTHEY, B.R., RODRIGUEZ-ZAS, S.L., LEYMASTER, K.A., 2001. Survival analysis of lamb mortality in a terminal sire composite population. *Journal of Animal Science*, Vol. 79(9), pages 2298-2306.
- SPEIJERS, M.H.M., CARSON, A.F., DAWSON, L.E.R., IRWIN, D., GORDON, A.W., 2010. Effects of sire breed on ewe dystocia, lamb survival and weaned lamb output in hill sheep systems. *Animal*, Vol. 4(3), pages 486-496.
- STEINHEIM, G., EIKJE, L.S., KLEMETESDAL, G., ADNOY, T., 2008. Effect of birth weight, gender and litter characteristics on summer mortality in lambs of Norwegian breeds. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section A - Animal Science*, Vol. 58(1), pages 45-50.
- TANNETTA, D.S., DRAGOVIC, R.A., GARDINER, C., REDMAN, C.W., SARGENT, I.L., 2013. Characterisation of Syncytiotrophoblast Vesicles in Normal Pregnancy and Pre-Eclampsia : Expression of Flt-1 and Endoglin. *PLOS ONE*, Vol. 8(2), e56754.
- TANNETTA, D., MASLIUKAITE, I., VATISH, M., REDMAN, C., SARGENT, I., 2016. Update of syncytiotrophoblast derived extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*, Vol. 119, pages 98-106.
- TARRADE, A., CHAVATTE-PALMER, P., GUILLOMOT, M., CAMOUS, S., EVAÏN-BRION, D., 2014. Chapitre 20 - Le placenta. In : *La reproduction humaine et animale, Editions Quae, Paris*, pages 367-394.

- TAYLOR, D.D., AKYOL, S., GERCEL-TAYLOR, C., 2006. Pregnancy-Associated Exosomes and Their Modulation of T Cell Signaling. *Journal of Immunology*, Vol. 176(3), pages 1534–1542.
- THOMPSON, G., BASSETT, J., SAMSON, D., SLEE, J., 1982. The effects of cold exposure of pregnant sheep on foetal plasma nutrients, hormones and birth weight. *British Journal of Nutrition*, Vol. 48(1), pages 59-64.
- TURKSON, P. K., SUALISU, M., 2005. Risk Factors for Lamb Mortality in Sahelian Sheep on a Breeding Station in Ghana. *Tropical Animal Health and Production*, Vol. 37(1), pages 49–64.
- VAN DEN BROM, R., VAN ENGELN, E., ROEST, H.I.J., VAN DER HOEK, W., VELLEMA, P., 2015. Coxiella burnetii infections in sheep or goats : an opinionated review. *Veterinary Microbiology*, Vol. 181(1-2), pages 119–129.
- WASHBURN, K.E., STREETER, R.N., 2004. Congenital defects of the ruminant nervous system. *Veterinary Clinics of North America : Food Animal Practice*, Vol. 20(2), pages 413–434.
- WEAVER, L.F., BOILEAU, M.J., GILLIAM, L.L., TAYLOR, J.D., 2021. Characterization of short- and long-term morbidity and mortality of goat kids born to does with pregnancy toxemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Vol. 35(2), pages 1155–1163.
- WERNIKE, K., HOFFMAN, B., BREARD, E., BOTNER, A., PONSART, C., ZIENTARA, S., LOHSE, L., POZZI, N., VIAROUGE, C., SARRADIN, P., LEROUX-BARC, C., RIOU, M., LALOY, E., BREITHAUPT, A., BEER, M., 2013. Schmallenberg virus experimental infection of sheep. *Veterinary Microbiology*, Vol. 166(3-4), pages 461–466.
- YEH, J.Y., GA, Y.J., 2021. Seroepidemiology of Aino Virus in Farmed and Free-Ranging Cervids in the Republic of Korea. *Frontiers in Veterinary Science*, Vol. 8, e702978.
- ZHU, M.J., FORD, S.P., MEANS, W.J., HESS, B.W., NATHANIELSZ, P.W., DU, M., 2006. Maternal nutrient restriction affects properties of skeletal muscle in offspring. *Journal of Physiology*, Vol. 575, pages 241–250

NOM : CLUZEL

PRENOM : Noémy

TITRE : Programmation maternelle : impact du déroulement de la gestation sur la mortalité néonatale dans l'espèce ovine.

RESUMÉ :

Ce travail bibliographique aborde dans un premier temps les causes et facteurs à l'origine de la mortalité néonatale dans l'espèce ovine, un sujet jugé préoccupant par les éleveurs en raison des pertes économiques importantes associées. Malgré les difficultés à comparer les données entre études du fait de l'absence d'harmonisation des protocoles et d'une définition stricte de la mortalité néonatale, certains éléments sont maintenant admis et permettent une meilleure prévention. Des causes infectieuses ont été identifiées, mais une part majoritaire de la mortalité néonatale est attribuable à des causes non infectieuses (comme l'agnelage dystocique ou le syndrome inanition-hypothermie).

Le concept de programmation fœtale a récemment été étudié en espèce ovine et a permis de démontrer que certains aléas subis par la brebis en gestation pouvaient se répercuter sur l'agneau à sa naissance mais aussi plus tardivement. Ainsi, l'étude du bien-être fœto-placentaire pourrait constituer un bon moyen d'évaluer la santé globale de la gestation et d'adapter les conditions dans lesquelles sont placées les brebis gestantes afin d'anticiper ces phénomènes de programmation. Si certaines techniques échographiques permettent de contrôler le bon développement du fœtus, elles restent peu standardisées chez les ovins et ne donnent peu d'informations sur le déroulement de la gestation en cours.

D'autres techniques sont en pleine exploration, notamment dans le domaine des vésicules extracellulaires. Ces dernières ont déjà fait leur preuve en médecine humaine où elles permettent de détecter des affections gestationnelles telles que le diabète gestationnel ou l'éclampsie. Les vésicules extracellulaires semblent être le reflet moléculaire de la gestation en cours et pourraient donc être un outil précieux dans le monitoring de la santé placentaire, dans un objectif de prévention de la mortalité néonatale.

MOTS CLÉS : Programmation fœtale ; Agneau; Placenta ; Prédiction ; Poids de naissance

TITLE: Maternal programming : consequences of gestation proceeding on neonatal mortality in sheep.

ABSTRACT:

This bibliographic work's first objective is to describe causes and factors leading to neonatal mortality in sheep, which is a worrying subject for sheep breeders as it represents significant economic loss. Despite difficulties to compare data between studies because of the lack of harmonization in protocols and the absence of a strict definition for neonatal mortality, some elements are known and give indications for some prevention. Infectious causes have been identified, but most of neonatal mortality is due to non infectious causes (such as dystocias or inanition-hypothermia syndrome).

Fœtal programming concept has been recently studied in sheep and it has been demonstrated that conditions endured by the pregnant sheep had consequences on its lamb at birth but also in the following years. Thus, studying fœto-placental health could help in the monitoring of gestation and anticipate programming phenomena. Echographic techniques can, for example, help to control fœtal development but they are still not standardized in sheep and don't give much information on gestation.

Other techniques are being explored, particularly in the field of extracellular vesicles that are already studied in human medicine and can help detect pregnancy illnesses such as gestational diabetes or pre-eclampsia.

Extracellular vesicles seem to be molecular reflection of the gestation and could be a precious tool in the monitoring of placental health in order to prevent neonatal mortality.

KEY WORDS : Fœtal programming ; Lamb ; Placenta ; Prediction ; Birth weight