



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 4179

To cite this version :

YERVANT, Marie. *Carence en vitamine A chez les bovins : étude bibliographique et clinique* . Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Toulouse 3, 2009, 175 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

CARENCE EN VITAMINE A CHEZ LES BOVINS : *ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET CLINIQUE*

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2009
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Marie, Brigitte YERVANT
09 Avril 1980 à Charenton le Pont

Directeur de thèse : M. le Docteur Gilles FOUCRAS

JURY

PRESIDENT :
M. SALVAYRE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. FOUCRAS
M. ENJALBERT

Maître de conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires : M. G. VAN HAVERBEKE
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUEIFI	
M. C. PAVAUX	M. EECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D. GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^o CLASSE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2^o CLASSE

Mme **BÉNARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistique, Modélisation*
M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

INGENIEUR DE RECHERCHE

- M. **TAMZALI Youssef**, *Responsable Clinique Equine*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine ophtalmologie*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **BERGONNIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **DOSSIN Olivier**, (DISPONIBILITE) *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du Bétail*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*
- Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
- M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES

CONTRACTUEL

- Mlle **BUCK-ROUCH**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie du bétail*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*
- M. **SEGUELA Jérôme**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- M. **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- M. **GIN Thomas**, *Production et pathologie porcine*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*
- Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

A Monsieur le Professeur SALVAYRE,

Professeur des universités

Praticien Hospitalier

Biochimie

Qui nous a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse,
Hommages respectueux.

A NOTRE JURY

A Monsieur le Docteur Gilles FOUCRAS,

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie des ruminants

Qui nous a proposé ce sujet, nous a soutenu et conseillé tout au long de ce travail
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect.

A Monsieur le Professeur Francis ENJALBERT

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Alimentation

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.
Sincères remerciements.

A Maman,

Pour ta confiance, ton dévouement, ton amour, tes beureks,
Je t'aime.

A Papa,

Sans toi je ne serais certainement pas arrivée à faire le quart de ce que j'ai pu faire,
Merci pour ton aide à chaque moment,
Je t'aime.

A mes frères, Charles, Jean-Christophe et Jean-Jacques,

On ne choisit pas sa famille mais qu'est-ce qu'on est bien tous ensemble...
Vous me manquez.

A toute ma famille,

Hayrig, Grand-Maman et Bon Papa, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines,
J'espère qu'ils seront fiers de moi, où qu'ils soient.

A Caro,

On ne compte plus les années de joies et de bonheurs partagées,
Mais aussi pour tous les autres moments difficiles merci pour ton soutien.

A Claire,

Mon p'ti chou à la crème, merci pour ton amitié,
Que la vie te sourie au quotidien.

A Nono et Fab,

La distance n'effacera jamais des années de complicité dans mon cœur,
Avancer à vos côtés a été une très belle aventure.

A Choute et toute sa famille,

Grâce à votre accueil et votre chaleur, et l'amour de votre famille,
Le Cantal est un peu devenu chez moi.
« Ebé les fonds !... »

A Nico,

Mon frère de cœur, mon ami, mon confident, merci d'être là si souvent pour m'écouter. Pourvu que tous les jeudis (et tous les autres) soirs ne s'arrêtent jamais.

A Hugues,

Toujours présent sans jamais se faire remarquer. Mais quand comprendras-tu que tu occupes une très grande place dans nos cœurs. Tas pas quelque chose qui te gratte dans le dos ? Merci

A Aude,

Merci pour ta positive attitude face à l'adversité. Si seulement ça pouvait se partager, je t'en prendrais bien un petit peu... Surtout ne perds pas ta joie de vivre, c'est un vrai rayon de soleil au quotidien.

Au Docteur Monet,

Désormais, si tu fais des cauchemars, ce ne sera plus ma faute !

Il y aurait tant à dire tant en remerciements q'en critiques, il n'y a pas, à ma connaissance, de terme qui puisse concilier des sentiments si opposés !

A u Docteur Pouchot,

Je sais bien que l'herbe n'est pas plus verte ailleurs, pourquoi crois-tu que je sois revenue...

Au Docteur Delarbre,

Merci pour ton soutien dans les moments parfois si difficiles que peuvent être les lendemains de match du Stade Toulousain !

Merci à tous les trois pour votre formation et votre patience mise à rude épreuve au quotidien...

A Pottok,

Mon Chouchou, ma Patate, ma plus longue histoire. Tu me manques !

A Dayane,

Tu es complètement dingue mais de très bonne compagnie...

Aux Salers...

A ceux que j'aime sans les avoir cités...

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	7
TABLE DES MATIERES.....	10
TABLE DES FIGURES.....	14
TABLE DES TABLEAUX.....	15
TABLE DES ANNEXES.....	15
INTRODUCTION.....	16
Première partie : Etude biochimique de la vitamine A	19
I. BIOCHIMIE STRUCTURALE	21
1.1 Structure chimique	21
1.1.1 Les vitamines A.....	21
1.1.2 Les carotènes et les caroténoïdes	23
1.1.2.1 Les carotènes	24
1.1.2.2 Les caroténoïdes	25
1.2 Propriétés physico-chimiques	26
1.2.1 Présentation	26
1.2.2 Solubilité	26
1.2.3 Stabilité.....	26
1.2.4 Constantes physico-chimiques	27
1.2.5 Détection et dosage	28
1.2.5.1 Dosage par spectrophotométrie indirecte	28
1.2.5.2 Dosage par spectrophotométrie directe	29
1.2.5.3 Dosage par fluorométrie.....	29
1.2.5.4 Mesure de l'absorption en lumière Ultra Violette.....	30
1.2.5.5 Autres techniques	30
1.3 Unités	30
II. BIOCHIMIE METABOLIQUE	31
2.1 Sources de vitamine A.....	31
2.1.1 Sources végétales	31
2.1.1.1 L'espèce botanique.....	31
2.1.1.2 Le stade de végétation	33
2.1.1.3 Technique de récolte	33
2.1.1.3.1 Fourrages secs	33
2.1.1.3.2 Déshydratation artificielle	33
2.1.1.3.3 Ensilage	34
2.1.1.4 Stockage et conditions de conservation	34
2.1.1.4.1 Fourrages secs	34
2.1.1.4.2 Fourrages déshydratés artificiellement.....	34
2.1.1.4.3 Ensilages.....	34
2.1.2 Sources animales.....	35
2.2 Apports	36
2.2.1 Apports sous forme de vitamine A.....	36
2.2.2 Apports sous forme de carotènes	37
2.3 Absorption.....	38
2.3.1 Absorption des carotènes et caroténoïdes	38
2.3.1.1 Passage dans la muqueuse intestinale et conversion en rétinol.....	38
2.3.1.2 Efficacité	38
2.3.1.3 Facteurs de variation de l'absorption des caroténoïdes.....	39
2.3.2 Absorption du rétinol et de ses esters.....	40
2.3.2.1 Mécanisme	40
2.3.2.2 Facteurs de variation de l'absorption du rétinol.....	42

2.3.3	Absorption des autres formes.....	42
2.4	Stockage du rétinol.....	43
2.4.1	Stockage hépatique.....	43
2.4.1.1	Détermination du stockage.....	43
2.4.1.2	Mécanisme cellulaire.....	44
2.4.1.3	Mobilisation des réserves.....	47
2.4.2	Stockage dans d'autres organes.....	48
2.5	Transport du rétinol.....	49
2.5.1	La Retinol Binding Protein (RBP).....	49
2.5.1.1	Structure.....	49
2.5.1.2	Propriétés de la pré-albumine.....	50
2.5.1.3	Synthèse de la RBP.....	51
2.5.1.3.1	Localisation.....	51
2.5.1.3.2	Facteurs de variation.....	53
2.5.1.4	Devenir de la RBP.....	53
2.5.2	Contrôle du transport plasmatique de la vitamine A.....	53
2.6	Mode d'action sur les tissus périphériques.....	54
2.6.1	Mécanisme cellulaire.....	54
2.6.2	Les transporteurs intracellulaires et leur répartition.....	57
2.6.2.1	La « Cellular RBP » ou CRBP.....	57
2.6.2.2	La « Cellular Retinoic Acid Binding Protein » ou CRABP.....	57
2.6.2.3	Répartition dans l'organisme.....	57
2.7	Transformation et excrétion.....	57
2.7.1	Glycuroconjugaisons.....	57
2.7.2	Excrétion.....	58
III.	BIOCHIMIE FONCTIONNELLE.....	60
3.1	Vitamine A et vision.....	60
3.2	Vitamine A et protection des épithéliums.....	62
3.2.1	Intervention dans les membranes de la peau et des muqueuses.....	62
3.2.2	Intérêt en oncologie.....	62
3.3	Vitamine A et immunité.....	63
3.3.1	Données expérimentales.....	63
3.3.1.1	Effet d'une carence - Intérêt d'une complémentation.....	63
3.3.1.2	Effets sur les taux vitaminiques.....	64
3.3.1.3	Rôle dans le stress.....	64
3.3.2	Les mécanismes d'intervention.....	65
3.3.2.1	Protection des épithéliums.....	65
3.3.2.2	Augmentation de la synthèse des anticorps.....	65
3.3.2.3	Action sur la stabilité des membranes cellulaires.....	66
3.3.2.4	Action sur les corticostéroïdes.....	66
3.4	Vitamine A, croissance et développement.....	69
3.5	Vitamine A et phénomènes de détoxification.....	70
3.6	Vitamine A et reproduction.....	71
3.6.1	Vitamine A et synthèse des stéroïdes.....	71
3.6.1.1	Biosynthèse des hormones stéroïdes.....	72
3.6.1.1.1	Les réactions.....	72
3.6.1.1.2	Localisation.....	73
3.6.1.2	Intervention de la vitamine A.....	74
3.6.1.2.1	Connaissances initiales.....	74
3.6.1.2.2	Données plus récentes.....	75
3.6.2	Vitamine A et organes sexuels.....	76
3.6.2.1	Rôle dans le développement morphologique et tissulaire.....	76
3.6.2.1.1	Chez le mâle.....	76

3.6.2.1.2	Chez la femelle.....	77
3.6.2.2	Activité de la vitamine A sur la fertilité.....	77
3.6.3	Vitamine A et gestation.....	78
3.6.3.1	Fécondation et nidation.....	79
3.6.3.2	Anomalies de développement du fœtus et du nouveau-né.....	79
3.6.3.2.1	Transfert placentaire des vitamines.....	79
3.6.3.2.2	Développement embryonnaire.....	79
3.6.3.2.3	Pathogénie.....	80
3.6.3.3	Troubles du post-partum.....	81
3.6.3.3.1	Vitalité du nouveau-né.....	81
3.6.3.3.2	Prévention des troubles génitaux de la parturiente.....	81
	Deuxième partie : La vitamine A chez les bovins ; Etude à partir d'un cas clinique et conséquences sur la conduite à tenir pour prévenir cette carence	83
I.	BESOINS ET UTILISATION DE LA VITAMINE A CHEZ LES BOVINS	85
1.1	Notion de besoins et apports recommandés.....	85
1.2	Besoins et taux de complémentation par espèce.....	87
1.2.1	Besoins totaux en vitamine A.....	87
1.2.2	Taux habituels de complémentation.....	88
1.3	Efficacité vitaminique – Couverture des besoins.....	89
1.3.1	Efficacité des différentes substances vitaminiques A.....	89
1.3.2	Couverture des besoins.....	89
1.4	Facteurs influençant l'utilisation de la vitamine A chez les ruminants.....	90
1.4.1	Digestibilité du carotène.....	92
1.4.2	Utilisation du carotène.....	92
1.4.2.1	A partir des fourrages secs et des pâturages.....	92
1.4.2.2	A partir de l'ensilage.....	92
1.4.2.3	Influence des nitrates et nitrites.....	93
1.4.3	Effet des régimes riches en énergie.....	93
1.4.4	Effet d'un déficit énergétique.....	94
II.	ANALYSE DE LA CARENCE EN VITAMINE A CHEZ LES BOVINS A PARTIR D'UN CAS CLINIQUE	94
2.1	Analyse descriptive.....	94
2.1.1	Commémoratifs.....	94
2.1.2	Anamnèse.....	95
2.1.2.1	Description de l'exploitation.....	95
2.1.2.1.1	Troupeau.....	95
2.1.2.1.2	Bâtiments et fonciers.....	96
2.1.2.1.3	Plan sanitaire d'élevage.....	96
2.1.3	Description des troubles sanitaires.....	96
2.1.4	Examen clinique.....	97
2.1.4.1	Examen clinique initial.....	97
2.1.4.1	Evolution.....	99
2.1.5	Diagnostic différentiel.....	99
2.1.5.1	La forme convulsive d'hypovitaminose A est à différencier de :.....	99
2.1.5.2	La forme oculaire de l'hypovitaminose A est à différencier de :.....	101
2.1.6	Examens complémentaires.....	101
2.1.6.1	Prélèvements réalisés.....	101
2.1.6.2	Résultats des analyses.....	102
2.1.6.2.1	Génisse n°0551.....	102
2.1.6.2.2	Veau n° 0550.....	105
2.1.7	Visite d'exploitation.....	107
2.1.7.1	Facteurs de risque identifiés lors de la visite.....	107
2.1.7.1.1	Démographie, renouvellement et introductions.....	107

2.1.7.1.2	Alimentation.....	108
2.1.7.1.3	UTA et responsabilités	109
2.1.7.2	Examens complémentaires	109
2.1.7.2.1	Veaux envoyés pour diagnostic approfondi à l'E.N.V.T	109
2.1.7.2.2	Sérologies	109
2.1.7.2.3	Biochimie	110
2.1.7.3	Bilan diagnostique.....	110
2.1.7.3.1	Troubles respiratoires	110
2.1.7.3.2	Troubles nerveux, de croissance et oculaires	111
2.1.7.4	Propositions de conduite à tenir : traitement individuel et collectif.....	112
2.1.7.4.1	Traiter et prévenir la carence.....	112
2.1.7.4.2	Limitier les troubles d'origine infectieuse.....	112
2.1.8	Pronostic.....	114
III.	EFFETS D'UNE CARENCE CHEZ LES BOVINS	115
3.1	Etiologie	115
3.2	Epidémiologie	116
3.2.1	Carence en vitamine A primaire.....	116
3.2.1.1	Carence au pâturage	116
3.2.1.2	Les carences maternelles.....	117
3.2.1.3	Adéquation de la complémentation.....	118
3.2.1.4	Les jeunes bovins en lots.....	118
3.2.2	Carence en vitamine A secondaire	120
3.3	Observations cliniques	121
3.3.1	Cécité nocturne.....	121
3.3.2	Xérophtalmie	121
3.3.3	Changements dermatologiques	122
3.3.4	Croissance et GMQ	122
3.3.5	Efficacité des fonctions de la reproduction	122
3.3.6	Système nerveux	123
3.3.6.1	Paralyse	123
3.3.6.2	Convulsions.....	124
3.3.6.3	Cécité.....	124
3.3.7	Malformations congénitales	129
3.3.8	Autres observations	129
3.4	Examens de laboratoire	130
3.4.1	Valeurs usuelles de vitamine A plasmatique.....	130
3.4.2	Valeurs usuelles de rétinol plasmatique	131
3.4.3	Valeurs usuelles de carotène plasmatique	131
3.4.4	Valeurs usuelles de vitamine A hépatique	131
3.4.5	Valeurs usuelles de pression de liquide cébrospinal	133
3.5	Lésions	133
3.6	Pathogénie	134
3.6.1	Vision nocturne	135
3.6.2	Pression du liquide cébrospinal.....	135
3.6.3	La croissance osseuse.....	136
3.6.4	Les tissus épithéliaux	137
3.6.5	Développement embryonnaire	138
3.6.6	Mécanismes immunitaires.....	138
3.7	Traitement	139
3.7.1	Choix des animaux à traiter.....	139
3.7.2	Choix des formes de traitement.....	139
3.7.3	Résultats attendus	140
3.7.4	Hypervitaminose A	140

3.8	Prévention de la carence.....	141
3.8.1	Recommandations diététiques.....	141
3.8.2	Mode et rythme de complémentation.....	142
3.8.3	Injections parentérales.....	142
3.8.4	Administration par voie orale.....	143
	Conclusion.....	145
	Références Bibliographiques.....	165

Table des illustrations

Figures

Figure 1: Etapes essentielles de l'absorption des triglycérides à longue chaîne	41
Figure 2: Absorption du rétinol	43
Figure 3: Stockage hépatique du rétinol.....	45
Figure 4: Schéma résumé du métabolisme hépatique du rétinol (R) et des esters de rétinol (RE)	46
Figure 5: Représentation du complexe de transport plasmatique du rétinol	51
Figure 6: Métabolisme de la vitamine A et de la RBP dans l'hépatocyte	52
Figure 7: Reconnaissance cellulaire du rétinol	55
Figure 8: Oxydations successives du rétinol en acide rétinoïque et action de cet acide grâce à ses récepteurs nucléaires au niveau des noyaux cellulaires sur différents gènes.	56
Figure 9 : Métabolisme de la vitamine A	59
Figure 10: Métabolisme du rétinol pendant le cycle visuel	61
Figure 11: Mécanisme d'action de la vitamine A sur l'immunité.....	67
Figure 12: Action des vitamines et oligoéléments sur le système immunitaire et la phagocytose	68
Figure 13: Biosynthèse des hormones stéroïdes	73
Figure 14: Diagramme du <i>tapetum lucidum</i>	125
Figure 15: Photographie de fundus oculaire normal	127
Figure 16: Photographie de fundus du disque optique et de fundus péri papillaire d'un taurillon (d'après 15).	127
Figure 17: Photographie de fundus de disque optique d'un taurillon	128
Figure 18: Photographie de fundus d'un disque optique d'un taurillon.....	128
Figure 19: Photographie de fundus d'un disque optique d'un taurillon.....	129

Tableaux

Tableau I : Isomères du rétinol et activité biologique.....	22
Tableau II: Constantes physicochimiques du rétinol et ses dérivés	27
Tableau III: Sources de carotènes	32
Tableau IV: Sources de vitamine A d'origine animale.....	35
Tableau V : Principales localisations extra hépatiques de rétinol chez le chien	48
Tableau VI: Présentation des hormones stéroïdes.....	72
Tableau VII : Besoins totaux en vitamine A des différentes espèces animales	87
Tableau VIII: Taux habituels de complémentation en vitamine A	88
Tableau IX: Examen clinique initial du veau hospitalisé.....	98
Tableau X: Caractéristiques des animaux.	108
Tableau XI: Liste des aliments et ration quotidienne.....	108
Tableau XII: Analyses réalisées au laboratoire de biochimie générale et nutritionnelle de l'hôpital Purpan à Toulouse.	132
Tableau XIII: Quantité quotidienne de vitamine A à apporter	141

Annexes

Annexe 1 : Description de la technique de dosage par HPLC.	151
Annexe 2 : Résultats de l'analyse biochimique sanguine du bovin 0551.....	152
Annexe 3 : Résultats de la première analyse de biochimie veau n°0550.....	152
Annexe 4 : Résultats de l'examen hématologique veau n° 0550.....	153
Annexe 5 : Tableau de composition des concentrés distribués.....	154
Annexe 6 : Contraintes calculées	155
Annexe 7: Sérologies (Elisa) viroses respiratoire, ENVV, le 06/02/04.	155
Annexe 8: Biochimie, le 03/02/04.....	156
Annexe 9 : Compte-rendu de l'autopsie et examens complémentaires du bovin 9920, autopsie E.N.V.T.	157
Annexe 10 : Compte-rendu de l'autopsie et examens complémentaires du bovin 0551, autopsie E.N.V.T.	158
Annexe 11 : Compte-rendu de l'autopsie et examens complémentaires du bovin 0550, autopsie E.N.V.T.	159
Annexe 12 : Photographie de la tête du veau hospitalisé (n° 0550), F. SCHELCHER, E.N.V.T.	160
Annexe 13 : Photographie du profil gauche du veau n°0550, F. SCHELCHER, E.N.V.T. ..	160
Annexe 14 : Photographie de l'œil droit du veau n°0550, F. SCHELCHER, E.N.V.T.....	161
Annexe 15 : Photographie du jarret gauche de la génisse n°0551 F. SCHELCHER, E.N.V.T.	161
Annexe 16: Produits vétérinaires contenant de la vitamine A (DMV 2007)	162

Introduction

Il y a plus d'un siècle, Franz BOLL mit en évidence chez la grenouille l'intervention d'une molécule photosensible, à localisation rétinienne, et qui intervenait dans le mécanisme de la vision. Son constituant principal, la vitamine A ou rétinal, fut isolé peu après la première guerre mondiale.

Le développement des techniques biochimiques telles que la spectrophotométrie a permis de réaliser des études monographiques, en déterminant la structure, le devenir dans l'organisme et le mode d'action de la vitamine A, et de ses précurseurs, sur les organes cibles.

Parallèlement, des observations cliniques et des études expérimentales ont pu mettre à jour le rôle de ce facteur vitaminiq ue dans plusieurs pathologies chez de nombreuses espèces. Ces données soulignent l'importance de la qualité nutritionnelle des aliments proposés aux animaux.

Des apports insuffisants sont en effet susceptibles d'être à l'origine de troubles de la reproduction et d'une diminution de la résistance aux infections, notamment chez les Ruminants.

Nous étudierons donc tout d'abord les propriétés biochimiques de la vitamine A et de ses précurseurs, puis nous envisagerons les troubles cliniques observés chez les Bovins lors de carence de façon générale et au travers d'un cas clinique qui a été étudié à la clinique bovine de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse en 2004.

Première partie : Etude biochimique de la
vitamine A

I. **BIOCHIMIE STRUCTURALE**

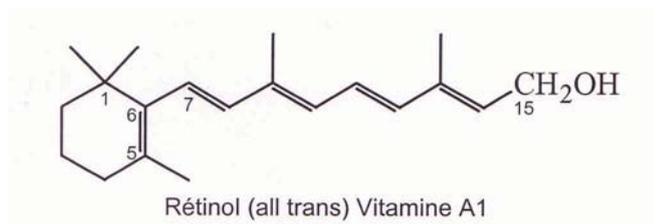
1.1 **Structure chimique**

Dans les organismes vivants, la vitamine A possède des rôles multiples. En particulier, elle joue le rôle de facteur de croissance ; elle a également des propriétés anti-infectieuses et anti-xéropthalmiques.

Elle a été isolée pour la première fois par KARRER à partir de l'huile de foie de morue, et sa formule chimique fut déterminée par MOORE et SHOPE (40).

1.1.1 **Les vitamines A**

La vitamine A, chef de file des substances à activité vitaminique A est encore appelé vitamine A₁, rétinol ou axérophtol. C'est une molécule contenant 20 atomes de carbone répartis en un noyau β -ionone, sur lequel est greffée une longue chaîne aliphatique comprenant 11 atomes de carbone, 4 doubles liaisons, et une fonction alcool à son extrémité. Sa formule est la suivante :



Seuls deux de ces isomères possèdent une importance réelle car ils possèdent une activité biologique élevée :

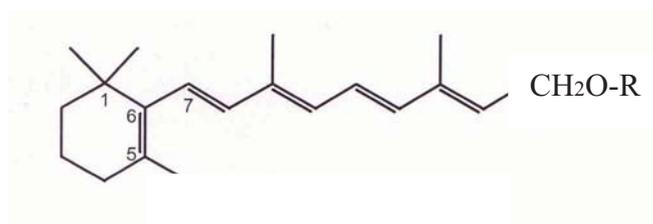
- le rétinol all-trans, d'activité biologique internationale fixée à 100 %.
- Le rétinol 13-cis, d'activité biologique égale à 75 %.

Les isomères connus du rétinol ainsi que leur activité respective sont présentés dans le tableau I.

Tableau I : Isomères du rétinol et activité biologique (19)

ISOMERE	ACTIVITE
Rétinol all-trans	100 %
Rétinol 13-cis	75 %
Rétinol 9-cis	21 %
Rétinol 9-13 di-cis	24 %
Rétinol 11-cis	15 %
Rétinol 11-13	15 %

On trouve le rétinol à l'état naturel essentiellement sous la forme d'esters de palmitate et d'acétate :



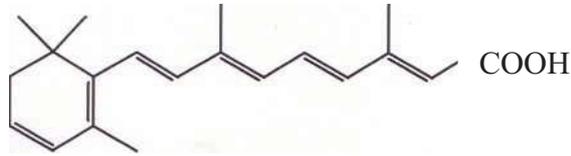
R = ester:

. Palmitate: $\text{CO}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3$

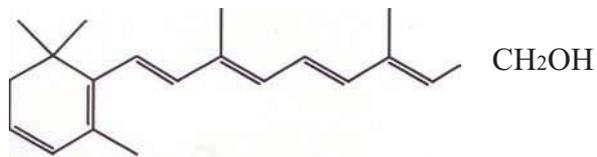
. Acétate : $\text{CO}-\text{CH}_3$

On le trouve aussi sous la forme :

- d'acide rétinoïque, qui est une forme physiologiquement active sur les épithéliums,



- de 3-déhydrorétinol, ou vitamine A₂ qui est 30 à 40 % moins active que la vitamine A₁. On l'extrait des tissus gras des poissons d'eau douce (65).



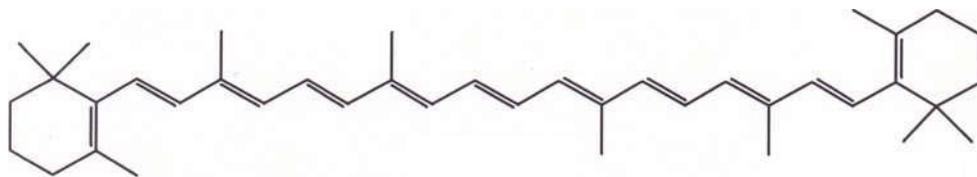
1.1.2 Les carotènes et les caroténoïdes

Chez les végétaux, la vitamine A ne se trouve que sous la forme de précurseurs : les provitamines A, encore appelés caroténoïdes, dont on connaît environ 80 molécules différentes. Celles-ci ont été extraites pour la première fois de la carotte (*Daucus Carota*), d'où leur nom.

1.1.2.1 Les carotènes

Il existe 3 isomères du carotène, qui peuvent être séparés par chromatographie : α , β , γ .

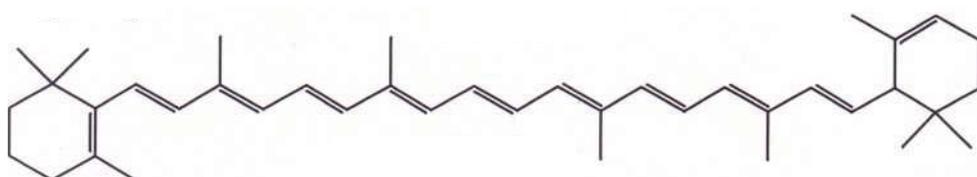
Ils sont constitués d'une chaîne aliphatique comprenant 22 atomes de carbone regroupés sous la forme de 4 groupes isoprène C_5H_8 . Aux deux extrémités de cette chaîne se trouve un noyau α , β ou γ -ionone.



β -carotène

Le β -carotène est la molécule la plus répandue. Sa structure chimique, symétrique, est susceptible de se scinder en deux molécules de rétinol sous l'action des caroténases ; c'est le plus actif des carotènes.

L' α -carotène a pour sa part une formule dissymétrique : il comprend 4 groupements isoprène, un noyau α -ionone et un noyau β -ionone :



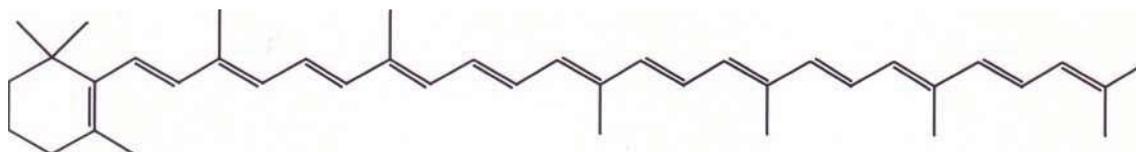
β -ionone

α -carotène

α -ionone

N'étant pas symétrique, il possède contrairement au β -carotène un pouvoir rotatoire, et ne donne par scission qu'une seule molécule de vitamine A.

Le γ -carotène n'est cyclisé qu'à une seule extrémité, et possède une double liaison supplémentaire par rapport aux isomères α et β .



γ -carotène

Il ne donne qu'une molécule de vitamine A, et il est optiquement inactif (pas de pouvoir rotatoire sur la lumière polarisée) puisqu'il possède un plan de symétrie (65).

1.1.2.2 Les caroténoïdes

Ce sont des pigments végétaux liposolubles et colorés, dont la structure se rapproche des dérivés polymérisés de l'isoprène. Leur structure est entièrement linéaire, ou linéaire au milieu de la molécule et cyclisée à l'extrémité et contient des doubles liaisons conjuguées.

Ces dérivés peuvent être séparés par chromatographie après extraction dans des solvants organiques. Les principaux caroténoïdes sont la crypto-xanthine, la xanthophylle, l'astaxanthine. Ils possèdent certaines propriétés de la vitamine A, en particulier sur la vision (65).

1.2 Propriétés physico-chimiques

1.2.1 Présentation

Les vitamines A et leurs précurseurs se présentent sous différentes formes :

- La vitamine A : cristaux prismatiques jaunes pâles, ou solution huileuse claire suivant l'état
- l'ester acétique : cristaux jaunes pâles
- la vitamine A₂ : huile jaune foncée
- l'ester palmitique : huile jaune, ou masse cristalline suivant l'état
- le β -carotène : cristaux rouges foncés ou violets noirs (61)

1.2.2 Solubilité

Les vitamines A₁, A₂, les esters acétiques et palmitiques du rétinol et le β -carotène sont insolubles dans l'eau, mais solubles dans les solvants organiques tels que l'éther, le chloroforme, l'alcool et l'acétone. Ils sont également solubles dans les lipides.

1.2.3 Stabilité

Le rétinol, du fait de la présence de doubles liaisons au sein de sa structure, est très sensible à l'oxydation et à l'action de la lumière. Cette oxydation conduit à la formation de dérivés biologiquement inactifs.

Le rétinol est légèrement instable en milieu acide ; en présence d'oxygène, il est détruit par des températures de 120 à 135 °C.

Le rancissement des graisses ; qui accélère sa destruction, débute à température ambiante en présence d'oxygène.

Le β -carotène se décompose à l'air avec dégagement d'ionone, qui est à l'origine d'une odeur de violette.

Ceci explique l'appauvrissement en vitamine A des fourrages et des aliments non protégés soumis à ces deux facteurs. Pour la pratique, cela justifie l'utilisation d'éléments tels que :

- des anti-oxydants ; en particulier le tocophérol ou vitamine E, dont la présence ralentit les phénomènes de dégradation des deux molécules
- d'emballages opaques et sous vide (72)

1.2.4 Constantes physico-chimiques

Point de fusion, maximum d'absorption en lumière ultraviolette et poids moléculaire du rétinol et de ses précurseurs sont rassemblés dans le tableau II (62).

Tableau II: Constantes physicochimiques du rétinol et ses dérivés (d'après 63, 65)

MOLECULE	POINT DE FUSION	MAXIMUM D'ABSORPTION	POIDS MOLECULAIRE (g/mol)
RETINOL	Acétate : 57-60°C	328 nm	Acétate : 328,5
	Palmitate : 28-29°C		Rétinol : 286 Palmitate : 524,9
VITAMINE A ₂	94-95°C	341 nm	284
β -CAROTENE	182-184°C	497 et 466 nm	536

1.2.5 Détection et dosage

1.2.5.1 Dosage par spectrophotométrie indirecte (Méthode de CARR-PRICE)

C'est la méthode la plus largement utilisée dans les laboratoires. C'est une technique colorimétrique utilisant une réaction entre des composés acides et une structure polyénique aboutissant à la formation de composés colorés.

Cette technique comporte plusieurs phases successives (40) :

+ Saponification de l'échantillon à analyser par la potasse alcoolique en présence d'hydroquinone, d'huile d'arachide ou d'olive, et de sulfure de sodium qui stabilise la vitamine A. Cette opération se fait sous très forte agitation. L'huile limite la dégradation de la vitamine contenue dans l'échantillon.

+ Extraction à plusieurs reprises de l'insaponifiable à l'éther de pétrole.

+ Purification de la vitamine A-alcool par chromatographie sur alumine.

+ Dosage au photomètre.

Toutes ces opérations doivent être effectuées à l'abri de la lumière. On utilise dans cette technique le réactif de CARR-PRICE ainsi obtenu, après chauffage jusqu'à dissolution complète, à partir d'un mélange de 22 g de tri-chlorure d'antimoine pur (composé chromogène) et de 100 ml de chloroforme.

La réaction donne une coloration bleue et la concentration en vitamine A dans l'échantillon est donnée par la formule suivante :

$$T \times 10/2 \times 100/P = \text{UI de vitamine A} / 100 \text{ g d'échantillon}$$

Avec : T = correspondance de la lecture en UI (donnée par le tableau d'étalonnage).

P = poids de l'échantillon en g.

Cette méthode est utilisée pour déterminer les teneurs en vitamine A de prélèvements de foie, de rein, ou de lait.

1.2.5.2 Dosage par spectrophotométrie directe (Méthode utilisant la formation d'anhydrovitamine A)

+ Réaction de DUDOWSKI et BONDI.

Elle permet le dosage de la vitamine A par transformation de celle-ci en anhydrovitamine A après adjonction d'acide para-toluène sulfonique dans une solution de benzène.

+ Méthode d'ARASHIMA.

La réaction est la même que la précédente, mais dans ce cas, le réactif utilisé est l'acide chlorhydrique alcoolique.

L'absorption maximum caractérisant la présence d'anhydrovitamine A se fait à 357, 377 et 399 nm. A 377 nm, il existe une relation linéaire entre l'absorption et la concentration en vitamine A (méthode d'ARASHIMA). La réaction du DUDOWKI et BONDI ne permet pas le dosage des formes estérifiées de la vitamine A (75).

1.2.5.3 Dosage par fluorométrie

Ce sont des méthodes analytiques quantitatives fondées sur les propriétés de fluorescence de la vitamine A, et utilisées autrefois dans la détermination des taux d'esters de rétinol dans les concentrés vitaminiques et dans les huiles de foie de poisson.

Les résultats obtenus selon ces procédés sont souvent faussés par la présence de composés ayant un spectre d'absorption voisin, par les différents solvants employés, ou par l'action des rayonnements UV (63).

1.2.5.4 Mesure de l'absorption en lumière Ultra Violette

La chromatographie liquide à forte pression (high-pressure liquid chromatography) (HPLC) permet de doser le rétinol plasmatique. Cette technique possède une grande spécificité car la détection en lumière ultra violette à 328 nm est très sensible. Il suffit de 100 µL de sérum pour déterminer une concentration de 500 µL de rétinol par litre (2, 39).

La méthode est décrite dans l'annexe 1.

Cette méthode est rapide, moins de 12 minutes, et nécessite peu de manipulation. L'ajout d'une solution stabilisatrice permet de purifier l'échantillon. Cela est indispensable pour obtenir un résultat interprétable et limiter au maximum les pertes en rétinol par évaporation ou dilution.

Ce procédé chromatographique est donc une méthode de choix pour doser le rétinol sanguin.

1.2.5.5 Autres techniques

+ Le rétinol donne une coloration violette avec le dichlorohydrine de glycérol.

+ Méthodes biologiques : Historiquement, il était possible d'utiliser pour le dosage du rétinol et des carotènes des tests biologiques en utilisant les propriétés de facteurs de croissance, ou des tests d'axérophtalmie, chez le rat (75).

1.3 Unités

L'unité internationale (UI) de vitamine A correspond à l'activité de 0,344 µg d'acétate de rétinol cristallisé de pureté maximale.

L'unité de la Pharmacopée est la même que l'unité internationale. Cette UI correspond également à l'activité de 0,55 µg de palmitate de rétinol ou de 0,3 µg de rétinol.

1 g de rétinol équivaut donc à 3,33 millions d'UI.

Il peut être également intéressant d'exprimer l'activité en équivalent de rétinol qui représente :

- 1 µg de rétinol
- 3,33 UI
- 6 µg ou 10 UI de β-carotène
- 12 µg d'autre caroténoïde.

II. BIOCHIMIE METABOLIQUE

2.1 Sources de vitamine A

2.1.1 Sources végétales

Tous les végétaux contiennent de la vitamine A sous la forme de précurseurs : carotènes et caroténoïdes, dont les taux sont variables en fonction des facteurs suivants (7, 52, 62) :

- l'espèce botanique
- le stade de végétation
- la technique de récolte
- le stockage et les conditions de conservation

2.1.1.1 L'espèce botanique

Les taux vitaminiques moyens de différents aliments d'origine végétale figurent dans le tableau III. On peut constater que les légumineuses fourragères sont généralement plus riches en carotènes que les graminées.

Tableau III: Sources de carotènes (d'après 7)

ALIMENT	TENEUR EN β-CAROTENE		
	(en $\mu\text{g} / \text{kg}$)		
FRUITS FRAIS			
Melon			342
Abricot			279
Pêche jaune			88
Orange			6
Mûres			10
LEGUMES			
			1 200
Carotte fraîche			942
Epinard frais			832
Persil			250 - 850
Chou, laitue, cresson			2
PLANTES FOURRAGERES			
Avoine déshydratée			14 000
Luzerne déshydratée			2 000
artificiellement			
Maïs (grain)			40
Herbe de pâturage jeune			7 500
	VERT	ENSILAGE	FOIN
Herbe de pré	5 500	2 500 – 3 000	1 000 – 10 000
Herbe : trèfle / luzerne	8 000	—	500 – 2 000
Herbe : maïs	1 500	1 000 – 1 500	

2.1.1.2 *Le stade de végétation*

Les feuilles sont plus riches que les tiges. Au cours de la floraison, il existe une diminution marquée de la teneur en carotène.

La teneur maximale en carotènes des plantes fourragères est atteinte un peu avant la floraison. Outre le stade végétatif, elle varie en fonction de la saison car elle est plus élevée en juin qu'en septembre, et devient très faible en novembre.

2.1.1.3 *Technique de récolte*

2.1.1.3.1 Fourrages secs

C'est la technique de récolte la plus ancienne qui consiste à laisser sécher l'herbe sur le sol après la coupe.

Cette destruction a d'abord lieu par voie enzymatique dans l'herbe fraîchement coupée et se poursuit ensuite par voie photochimique dans l'herbe exposée aux rayons du soleil.

L'action conjuguée du soleil et de l'oxygène de l'air provoque une dégradation de presque de 50 % des carotènes en 48 heures et de 80 % en 4 jours. Les pertes peuvent être réduites de 10 à 20 % par un séchage en grange ou sur des râteliers (7).

2.1.1.3.2 Déshydratation artificielle

L'utilisation d'un courant d'air chaud entraîne une déshydratation, avec une moindre perte des carotènes, dans les bouchons de luzerne par exemple. Cependant, l'intensité du chauffage et la durée d'application doivent répondre à des normes précises afin d'éviter une dégradation par la chaleur.

2.1.1.3.3 Ensilage

Ce procédé très largement utilisé est celui qui allie le mieux une bonne conservation du fourrage à une préservation du taux de carotènes : les plantes ensilées sont protégées des effets de la lumière et de l'oxygène de l'air. Les fermentations n'ont pas d'action sur la quantité de carotène.

2.1.1.4 *Stockage et conditions de conservation*

2.1.1.4.1 Fourrages secs

La diminution progressive de la quantité de carotène a lieu dans le foin au cours du stockage. Pour une température moyenne de 7 °C, la perte est de l'ordre de 3 % par mois ; pour une température entre 7 et 19 °C, elle peut être de 6,75 % par mois. On estime qu'après 5 à 6 mois de stockage, le carotène a totalement disparu dans les fourrages secs.

2.1.1.4.2 Fourrages déshydratés artificiellement

Les pertes vitaminiques sont surtout fonction du degré d'humidité pendant le stockage et sont généralement assez faibles, surtout lors de l'ajout d'anti-oxydants pour les préserver.

2.1.1.4.3 Ensilages

La conservation des carotènes est bonne dans les ensilages, quelle que soit leur qualité. On estime que 90 % des pertes ont lieu pendant les 8 premiers jours qui suivent la récolte.

2.1.2 Sources animales.

Les aliments les plus riches en vitamine A figurent dans le tableau IV.

Tableau IV: Sources de vitamine A d'origine animale (d'après 52, 62)

ALIMENT	VITAMINE A (en UI / kg)	β -CAROTENE (en μ g / kg)
Huile de foie de morue	850 000	
Œufs crus (jaune)	10 – 1 400 (2000 – 14 000)	0 – 1,3
Beurre	10 800 – 38 500	0 – 7,9
Fromage (Camembert)	10 200	
Lait pasteurisé de vache	1 000 – 3 000	
Lait de ferme	2 000 – 7 000	
Foie de bœuf	29 400 – 71 500	0 – 2,9
Foie de porc	2 85 500	0
Anguille fraîche	20 000	
Sardine	7 100	

Le colostrum est une excellente source de vitamine A, mais la teneur en rétinol décroît au cours des premiers jours de la lactation. Chez la vache, le colostrum contient 10 à 12 fois plus de vitamine A que le lait normal. Selon les auteurs, la teneur varie de 6 000 à 8 000 UI / l pour la vitamine A, et de 2 000 à 4 000 µg / l pour les caroténoïdes.

De même, chez la brebis, des mesures ont été réalisées sur le colostrum dans les jours qui suivent l'agnelage. Une diminution exponentielle de la vitamine A a été mise en évidence ; la concentration passe de 8 000 – 10 000 UI / l le premier jour, à 4 500 – 6000 UI / l le 5^{ème} jour. Après 2 semaines, le taux de vitamine A dans le lait avoisine 1 000 à 1400 UI / l.

En fait, le taux de vitamine A dans le lait est fonction de l'alimentation, de la saison et de la race. En plus de la vitamine A, on trouve des caroténoïdes, notamment le β-carotène, qui occupe une place prépondérante, et représente pratiquement le seul pigment du lait et du beurre (7).

Les œufs et le foie sont très riches en vitamine A, mais ces taux sont variables. Le lait et le beurre constituent d'excellentes sources de rétinol pour l'homme.

2.2 Apports

Les animaux sont totalement incapables de synthétiser de la vitamine A et doivent donc la trouver dans leur alimentation. Les apports alimentaires sont doubles :

- chez les herbivores : exclusivement par les végétaux qui renferment des carotènes = provitamines A
- chez les carnivores et omnivores : par les carotènes et par les tissus animaux, en particulier le foie.

2.2.1 Apports sous forme de vitamine A

Les esters de rétinol sont hydrolysés dans l'intestin grêle par la lipase pancréatique et la cholestérol ester hydrolase ; le rétinol libre pénètre dans les entérocytes, probablement à l'aide d'un transporteur spécifique par diffusion facilitée. Dans les entérocytes, le rétinol est immédiatement fixé par la CRBP (II) (cellular retinol binding protein II) qui a la même affinité pour le rétinol que le rétinol (8).

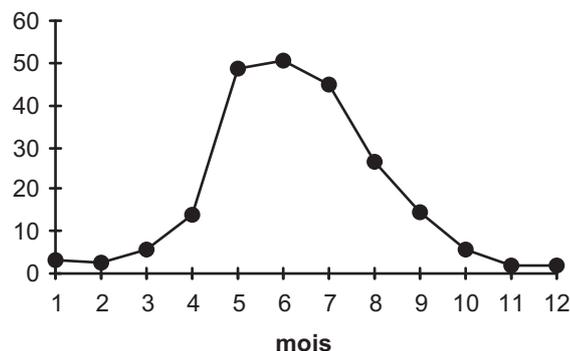
Dans les entérocytes, le rétinol est estérifié par des acides gras en général à longue chaîne (souvent du palmitate) apportés

- par des lécithines principalement, sous l'action de la lécithine-rétinol acyltransférase.
- sous forme d'acyl coenzyme A, sous l'action de la rétinyl acyltransférase. Les esters de rétinol sont alors incorporés dans des chylomicrons et transférés dans la lymphe.

2.2.2 Apports sous forme de carotènes

Les carotènes sont souvent liés à des protéines et ont donc une biodisponibilité assez faible dans les aliments crus. Les carotènes sont abondants dans les végétaux verts mais leurs teneurs varient très fortement en fonction du stade végétatif, de la saison (supérieure en été), du traitement (supérieure dans les ensilages que dans les foins). Cela influe notablement sur la concentration de carotènes dans l'organisme des herbivores, ainsi que dans le lait des vaches ou des brebis (8).

variation de PI- β -carotène chez des vaches laitières au pâturage



Les carotènes pénètrent dans les entérocytes et peuvent avoir deux devenir différents selon les espèces :

- subir une scission oxydative de la chaîne isoprénique dans les entérocytes
- passer directement dans le sang de la veine porte (en particulier chez le chien) ou rejoindre la circulation via des chylomicrons et être ultérieurement clivés dans d'autres organes (foie) ou bien s'accumuler dans les graisses ; ces différences interspécifiques sont largement responsables des différences de couleur de la graisse en fonction de l'espèce (blanche chez le rat et le porc, jaune chez le cheval ou la vache).

2.3 Absorption

Suivant le régime alimentaire, la vitamine A est ingérée par les animaux soit sous forme de précurseurs (caroténoïdes, d'origine végétale), soit sous forme de rétinol ou de ses esters, pour les aliments d'origine animale (74).

2.3.1 Absorption des carotènes et caroténoïdes

2.3.1.1 *Passage dans la muqueuse intestinale et conversion en rétinol*

Pendant très longtemps, l'absorption des carotènes et caroténoïdes était supposée se faire dans le foie (51). Actuellement, il est clair que les provitamines A sont absorbées par la cellule intestinale sans transformation préalable (52, 62).

Cette absorption est facilitée par la constitution de complexes avec des sels biliaires, en particulier l'acide désoxycholique. Cela suppose l'intégrité des fonctions hépatiques pour que ce mécanisme d'absorption soit efficace.

Dans la cellule intestinale, une enzyme, la β -carotène 15-15 dioxgénase, transforme le β -carotène en deux molécules de rétinène, encore appelé rétinol. Cette enzyme est assez peu spécifique et agit également sur les caroténoïdes. Le rétinène est ensuite réduit en rétinol, avant estérification en palmitate, et passage dans la lymphe sous forme de chylomicrons (52).

Une petite quantité de β -carotène non transformé en vitamine A peut passer directement dans la lymphe, puis dans la circulation générale (52). Ce β -carotène est lié à une protéine, mais ne semble pas être stocké, ni transformé.

2.3.1.2 *Efficacité*

Il serait théoriquement possible d'obtenir 1 μ g de vitamine A (3,33 UI) à partir de 1 μ g de β -carotène. En réalité, 2 μ g de β -carotène sont nécessaires, car une molécule sur deux est

perdue (51), d'où l'infériorité du β -carotène sur la vitamine A. Chez les grands animaux, en particulier les ruminants, 1 μg de vitamine A est le plus souvent obtenu à partir de 5 μg au moins de β -carotène (62). Certaines espèces, dont le chat, sont totalement incapables de transformer le carotène (19).

Même dans les conditions optimales d'absorption et de conversion, seuls 50 % du carotène ingéré sont utilisés (52).

Les bovins absorbent préférentiellement les carotènes alors que les volailles absorbent plutôt la xanthophylle. L'homme peut absorber les deux. Par ailleurs, les ovins, les caprins, les porcins et le rat n'absorbent pas les caroténoïdes (73).

2.3.1.3 Facteurs de variation de l'absorption des caroténoïdes

L'absorption est favorisée par différents facteurs qui sont connus depuis longtemps. En 1945, KEMMERER et FRAPS ont montré que l'absorption des caroténoïdes sous forme huileuse était plus efficace :

- les graisses incorporées à l'alimentation favorisent cette absorption si elles sont facilement digestibles et contiennent une solution stable de caroténoïdes ;
- les acides gras mono-insaturés sont mieux absorbés que les poly-insaturés ;
- la présence d'anti-oxydants, tels que l' α -tocophérol, améliore aussi l'absorption ;
- un apport protéique suffisant a le même effet (40).

HICKMAN & Coll. en 1944 ont pu mettre en évidence l'influence des tocophérols, qui agissent par leur rôle anti-oxydant sur la stabilité du carotène dans le tractus digestif. De faibles doses de tocophérol favorisent la formation de vitamine A en limitant l'oxydation complète et la destruction des carotènes. A l'inverse, l'administration expérimentale de doses massives de tocophérol empêche d'emblée le premier stade d'oxydation du carotène en rétinol. Le tocophérol a alors, selon les doses administrées, un rôle inverse. Il en est de même pour l'acide ascorbique et la lauryhydroquinone, qui sont des anti-oxydants naturels.

A l'opposé, l'absorption est diminuée chez les monogastriques dans les cas suivants :

- lors d'une administration parentérale (DEWEL 1941)
- lorsque les caroténoïdes proviennent de plantes ligneuses, riches en cellulose et donc faiblement digestives
- lorsque le régime est pauvre en graisse
- lorsque la graisse est faiblement digestible ou contient une solution instable de caroténoïdes
- lorsqu'il y a des troubles de malabsorption digestive
- lors d'un excès d'oligo-éléments ou d'une carence en protéines (40).

En conclusion, l'absorption des provitamines A est favorisée par des régimes alimentaires équilibrés du point de vue protéique et contenant des matières grasses digestibles en quantité suffisante, ainsi que des tocophérols en faible concentration.

2.3.2 Absorption du rétinol et de ses esters

2.3.2.1 Mécanisme

Après ingestion, le rétinol estérifié est hydrolysé dans la lumière intestinale sous l'action d'une vitamine A-esterhydrolase d'origine pancréatique et d'une hydrolase de la bordure en brosse de l'entérocyte. Ces deux enzymes sont activées par les sels biliaires (52).

Le palmitate de rétinol est la forme estérifiée qui semble être la mieux absorbée dans l'intestin.

Après hydrolyse, le rétinol est incorporé à des micelles formées sous l'influence des sels biliaires. Il est alors absorbé par un mécanisme actif dans la partie supérieure de l'intestin grêle. Dans les cellules de la muqueuse, il est estérifié, principalement en palmitate. Cet ester est ensuite incorporé aux chylomicrons, excrété dans la lymphe, d'où il rejoint la circulation générale par le canal thoracique.

Une faible proportion de rétinol est directement absorbée et rejoint le foie par le système porte (52).

L'absorption du rétinol, ainsi que celle de toutes les vitamines liposolubles est intimement liée à celle des lipides alimentaires. Sa diffusion à travers la bordure en brosse ne dépend pas d'un transporteur transmembranaire particulier, mais de ses propriétés chimiques et de sa surface de contact avec l'entérocyte (52).

Les principales étapes de l'absorption intestinale des lipides sont représentées dans la figure 1. Toute perturbation de l'une des étapes perturbe donc l'absorption du rétinol.

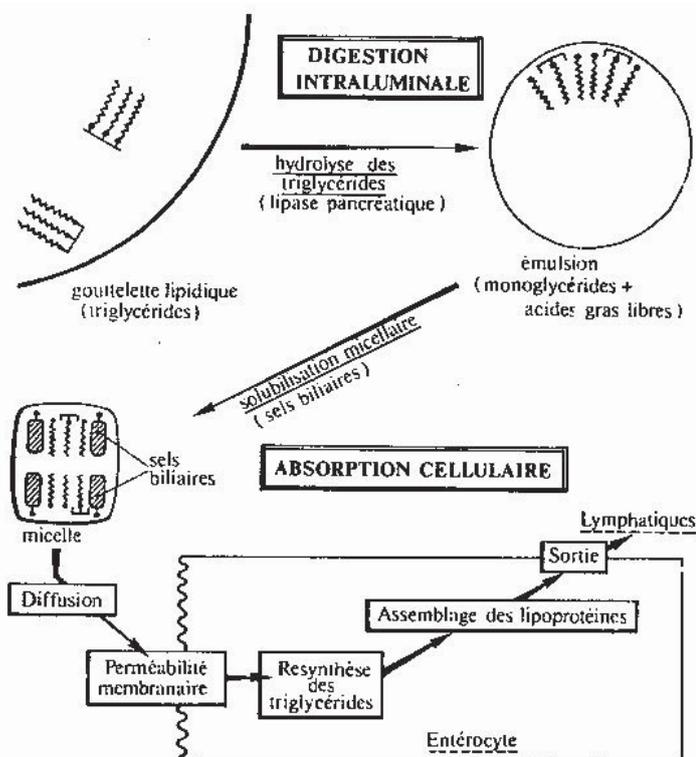


Figure 1: Etapes essentielles de l'absorption des triglycérides à long chaîne (52)

2.3.2.2 Facteurs de variation de l'absorption du rétinol

- La vitamine A en solution huileuse sera mieux absorbée qu'en solution aqueuse ;
- La lécithine, en particulier, grâce à son pouvoir émulsifiant, favorisera l'absorption ;
- Comme pour les provitamines, la présence d'anti-oxydants est favorable à ce mécanisme. MOORE a démontré que la vitamine E protège la vitamine A au cours de son absorption à travers la muqueuse intestinale (51). D'autres anti-oxydants possèdent la même action. En 1954, RITZEL et STEINER ont déterminé que les pigments biliaires, bilirubine et biliverdine, agissent comme anti-oxydants.
- De la même façon que pour les provitamines, le rancissement des graisses a une action destructrice sur la vitamine A au cours de la digestion ; l'acide ascorbique et l'hydroquinone neutralisent ce pouvoir dénaturant (40).

2.3.3 Absorption des autres formes

L'acide rétinoïque et le rétinol sont également absorbés par la muqueuse intestinale. L'acide rétinoïque passe directement dans le sang portal vers le foie, alors que le rétinol est transformé par des enzymes intestinales pour une grande part en rétinol et, dans une plus faible proportion, en acide rétinoïque.

La vitamine A, présente essentiellement sous la forme estérifiée dans le canal thoracique et le sang portal, est alors dirigée vers le foie pour y être stockée, de là, elle pourra être mobilisée et redistribuée à tout l'organisme.

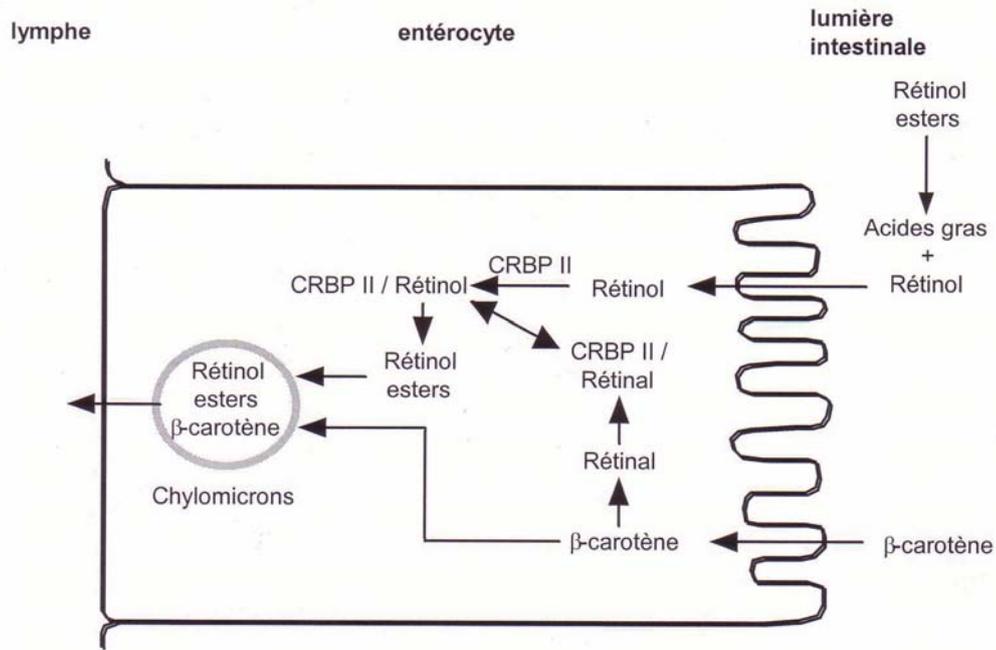


Figure 2: Absorption du rétinol (8)

2.4 Stockage du rétinol

Quelques heures après passage dans la circulation, l'essentiel du rétinol est absorbé par le foie sous sa forme estérifiée.

Le foie contiendrait, selon HART et GUILBERT, 76 à 93 % de la totalité de la vitamine A de l'organisme, le reste se répartissant dans les reins et, en très faible quantité, dans différents autres organes que nous citerons plus loin (40).

2.4.1 Stockage hépatique

2.4.1.1 Détermination du stockage

La vitaminémie est remarquablement constante chez toutes les espèces, malgré les variations liées à l'apport alimentaire.

Le pic plasmatique apparaît quatre heures après absorption. Les taux moyens avoisinent 100 – 200 UI / l ; ils sont de 300 à 500 µg / l chez l'homme. Des valeurs de 100 µg / l ont été rapportées chez l'agneau.

En effet, le foie régule ce taux en absorbant ou en libérant du rétinol selon les besoins. Jusqu'à saturation des capacités de réserve, l'absorption de la vitamine A se traduit par une augmentation du stock hépatique, plutôt que par une élévation de la vitaminémie ; cette dernière n'est donc pas proportionnelle à la réserve hépatique et ne permet pas de l'apprécier (17, 21).

Des variations pré- et post-natales de la quantité de vitamine A dans le foie ont été décrites chez le porc : la réserve hépatique est triplée après la prise de colostrum, et une augmentation significative a lieu chez les jeunes au delà de 6 jours.

Les taux hépatique et sérique de vitamine A ont également été comparés chez des fœtus bovins de 8 - 9 mois, et des veaux nouveau-nés. Cette comparaison a permis de montrer que les réserves de vitamine A sont essentiellement constituées par l'apport colostrale.

Il est rapporté que le stockage n'est possible que si l'apport de vitamine A est trois fois supérieur aux besoins. Ce rapport passe à cinq dans le cas des carotènes (7).

On remarque que les réserves hépatiques sont plus élevées chez la femelle que chez le mâle, alors que l'inverse est observé dans le sang : les hormones sexuelles mâles favorisent la mobilisation de la vitamine A hépatique.

2.4.1.2 Mécanisme cellulaire

La capacité de stockage hépatique est essentielle chez tous les animaux. La forme de réserve est représentée uniquement par la forme estérifiée. L'homme est le seul à pouvoir également accumuler les carotènes et les xanthophylles.

Sur le plan cellulaire, la vitamine A a pu être localisée grâce à la microscopie à fluorescence. Elle est présente sous forme d'esters au sein des cellules du foie : les cellules de Küpfer (macrophages), et surtout les cellules parenchymateuses qui contiennent 90 % des réserves (40, 74).

Dans le foie, le rétinol estérifié se trouve à 90 % dans des globules lipidiques, 10 % restant libres dans le réticulum endoplasmique et le cytosol (25).

La transformation des rétinyl-esters dans le foie est encore mal connue ; MUNNICK & Coll. proposent le mécanisme suivant : dans le foie, le rétinol est libéré sous l'action d'une rétinyl-ester-hydrolase. Il peut alors être :

- soit, directement stocké dans les globules lipidiques des hépatocytes et des adipocytes, sous la forme d'esters après action d'une enzyme synthétase, et lié à un transporteur spécifique cytoplasmique, le Cellular Retinol Binding Protein (CRPB), qui transporte le rétinol vers un site stockage ;
- soit, lié à un transporteur plasmatique spécifique, la plasmatic Retinol Binding Protein ou pRBP (25, 52).

Ce mécanisme est schématisé sur la figure 3.

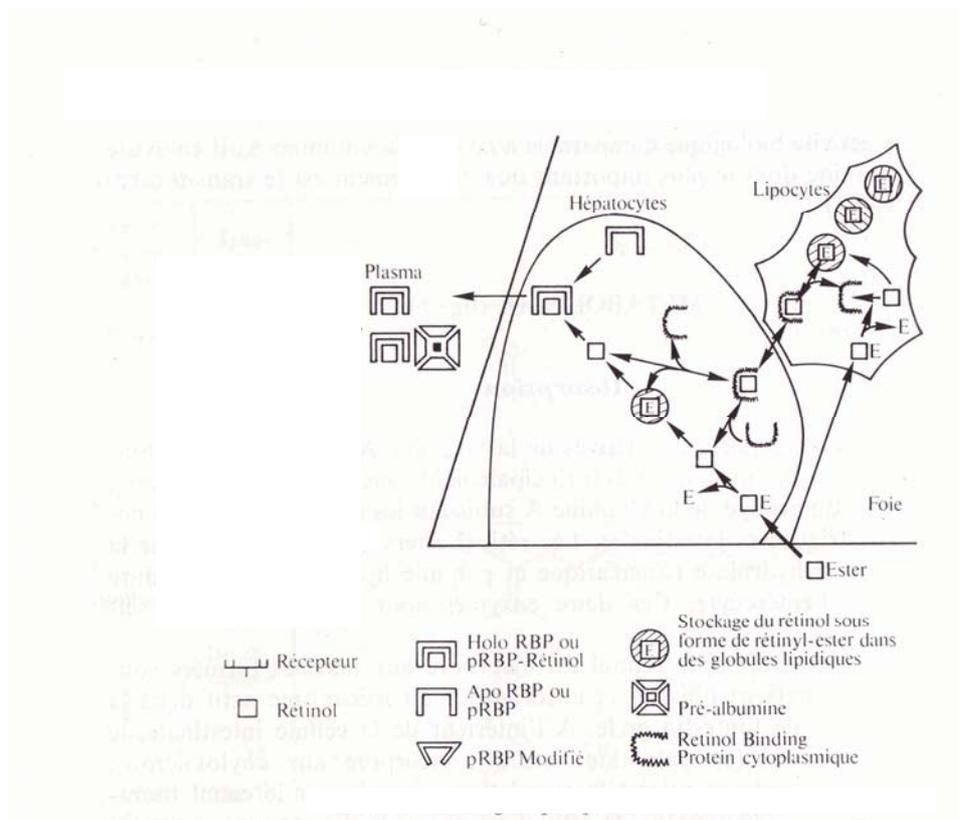


Figure 3: Stockage hépatique du rétinol (d'après 52)

Le stockage du rétinol a lieu dans les cellules de Ito du foie dans des gouttelettes lipidiques contenant essentiellement des esters de rétinol ainsi que des triglycérides (esters de rétinol : 40%; triglycérides : 30% environ) ainsi que des faibles quantités de cholestérol libre ou estérifié, de phospholipides et d'acides gras libres (l'acide rétinoïque et le rétinol ne sont pas stockés). Le mécanisme des échanges de rétinol entre les hépatocytes et les cellules de Ito se fait dans l'espace de Disse et utilise la RBP comme transporteur (figure 4). En fonction des besoins, les cellules de Ito peuvent restituer du rétinol aux hépatocytes ou bien le remettre dans la circulation générale, sous forme soit de complexes avec la RBP, soit peut être de lipoprotéines (en association avec l'apolipoprotéine E qui est synthétisée par les cellules de Ito).

Le transfert du rétinol se fait vers le réticulum et sa fixation a lieu sur la RBP (Retinol binding Protein) synthétisée dans les hépatocytes, ce qui déclenche la sécrétion du complexe RBP-rétinol et sa distribution ultérieure dans l'organisme (Figure 4).

L'oxydation en acide rétinoïque a lieu dans la circulation générale, le rétinol est essentiellement transporté, sous forme d'un complexe triple, par la RBP qui est associée à la transthyrétine (TTR ou préalbumine, PM = 55 kDa, l'une des protéines de transport de la thyroxine). La formation d'un complexe entre la RBP et la TTR évite que la RBP, donc la vitamine A ne soit filtrée par le glomérule rénal et éliminée.

La capture du rétinol par les différentes cellules n'est pas élucidée; elle pourrait mettre en jeu des récepteurs pour la RBP ou pour la transthyrétine. Dans les cellules, le rétinol est fixé par une CRBP et est souvent estérifié par les mêmes enzymes que dans les entérocytes.

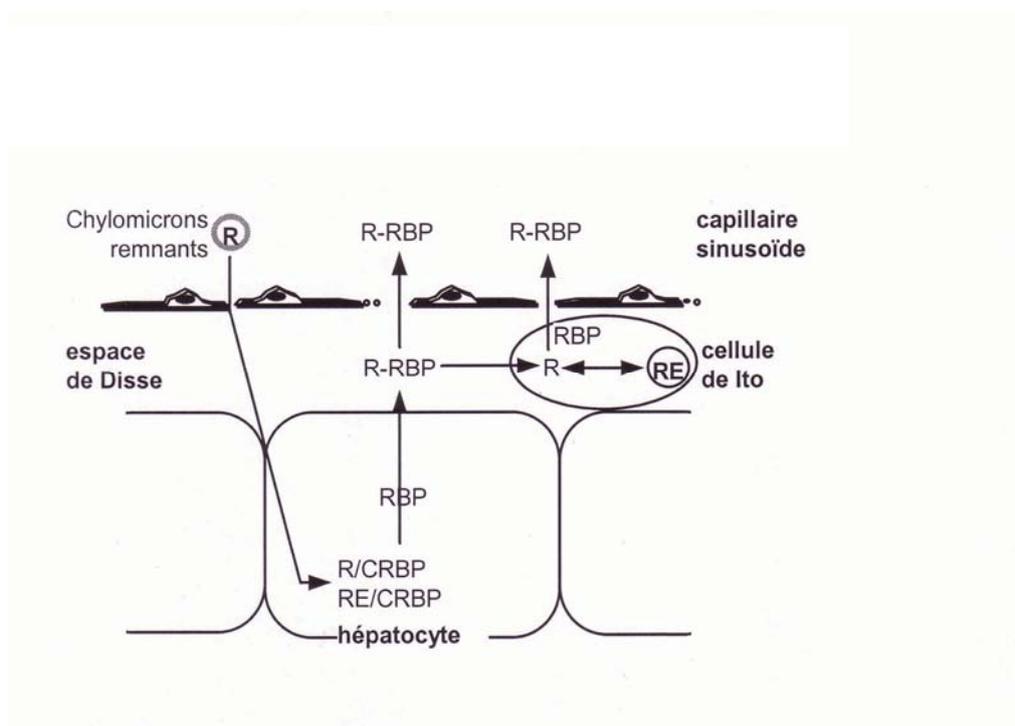


Figure 4: Schéma résumé du métabolisme hépatique du rétinol (R) et des esters de rétinol (RE) (d'après 8)

Les esters du rétinol sont essentiellement constitués à partir de l'acide palmitique. Il existe cependant des esters des acides stéarique, oléique et linoléique.

A la suite d'une stimulation dont l'origine n'est pas déterminée, la rétinyl-ester-hydrolase libère le rétinol des globules lipidiques. Celui-ci se lie à la pRBP, et forme le complexe holo-RBP avant de passer dans le plasma.

2.4.1.3 Mobilisation des réserves

Les réserves hépatiques qui sont mobilisées en période de carence prolongée permettent alors de couvrir les besoins. La mobilisation est sous la dépendance de facteurs neuro-hormonaux.

KOHLMEIER et BURROUGHS observent que chez des taurillons dont la ration est carencée en vitamine A, les réserves hépatiques diminuent de moitié tous les 28 jours ; les réserves initiales de 20 à 40 mg (66 000 à 132 000 UI) de vitamine A / kg de foie sont épuisées au bout de 3 à 4 mois (38). Dans d'autres expériences, une teneur en vitamine A de 112 mg / kg devient pratiquement nulle en 6 mois de régime carencé (27).

Les ovins et les caprins résistent plus longtemps à un régime déficient : des moutons carencés, dont le foie contenait environ 7 mg de rétinol / kg de foie, ont perdu 46 % de leurs réserves en 8 semaines. Ceci semble lié au fait que le pâturage représentait une plus grande part de leur ration que les bovins (3).

Il a été démontré que le zinc (à forte dose) intervenait dans la mobilisation hépatique de la vitamine A. Il semble que cette action puisse être utilisée dans le traitement des effets hépatotoxiques de l'hypervitaminose A (25).

D'après GEURIN, des taux élevés de calcium associés à de faibles teneurs en zinc dans des fourrages de légumineuses contribueraient à une mobilisation diminuée des réserves hépatiques en vitamine A (26). Des taux élevés en calcium (0.40 à 0.54 %) associés à de faibles taux de phosphore (0.11 à 0.18 %) accentuent l'effet lié à des taux de zinc faibles dans ces mêmes fourrages.

2.4.2 Stockage dans d'autres organes

Le rétinol, outre dans le foie (90 %), peut être stocké dans différents organes : le rein, et, en quantité moindre, la rétine, les surrénales ... (cf. tableau V). Dans la plupart des cas, les formes de stockage sont des esters d'acides gras saturés (40, 75). Dans le sang, les formes palmitate et stéarate prédominent sur les esters d'acides oléique et linoléique.

Tableau V : Principales localisations extra hépatiques de rétinol chez le chien (d'après 40, 75)

<u>ORGANE</u>	<u>FORME</u>	<u>LOCALISATION</u>
Rein.....	Palmitate Stéarate	Corticale et médullaire
Surrénales.....	Stéarate	Cellules épithéliales de la couche fasciculée
Graisses corporelles.....	Palmitate Linoléate Oléate	
Rétine.....	Arachidonate	
Poumons.....	Palmitate	Septums alvéolaires Cellules interstitielles

2.5 Transport du rétinol

Le mécanisme de transport de la vitamine A dans le sang a longtemps été une source de controverse. Actuellement, les connaissances sont plus précises.

A l'inverse le mécanisme de transport du carotène n'est pas encore élucidé ; on sait cependant qu'il diffère de celui du rétinol. Il semblerait que le β -carotène circulant soit lié à des lipoprotéines de haute densité.

2.5.1 La Retinol Binding Protein (RBP)

Depuis les observations de DZIALOSZYNSKI & Coll. (1945), il est acquis que 95 % de la vitamine A libérée par le foie sous forme de rétinol, constitue un complexe lipoprotéique avec un transporteur spécifique, la Retinol Binding Protein ou RBP (74).

2.5.1.1 *Structure*

C'est un polypeptide de structure tridimensionnelle, constitué de 182 acides aminés dont le poids moléculaire est voisin de 21 000 Daltons. C'est une molécule dont la structure varie d'une espèce à l'autre.

L'apoprotéine, c'est-à-dire la RBP non conjuguée, dans le cas présent, ne possède qu'un site de fixation pour le rétinol. Le complexe formé est une holoprotéine. Cette holoprotéine se présente dans la circulation combinée à une pré albumine (PA). La cohésion du complexe ainsi formé est assurée par deux types de liaisons : une liaison protéine-lipide (RBP-rétinol) et une liaison protéine-protéine (RBP-PA). Cette dernière liaison, très forte, assure la stabilité et la protection du rétinol (23, 25, 59). Elle est cependant très sensible aux forces ioniques et la dissociation est facile sous leur influence (59).

De stabilité maximale au pH physiologique, cette liaison est plus fragile à mesure que l'on s'en éloigne.

Le complexe rétinol-RBP-PA, dont le poids moléculaire est élevé (55 kDa), ne subit pas la filtration glomérulaire.

Chez l'homme, les taux de rétinol dans le sang oscillent entre 300 et 500 $\mu\text{g} / \text{l}$ de plasma ; les taux plasmatiques de RBP sont de l'ordre de 40 à 50 $\mu\text{g} / \text{ml}$, ceux de la pré-albumine de 200 à 300 $\mu\text{g} / \text{ml}$ (51).

Chez les animaux, les taux usuels sont de 300 à 400 $\mu\text{g} / \text{l}$ de rétinol, en particulier chez le chien et les bovins (30).

A des degrés variables d'efficacité, la RBP est également capable de complexer l'acide rétinoïque et l'acétate de rétinol (23).

2.5.1.2 Propriétés de la pré-albumine

Cette pré-albumine est identique à celle qui transporte la thyroxine, pour laquelle elle possède un seul site de fixation. La liaison thyroxine-PA est forte.

La PA est une molécule très stable. Chez l'homme, elle est constituée de 4 sous unités de structure primaire identique et qui sont chacune composée de 127 acides aminés.

Le site de fixation du complexe rétinol-RBP est unique et totalement distinct de celui de la thyroxine. Le schéma du complexe rétinol-RBP-PA est présenté sur la figure 5. Certains auteurs suggèrent que la pré-albumine contiendrait 4 sites de fixation pour la RBP et 2 sites pour la thyroxine.

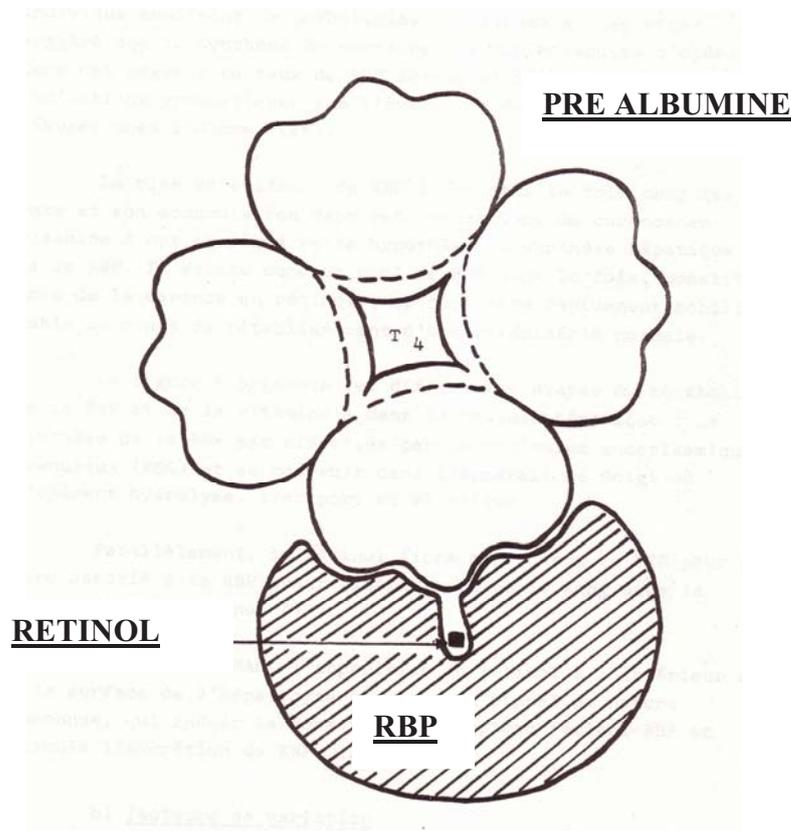


Figure 5: Représentation du complexe de transport plasmatique du rétinol (67)

La PA est très résistante à l'action des acides, de l'urée et des détergents (23).

2.5.1.3 Synthèse de la RBP

2.5.1.3.1 Localisation

La synthèse de la RBP a lieu dans le foie. Une diminution des taux plasmatiques de RBP, rétinol et PA observée chez des patients souffrant de pathologies hépatiques a en effet suggéré que la synthèse de certaines de ces molécules s'opérait dans cet organe. Le taux de RBP semble d'ailleurs donner des indications pronostiques sur l'évolution des hépatites infectieuses chez l'homme (23).

La mise en évidence de RBP libre dans le foie chez le rat, et son accumulation dans cet organe lors de carence en vitamine A, ont confirmé l'hypothèse de la synthèse hépatique de la RBP. Il existe donc un pool de RBP dans le foie, accumulé lors de carence en rétinol ; ce pool sera rapidement mobilisé au cours du rétablissement d'une vitaminémie normale.

La figure 6 présente les différentes étapes du métabolisme de la RBP et de la vitamine A dans la cellule hépatique : la synthèse de la RBP s'effectue dans le réticulum endoplasmique granuleux (REG) et se poursuit dans l'appareil de Golgi où s'opèrent l'hydrolyse, le transport et la sécrétion.

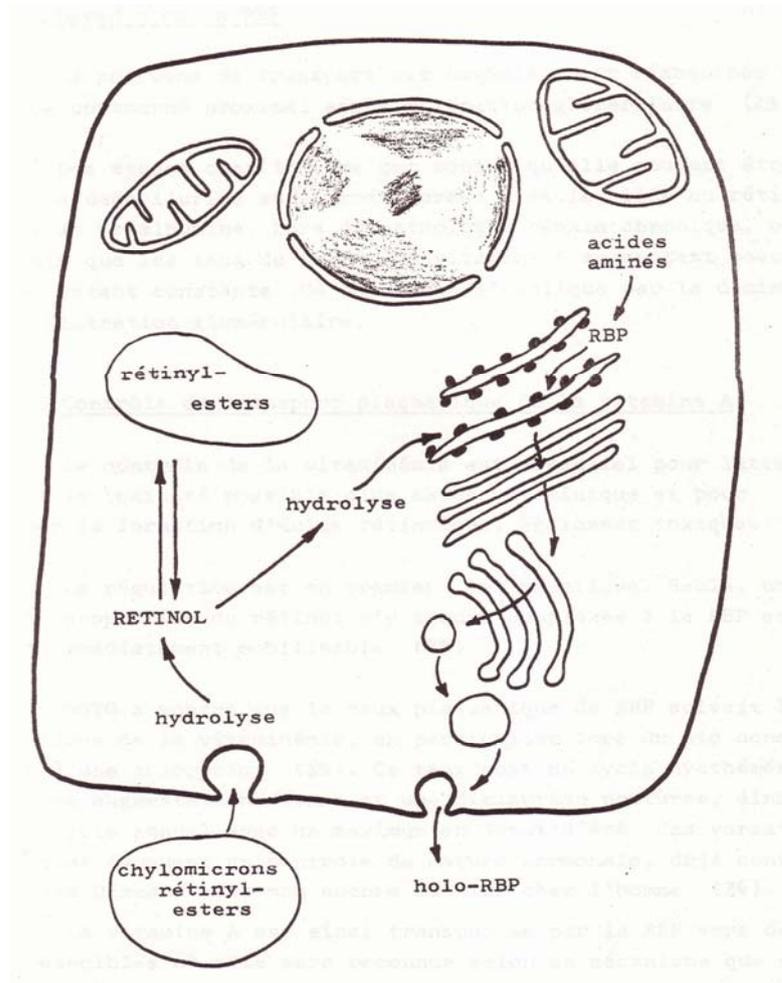


Figure 6: Métabolisme de la vitamine A et de la RBP dans l'hépatocyte (67)

Parallèlement, le rétinol libre migre vers le REG pour y être associé à la RBP, avant libération dans le sang sous la forme d'holoprotéine (67).

D'après GOODMAN, l'apparition du rétinol à l'intérieur ou à la surface de l'hépatocyte provoque un signal de nature inconnue, qui induit la formation du complexe rétinol-RBP et stimule l'excrétion de RBP (23).

2.5.1.3.2 Facteurs de variation

Une carence associée en protéines et en éléments énergétiques provoque une diminution de la synthèse de RBP chez les monogastriques.

Une hypervitaminose, à l'origine d'un stockage massif de rétinol, semble perturber la synthèse de son transporteur spécifique (48).

Le zinc facilite le déstockage hépatique du rétinol en agissant sur les enzymes de synthèse de la RBP. Ainsi dans les carences en zinc, on observe une chute de la synthèse hépatique de la RBP, ainsi qu'une diminution des taux circulants de RBP et de vitamine A (23).

2.5.1.4 Devenir de la RBP

La protéine de transport est immédiatement réabsorbée dans le tube contourné proximal après filtration glomérulaire (25).

Des études chez l'homme ont montré qu'elle pouvait être excrétée dans l'urine sous trois formes : seule, liée au rétinol, liée à la pré albumine. Lors de pathologie rénale chronique, on constate que les taux de RBP et de vitamine A augmentent beaucoup, la PA restant constante. Ce phénomène s'explique par la diminution de la filtration glomérulaire.

2.5.2 Contrôle du transport plasmatique de la vitamine A

Le contrôle de la vitaminémie est essentiel pour prévenir la toxicité possible d'un excès vitaminique, et pour limiter la formation d'acide rétinoïque, également toxique.

La régulation est en premier lieu hépatique. Seule, une faible proportion du rétinol s'y trouve complexée à la RBP, et est immédiatement mobilisable (25).

Les concentrations du rétinol plasmatique et de la RBP sont corrélées positivement, ce qui corrobore le rôle de la vitamine A dans la régulation de la sécrétion de la RBP par le foie (56).

MUTO a montré que le taux plasmatique de RBP suivait les variations de la vitaminémie, en particulier lors du pic consécutif à une absorption (53). Ce taux suit un cycle nyctéméral avec une augmentation diurne et une diminution nocturne, ainsi qu'un cycle annuel avec un maximum en début d'été. Ces variations cycliques évoquent un contrôle de nature hormonale, déjà confirmé chez les oiseaux, mais non encore démontré chez l'homme (28).

La vitamine A est ainsi transportée par la RBP vers des organes cibles où elle sera reconnue selon un mécanisme que nous allons maintenant étudier.

2.6 Mode d'action sur les tissus périphériques

2.6.1 Mécanisme cellulaire

Les hépatocytes captent les remnants des chylomicrons. Les esters de rétinol y sont hydrolysés et le rétinol est fixé par une autre protéine CRBP (I) de structure très voisine de la CRBP (II) qui favorise :

- son stockage dans les cellules de Ito du foie dans des gouttelettes lipidiques contenant essentiellement des esters de rétinol ainsi que des triglycérides (esters de rétinol : 40%; triglycérides : 30% environ) ainsi que des faibles quantités de cholestérol libre ou estérifié, de phospholipides et d'acides gras libres (l'acide rétinoïque et le rétinol ne sont pas stockés). Le mécanisme des échanges de rétinol entre les hépatocytes et les cellules de Ito se fait dans l'espace de Disse et utilise la RBP comme transporteur. En fonction des besoins, les cellules de Ito peuvent restituer du rétinol aux hépatocytes ou bien le remettre dans la circulation générale, sous forme soit de complexes avec la RBP, soit peut être de lipoprotéines (en association avec l'apolipoprotéine E qui est synthétisée par les cellules de Ito).

- son transfert vers le réticulum et sa fixation sur la RBP (Retinol binding Protein) synthétisée dans les hépatocytes, ce qui déclenche la sécrétion du complexe RBP-rétinol et sa distribution ultérieure dans l'organisme

- son oxydation en acide rétinoïque.

Dans la circulation générale, le rétinol est essentiellement transporté, sous forme d'un complexe triple, par la RBP qui est associée à la transthyréline (TTR ou préalbumine, PM = 55 kDa, l'une des protéines de transport de la thyroxine). La formation d'un complexe entre la RBP et la TTR évite que la RBP, donc la vitamine A ne soit filtrée par le glomérule rénal et éliminée.

La capture du rétinol par les différentes cellules n'est pas élucidée; elle pourrait mettre en jeu des récepteurs pour la RBP ou pour la transthyréline. Dans les cellules, le rétinol est fixé par une CRBP et est souvent estérifié par les mêmes enzymes que dans les entérocytes.

La cellule épithéliale, sensible à l'action du rétinol, possède des récepteurs spécifiques du complexe RBP-rétinol, localisés sur la membrane cellulaire (12).

MUNNICK propose le schéma de reconnaissance suivant :

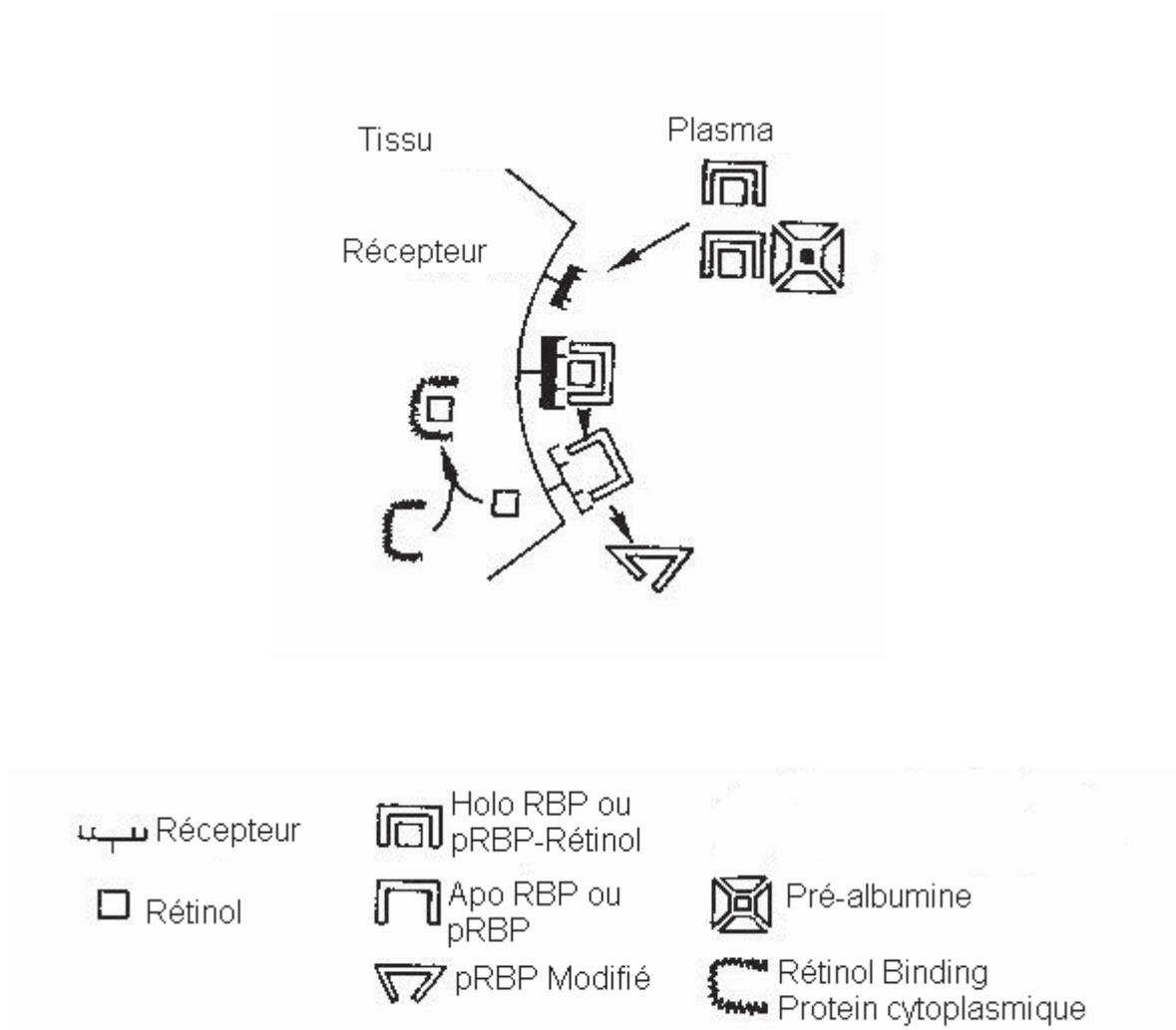


Figure 7: Reconnaissance cellulaire du rétinol (52)

Le rétinol est alors capté par la cellule et pris en charge par des récepteurs cellulaires spécifiques : les CRBP, c'est-à-dire « Cellular Retinol Binding Protein », qui conduisent le rétinol à son site d'action. Ce dernier est le plus souvent le noyau cellulaire (52). Le mode d'action n'est pas encore élucidé, mais les chercheurs proposent actuellement 2 hypothèses :

- un effet direct sur l'ADN avec production d'ARN messenger, comme dans le mécanisme d'action des hormones stéroïdes ;
- une action membranaire et à la surface de la cellule, par l'intermédiaire de la synthèse de glycoprotéines (52) ; elle pourrait mettre en jeu des récepteurs pour la RBP ou pour la transthyréline (8).

Au niveau cellulaire, la vitamine A agit sous forme d'acide rétinoïque, en s'associant à deux formes de récepteurs nucléaires, les RAR (Retinoïc Acid Receptor) et les RXR (Retinoïd X Receptor), sous forme de rétinol qui est un médiateur des mécanismes transductionnels de la vision au niveau rétinien, ou sous forme de rétinyl-phosphate pour l'incorporation du mannose dans des glycoprotéines. Les effets de la vitamine A sont ainsi ubiquitaires : action sur la vision, glycosylation des protéines et mécanismes de différenciation cellulaire (Figure 8).

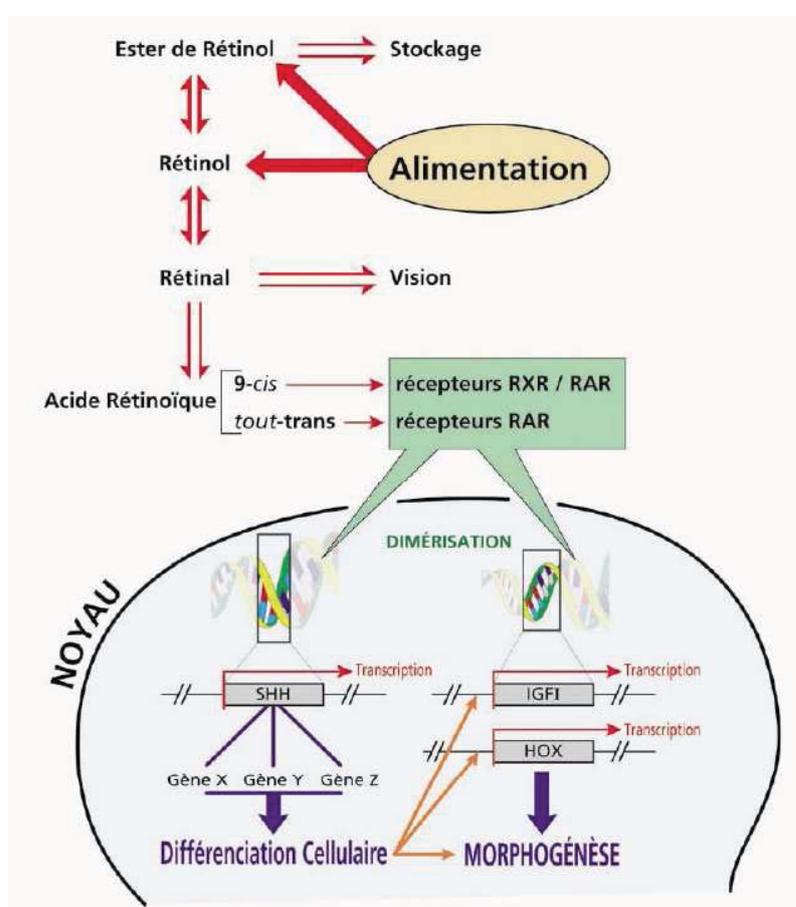


Figure 8: Oxydations successives du rétinol en acide rétinoïque et action de cet acide grâce à ses récepteurs nucléaires au niveau des noyaux cellulaires sur différents gènes.

2.6.2 Les transporteurs intracellulaires et leur répartition

2.6.2.1 La « Cellular RBP » ou CRBP

Cette molécule a été mise en évidence par CHYTIL en 1973, à l'aide du marquage au Tritium (12).

Le poids moléculaire de la CRBP est de 14 kDa, et son spectre d'absorption en fluorescence se situe à 350 nm. La CRBP est spécifique du rétinol et le conduit directement dans le noyau cellulaire, qui contient des récepteurs spécifiques du rétinol.

2.6.2.2 La « Cellular Retinoic Acid Binding Protein » ou CRABP

Découverte après la CRBP, on sait qu'elle est responsable du transport de l'acide rétinoïque dans la cellule. Elle présente pratiquement les mêmes caractéristiques de poids moléculaire et d'absorption en fluorescence que la CRBP (12).

2.6.2.3 Répartition dans l'organisme

La CRBP est présente dans tous les tissus, à l'exception du sang et des muscles (27). La CRABP n'a pas été isolée du foie, ni de l'intestin, ni des reins. Cependant, on la retrouve ainsi que la CRBP, dans les testicules et l'utérus, ce qui suggère que le rétinol et l'acide rétinoïque joue un rôle important sur les fonctions de reproduction.

2.7 Transformation et excrétion

2.7.1 Glycuroconjugaisons

Nous avons vu que le foie pouvait stocker le rétinol ; il peut également le dégrader. Le rétinol est alors oxydé en rétinal par une réaction réversible. Le rétinal est ensuite transformé

en acide rétinoïque au cours d'une réaction irréversible. Ce dernier subit enfin une glycuronoconjugaison donnant un glycuronide d'acide rétinoïque. Ce mécanisme de transformation existe également dans le rein.

Le rétinol peut aussi subir une phosphorylation, aboutissant dans ce cas à un rétinyl-phosphate avec formation d'un rétinyl-phosphomannose, qui jouerait un rôle dans la synthèse des glycoprotéines.

Enfin, le rétinol peut être directement glycuronoconjugué, puis excrété dans la bile.

2.7.2 Excrétion

Les glycuronides de rétinol et d'acide rétinoïque sont excrétés par voie biliaire dans les fèces, et participent donc à un cycle entéro-hépatique.

L'excrétion urinaire se fait sous forme d'acide rétinoïque libre ou conjugué. Il existe également d'autres métabolites de dégradation, issus de l'acide rétinoïque, qui sont excrétés par voie urinaire.

Le rétinol n'est jamais éliminé tel quel dans les urines, sauf lors d'atteinte rénale. Enfin, le rétinol peut être excrété dans le colostrum et le lait en quantités variables (25, 62).

Il a été constaté la possibilité d'une excrétion de rétinol intact par le sperme ou les fèces au cours d'administrations massives de vitamine A.

L'ensemble des voies métaboliques que suivent le rétinol et les substances à activité vitaminique A est résumé dans la figure 9 proposé par THOMPSON (73).

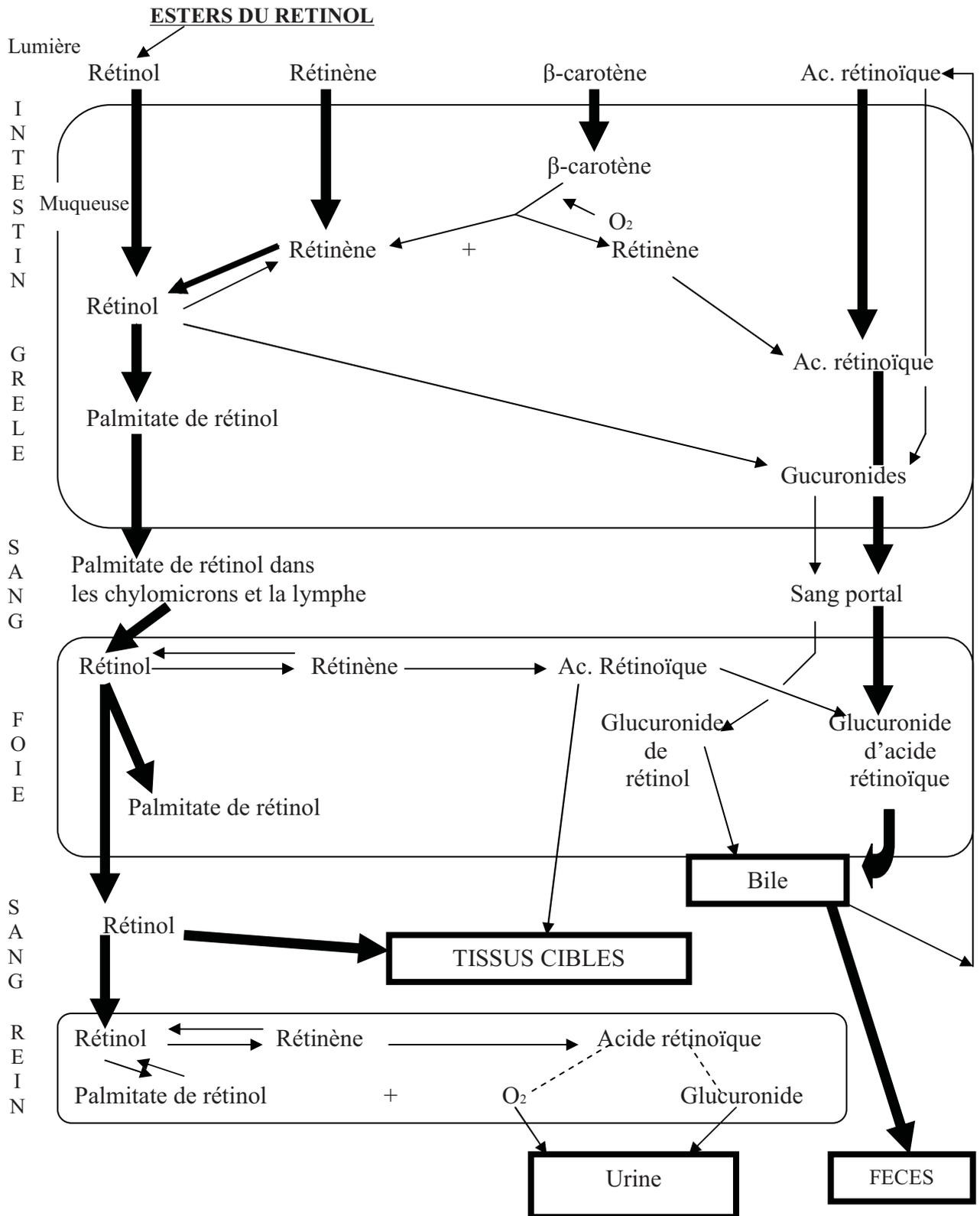


Figure 9 : Métabolisme de la vitamine A (73)

III. BIOCHIMIE FONCTIONNELLE

Les carences en vitamine A sont liées à l'apparition de troubles variés chez l'homme et chez les animaux.

ABDULLAEV & al. en 1979 ont décrit chez des souris carencées en vitamine A et en zinc les symptômes associés à une immaturité sexuelle. L'examen histologique de la peau a révélé de l'hyper- et de la para-kératose, de l'acanthosis de la couche malpighienne, et une infiltration cellulaire (1).

Il apparaît donc que la vitamine A exerce des actions variées sur de nombreux organes que nous allons maintenant envisager.

3.1 Vitamine A et vision

La rétine est l'élément photosensible de la vision. Elle est constituée de deux types de cellules visuelles : les cellules en cône, responsables de la vision diurne, et les cellules en bâtonnet, chargées de la vision crépusculaire.

L'adaptation à l'obscurité est un phénomène photochimique faisant intervenir un pigment photosensible, la rhodopsine, dont la décomposition par une lumière de faible intensité déclenche un influx nerveux. La rhodopsine, ou pourpre rétinien, est une chromoprotéine composée d'une protéine, l'opsine, liée à un groupement prosthétique, le 11 cis-rétinal.

La rhodopsine se décompose en opsine et en all-trans rétinol sous l'action des photons. Cette transformation passe par de nombreux intermédiaires instables. Le pigment est ensuite régénéré par recombinaison de l'opsine et du 11 cis-rétinal, après isomérisation du all-trans rétinol.

L'équilibre entre ces différentes formes est assuré par un système enzymatique complexe faisant intervenir une alcool-déshydrogénase, des réductases et une isomérase.

Les transporteurs des rétinoles 11 cis et all-trans sont nombreux et spécifiques, mais tous ne sont pas parfaitement connus.

Le mécanisme d'action de la vitamine A dans la vision est résumé dans la figure 10.

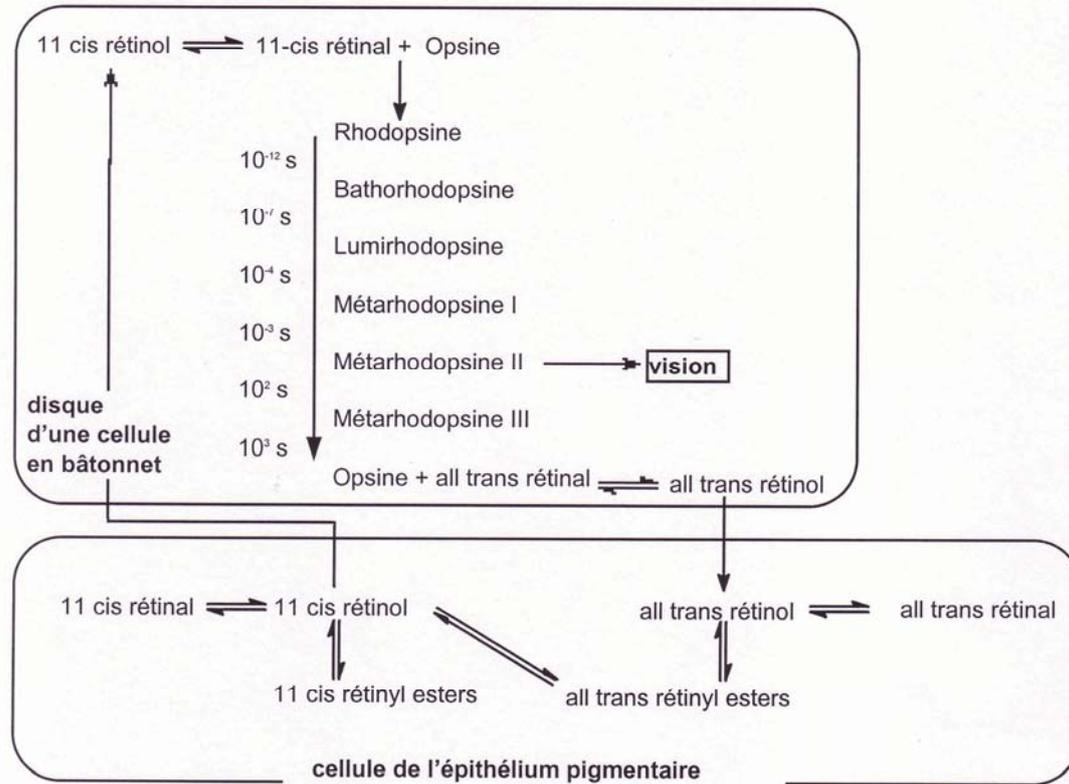


Figure 10: Métabolisme du rétinol pendant le cycle visuel (8)

L'existence de pathologies associées, notamment la malnutrition ou une cirrhose hépatique, peut entraîner une inadaptation visuelle à l'obscurité appelée héméralopie. Elle est consécutive à un défaut des protéines de transport.

Les cellules en cônes contiennent des pigments spécifiques, des iodopsines, qui subissent une séquence similaire de réactions. Les pigments diffèrent de la rhodopsine par leur sensibilité aux différentes zones du spectre, mais ils contiennent tous du 11 cis-rétinol.

La longueur d'onde de sensibilité maximale et la couleur de chaque pigment sont déterminées par la structure de l'aldéhyde, celle de la protéine et probablement par la nature des interactions existant entre eux (74).

Il a été également démontré que les proportions respectives de rhodopsine et de porphyropsine chez les poissons sont liées à l'intensité lumineuse à laquelle ils sont soumis, ceci en rapport avec la saison (74).

3.2 Vitamine A et protection des épithéliums

3.2.1 Intervention dans les membranes de la peau et des muqueuses

La vitamine A est nécessaire au maintien de l'intégrité de toutes les surfaces épithéliales et muqueuses (41), en favorisant la synthèse de mucopolysaccharides et la sécrétion de mucus.

Le mécanisme d'action à ce niveau n'est pas encore connu. On suppose que l'acide rétinoïque agit sur la glande sébacée, car elle possède des récepteurs spécifiques à cette molécule.

On sait également qu'une déficience en vitamine A augmente la métaplasie squameuse et le processus de desquamation des cellules épithéliales (54). La carence provoque une modification histologique profonde : l'épithélium des muqueuses se sépare du mésenchyme et la métaplasie est parfois suivie d'une dégénérescence caséuse ou ulcéreuse (73). Les épithéliums glandulaires se kératinisent également et les conduits glandulaires puis les acini subissent une nécrose, qui est à l'origine du tarissement des sécrétions (40). L'incidence des infections est alors très augmentée.

Ces transformations histologiques expliquent les différentes formes cliniques observées lors de carence.

A l'opposé, on remarque qu'un apport de vitamine A permet une régénération plus rapide des épithéliums détruits, ce qui accélère nettement la cicatrisation, en particulier après une intervention chirurgicale.

3.2.2 Intérêt en oncologie (52)

MUNNICH rapporte les résultats de nombreuses enquêtes à ce sujet : en effet, des études chez l'homme ont révélé que l'incidence de certains cancers était inversement proportionnelle à la concentration sérique ou à l'apport alimentaire en β -carotène. De même, il est apparu que la transformation cancéreuse de cultures cellulaires était supprimée en

présence de rétinoïdes de synthèse. Ces dernières substances semblent protéger l'animal chez lequel un cancer a été induit.

Enfin, l'administration de vitamine A, chez l'homme atteint de tumeurs malignes cutanées, a permis dans quelques cas la régression de ce cancer.

Bien que l'effet inhibiteur de l'acide rétinoïque soit maintenant démontré dans le développement de tumeurs cancéreuses (35), on doit se garder de tout enthousiasme excessif quant à l'utilisation de cette molécule dans le traitement du cancer, eu égard à sa toxicité. Les recherches s'orientent actuellement vers l'utilisation de rétinoïdes de synthèse, de moindre toxicité.

3.3 Vitamine A et immunité

Le rôle protecteur de la vitamine A contre les infections est la conséquence de l'effet barrière des épithéliums et des muqueuses, dont l'intégrité est primordiale.

3.3.1 Données expérimentales

De nombreux travaux ont montré qu'une carence en vitamine A naturelle ou provoquée favoriserait l'apparition et le développement de nombreuses pathologies (81).

3.3.1.1 Effet d'une carence - Intérêt d'une complémentation

CHEW a testé l'effet d'une carence en vitamine A sur la sévérité d'une infection mammaire par *Staphylococcus aureus*. Pour cela, il a soumis un groupe des souris à un régime enrichi en rétinol pendant cinq semaines. Le troisième jour, les glandes mammaires ont été infectées avec un staphylocoque. Les souris témoins, subcarencées, ont de plus petites portées, un faible développement mammaire et des réserves hépatiques faibles sans toutefois présenter des symptômes de carence. Les lésions mammaires ont été plus graves chez les souris témoins que chez les souris complémentées (11).

Une carence vitaminique peut favoriser le développement d'une pathologie spontanée : l'apparition d'une ascaridiose peut être associée à une carence chez le poulet. De la même façon, des veaux n'ayant pas reçu de colostrum à la naissance ne présentent pas de troubles pulmonaires lorsqu'ils sont complémentés, alors que dans le lot de veaux témoins, deux animaux sur trois sont morts à la suite de septicémie colibacillaire (49).

Ainsi, chez des veaux complémentés, avec 60 000 UI de vitamine A associés à 490 mg de ZnSO₄ par jour pendant un mois, une diminution de l'incidence des pneumonies par rapport à des veaux témoins a été constaté ; elle était corrélée à une augmentation du taux plasmatique de rétinol.

Il a été montré qu'un traitement anti-coccidien était plus efficace lorsqu'on lui associe une complémentation en vitamine A.

3.3.1.2 Effets sur les taux vitaminiques

AUGUSTINE & coll. dosent le rétinol chez des poulets infectés expérimentalement par *Eimeria*. Par rapport aux témoins, les taux plasmatiques sont diminués de moitié, les taux hépatiques d'un tiers (4).

3.3.1.3 Rôle dans le stress

Ce rôle est nettement discuté. Cependant, DVORIK a étudié les variations des concentrations plasmatiques en vitamine A, E et en corticostéroïdes chez des porcelets soumis à différentes agressions (16). Il apparaît que, quel que soit le stress, le taux de corticostéroïdes est augmenté de façon significative ; l'effet sur la vitamine A semble plus nuancé : une très légère baisse de rétinol, et de tocophérol, est observée quand le porcelet est soumis à un stress thermique avec une température de 8 à 12 °C pendant trois heures. Au contraire, une diète de deux jours provoque une forte chute du taux plasmatique de rétinol, nettement plus faible que celui de la vitamine E. Enfin, après injection de cortisone, une chute sensible de la vitamine A est mesurée. Il apparaît que le rétinol est mobilisé dans les 24 heures qui suivent une agression prolongée.

3.3.2 Les mécanismes d'intervention

3.3.2.1 Protection des épithéliums

Les lésions rencontrées lors de carence, telle que la kératinisation et l'atrophie de nombreux épithéliums (digestif, respiratoire, génital et urinaire) peuvent favoriser l'installation et le développement de germes. On a pour cette raison souvent parlé, à propos de la vitamine A, de vitamine anti-infectieuse (14).

Il ne s'agit pas d'une action directe sur les germes, mais de conditions favorables à leur développement par atteinte des épithéliums.

En particulier, de nombreux travaux ont montré l'importance de l'apport de vitamine A par le colostrum à des veaux nouveaux-nés, comme effet protecteur vis à vis des diarrhées colibacillaires, qui constituent la pathologie prédominante des premiers jours de la vie chez les bovins.

Outre ce rôle de protection des épithéliums, la vitamine A semble stimuler la réponse immunitaire spécifique.

3.3.2.2 Augmentation de la synthèse des anticorps

Des travaux mettent en évidence une amélioration de la réponse immunitaire spécifique lorsque les besoins en vitamine A sont satisfaits : des poulets complémentés en vitamine A, ayant été inoculés par voie nasale avec un virus de Newcastle (souches « La Sota »), ont une meilleure réponse immunitaire (quantifiée par HIT) que les poulets non complémentés. Le renforcement de l'immunité est d'autant meilleur que la complémentation est élevée (29).

De même, BUTERA a démontré que les splénocytes de rats déficients en vitamine A ont une réponse blastogénique plus faible que ceux des rats complémentés. Cette diminution de la capacité proliférative des splénocytes n'était pas liée à une moindre expression des récepteurs membranaires des glycoprotéines sur lesquelles se fixent les mitogènes (10). La vitamine A semble capable de réguler l'homéostasie grâce à des mécanismes intracellulaires, probablement par une modulation sélective de l'expression des gènes.

COHEN & coll., en immunisant des souris avec des globules rouges de moutons, ont montré que l'apport de vitamine A est à l'origine d'une augmentation de nombres de cellules productrices d'anticorps, en l'occurrence les lymphocytes B en plasmocytes (36).

3.3.2.3 Action sur la stabilité des membranes cellulaires

D'après THIEWS et HOPPE en 1972, le rétinol modifie la perméabilité des membranes des érythrocytes (*in vitro*) et des lysosomes (*in vivo*), permettant ainsi la libération des enzymes, en particulier des hydrolases, contenues dans ces organites. L'intervention d'une AMPcyclique pourrait être à l'origine de cette action sur les membranes (36).

Cette action ne s'exerce pas lorsque le rétinol est estérifié ou combiné aux protéines.

Une carence sévère réduit également la stabilité de la membrane lysosomiale, mais cette instabilité pourrait aussi être liée à une détérioration tissulaire généralisée (due à une infection suite à l'atteinte du système immunitaire par exemple).

3.3.2.4 Action sur les corticostéroïdes

Des études ont montré l'effet antagoniste de la vitamine A vis-à-vis de certains effets des corticostéroïdes. Le rétinol pourrait prévenir l'apparition des ulcères gastriques provoqués par les corticoïdes bien que SCHELLERER et WAGNER contestent cet effet (25).

COHEN a observé que l'effet immunosuppresseur de l'hydrocortisone est diminué par un apport de vitamine A.

FILLIAT a proposé l'hypothèse suivante (Figure 11) concernant le mécanisme d'action de la vitamine A sur l'immunité (20) :

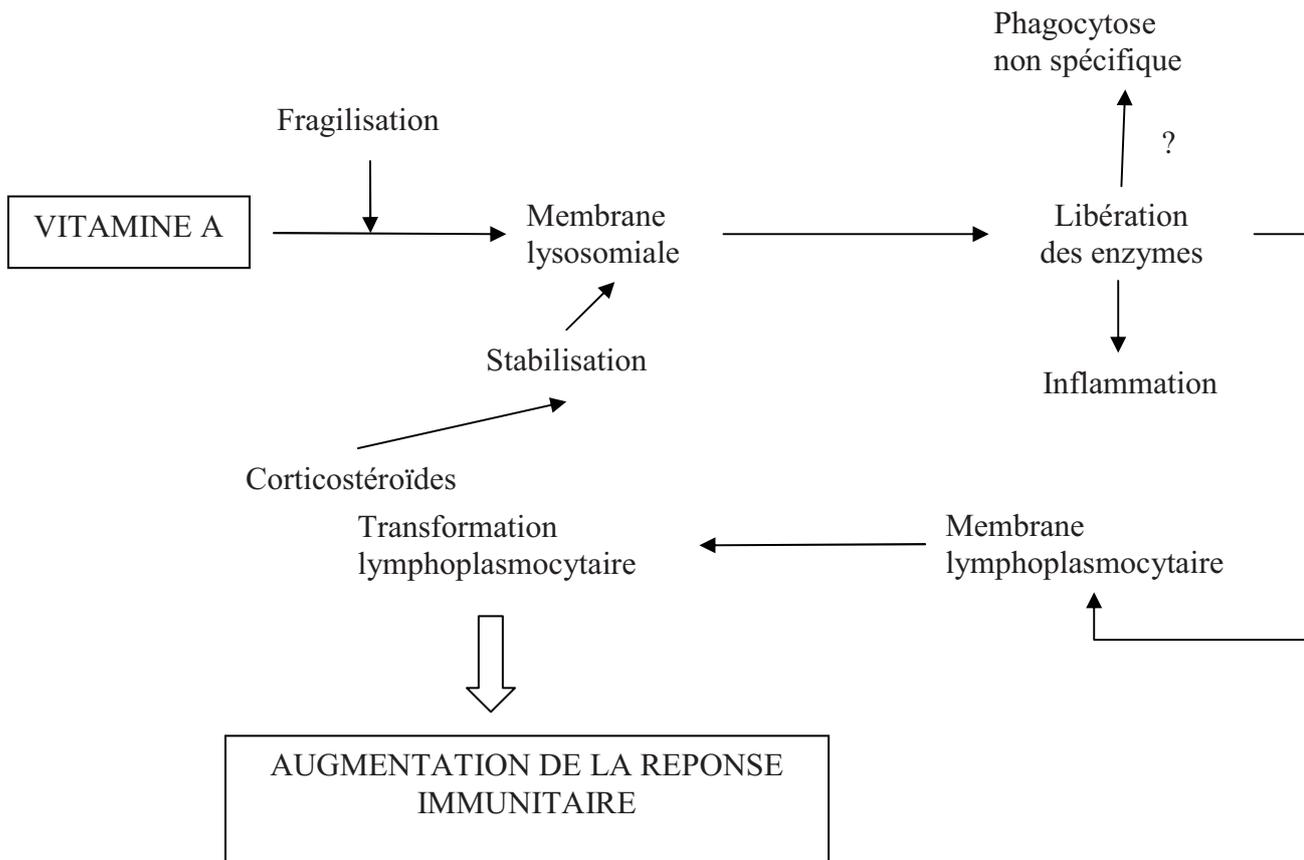


Figure 11: Mécanisme d'action de la vitamine A sur l'immunité

La vitamine A pourrait agir sur ces différents mécanismes par l'intermédiaire de l'augmentation de la synthèse d'ARN messagers et, de ce fait, par la production de différentes protéines.

L'analyse de l'action spécifique des vitamines dans l'immunité reste cependant délicate compte tenu des nombreuses interrelations entre elles (72), et avec les oligoéléments, tel que résumé dans la figure 12 (20).

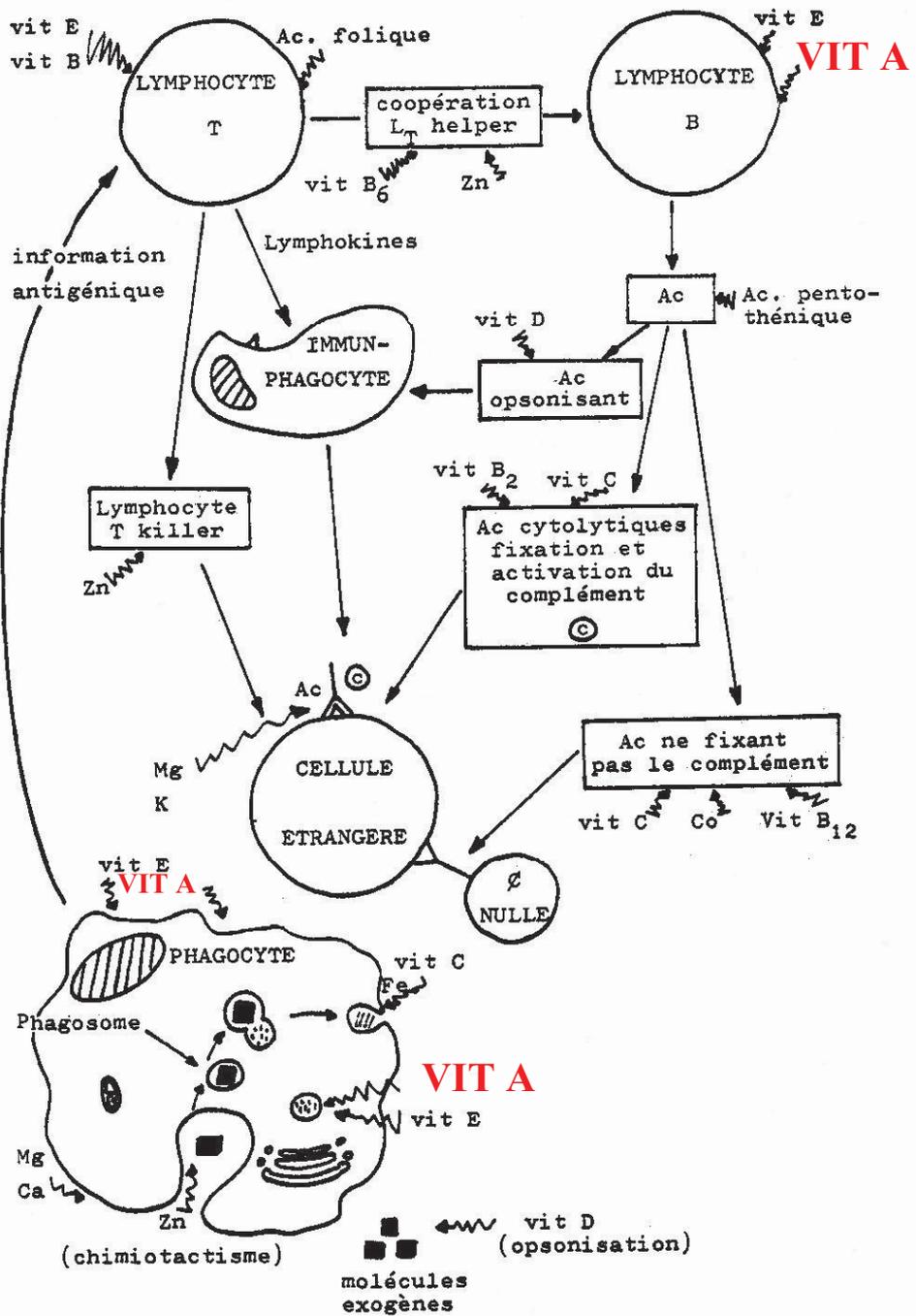


Figure 12: Action des vitamines et oligoéléments sur le système immunitaire et la phagocytose (20)

3.4 Vitamine A, croissance et développement

La vitamine A est souvent dénommée vitamine de croissance ; elle favorise la protéosynthèse, favorable à la production d'osséine par les ostéoblastes (80).

Une étude réalisée sur des vaches laitières a montré le rôle de la vitamine A et du β -carotène dans la conversion de la thyroxine en T_3 (tri-iodo-thyronine), et ainsi son rôle dans le métabolisme de base.

En effet, des troubles locomoteurs ont été décrits au cours de la carence en rétinol (68).

Des travaux de restriction vitaminique réalisés sur des poulets de cinq semaines ont précisé le rôle de la vitamine A dans le métabolisme glucidique du muscle. Une subcarence provoque une élévation des dépôts de glycolène, alors qu'une carence sévère conduit à une réduction marquée de ces réserves. De plus, la capacité de contraction myofibrillaire des muscles du lot carencé est supérieure à celle du lot témoin, mais la tension isométrique maximale est obtenue après un intervalle de temps plus long (69).

Un apport inadéquat en rétinol entraîne une anorexie partielle et un arrêt total de la croissance. Chez l'adulte, on constate essentiellement une perte de poids, et chez le jeune, un arrêt de la croissance. Ces troubles ont particulièrement été bien étudiés chez le nourrisson et l'enfant (44) ; ils sont également connus chez l'animal (37).

Au Japon, l'apport insuffisant en vitamine A chez des bovins peut avoir de réelles conséquences économiques. Par exemple, il a été observé une diminution de qualité de viande en relation avec des carences en vitamines A et E ; l'intensivité de l'élevage ayant conduit à des rations pauvres en fibres et riches en concentrés sans complémentation vitaminique. Les animaux avaient des concentrations tissulaires et sanguines en β -carotène, en vitamine A et en vitamine E qui étaient très faibles (2).

Le mode d'action est encore mal précisé, peu de publications existent dans ce domaine. ZILE & coll. ont démontré l'intervention de la vitamine A sur les ostéoblastes, dont elle empêche l'atrophie (82). Ces mêmes auteurs ont remarqué que la vitamine A augmentait

l'activité des phosphatases alcalines dans l'os et le plasma. L'épaississement et la moindre densité des os qui sont observés lors de carences traduisent une perturbation des processus de résorption et de remaniement. La différenciation ostéoclasique est réduite alors que l'activité ostéoblastique est maintenue (73).

Cependant, l'hypervitaminose A est également néfaste au métabolisme osseux. Dans les conditions spontanées, elle se rencontre assez fréquemment chez les chats nourris exclusivement avec du foie. Elle provoque la spondylose hypertrophiante des vertèbres cervicales. Cette pathologie conduit à une ankylose du cou, à des exostoses, notamment sur les vertèbres cervicales et les membres, ainsi que de l'hyperesthésie rendant l'animal parfois agressif.

Les effets marqués de la vitamine A sur les os et les cartilages ont été étudiés en premier lieu sur des prélèvements cultivés *in vitro*. FELL et MELLANBY ont démontré que la vitamine A retardait la croissance de fragments osseux de poulet, et le ramollissement du cartilage. Ces changements sont le résultat d'une élévation de la sécrétion des enzymes lysosomiales, plus particulièrement des protéases (74).

Les effets de l'hyper et de l'hypovitaminose A sur la croissance et le développement montrent bien l'intérêt d'un ajustement des apports de rétinol aux besoins.

3.5 Vitamine A et phénomènes de détoxification

Le rôle de la vitamine A dans les processus de détoxification apparaît incontestable depuis les expérimentations de FERRANDO. Des rats ont reçu du benzoate de sodium, (qui est toxique chez le chat) et ont été supplétés ou pas avec de la vitamine A. Ces expériences ont pu mettre en évidence que la vitamine A favorisait la synthèse hépatique du glycoconjugé, et facilitait la glycuronoconjugaison du benzoate à l'acide glycuronique pour former de l'acide hyppurique (18). Ses expériences ont démontré le rôle du rétinol dans l'induction enzymatique, notamment du cytochrome P 450.

La vitamine A semble également diminuer la toxicité de certains composés, dont celle de la méthionine, du lindane et de certaines aflatoxines (25).

3.6 Vitamine A et reproduction

Chez les Mammifères et les Oiseaux, la vitamine A est indispensable aux fonctions de reproduction : chez le mâle, elle est nécessaire à la production des spermatozoïdes ; chez la femelle, elle est indispensable au bon déroulement de la gestation. Chez les Oiseaux, elle intervient dans la production des œufs.

Des carences expérimentales ont permis de mettre en évidence des perturbations à différentes phases de la reproduction. Cependant, ces troubles peuvent être plus ou moins attribués à une atteinte générale ou à une métaplasie des épithéliums ; on n'a pas toujours pu mettre en évidence les effets directs spécifiques d'une carence en vitamine A sur l'appareil reproductif.

Par ailleurs, la principale forme active pour la reproduction est l'acide rétinoïque.

3.6.1 Vitamine A et synthèse des stéroïdes

D'après des données expérimentales, la vitamine A semble exercer un contrôle du métabolisme des stérols et des stéroïdes.

En effet, une carence en rétinol influence le métabolisme des hormones sexuelles, du glycolène, par l'intermédiaire des glucocorticoïdes et du cholestérol, et diminue de ce fait les performances de reproduction des animaux (25).

3.6.1.1 Biosynthèse des hormones stéroïdes

3.6.1.1.1 Les réactions

Présentation des différentes hormones stéroïdes dans le tableau VI.

Tableau VI: Présentation des hormones stéroïdes

HORMONE	GLANDE ENDOCRINE	PRINCIPALES CIBLES	PRINCIPALES ACTIONS
Minéralocorticoïde (Aldostérone)	Cortico-surrénales	Reins	Homéostasie Na ⁺ , K ⁺ et H ⁺
Glucocorticoïde	Cortico-surrénales	Muscles, foie, tissu adipeux...	Stimule le métabolisme énergétique
Androgène (Androsténedione)	Cortico-surrénales	Gonades	Stimule la fonction reproductrice
Progestérone	Ovaires	Appareils reproducteurs	Maturation et fonctionnement des organes sexuels, caractères sexuels secondaires
Œstrogène	Ovaires		
Testostérone	Testicules		

Les différentes étapes de la synthèse de ces hormones à partir du cholestérol sont présentées dans la figure 13.

3.6.1.1.2 Localisation

La synthèse du cholestérol se fait essentiellement dans le foie. Les différentes hormones stéroïdes qui en dérivent sont synthétisées dans les organes concernés : cortex surrénalien, testicules, ovaires, fœtus et placenta.

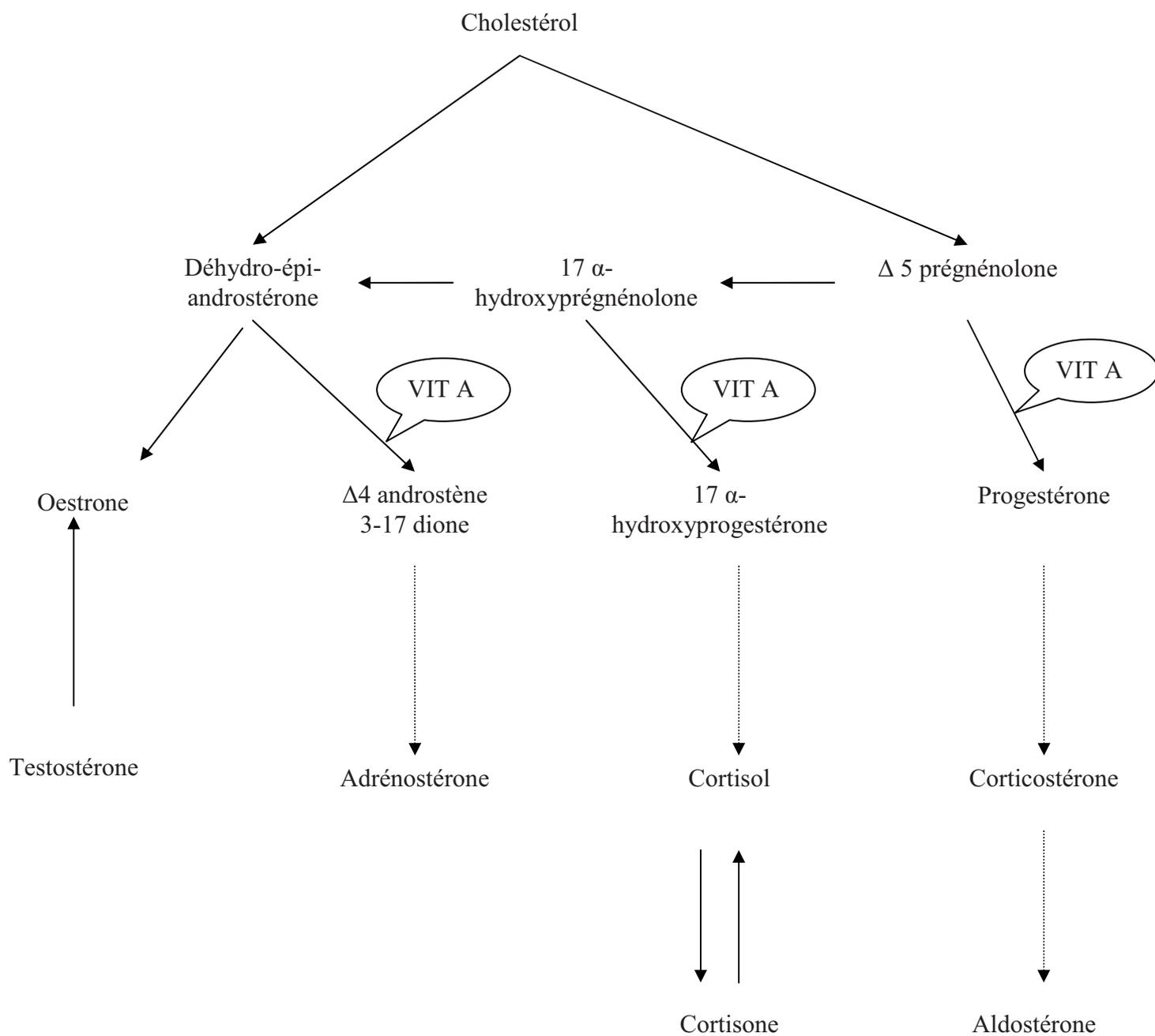


Figure 13: Biosynthèse des hormones stéroïdes (25, 65)

3.6.1.2 Intervention de la vitamine A

3.6.1.2.1 Connaissances initiales (25)

Les symptômes observés lors de carence en vitamine A ont très tôt fait penser qu'elle jouait un rôle dans le métabolisme des hormones sexuelles.

En 1958, GRANGAUD et CONQUY rétablissent un gain de poids et un cycle oestral normal par l'injection quotidienne de 1 mg de progestérone chez des rates carencées en vitamine A. Une injection de pregnénone n'a aucun des effets précédemment mentionnés (24).

La vitamine A serait donc indispensable à la synthèse de la progestérone, et plus précisément à la biotransformation de la pregnénone en progestérone. BOOTH montre par ailleurs que l'ovariectomie ralentit nettement l'évolution d'une carence.

JUJENA et GANGULY ont établi de façon précise les trois étapes catalysées par le complexe enzymatique faisant intervenir le rétinol :

- conversion de la pregnénone en progestérone ;
- conversion de la 17 hydroxy-pregnénone en 17 hydroxy-progestérone ;
- conversion de la trans déhydro-épiandrostérone en androstènedione.

En effet, lors d'une carence en vitamine A, les auteurs ont constaté une diminution des taux de progestérone et d'androstènedione à la fois dans les glandes surrénales, les ovaires et les testicules.

La conversion de la pregnénone en progestérone est également possible en présence de rétinol ; par contre, cette réaction a un rendement très diminué en présence d'acide rétinoïque seul.

3.6.1.2.2 Données plus récentes

Des expériences furent menées par FERRANDO :

- sur des rats mâles : les taux plasmatiques ont été dosés, ainsi que les taux hépatiques d' α -tocophérol et de cytochrome P 450. Les résultats montrent que les taux plasmatiques sont plus élevés (de 25 %) chez les rats entiers que chez les mâles castrés. Inversement, les réserves hépatiques de rétinol et de tocophérol sont plus importantes chez les individus castrés.

Ces différences s'expliquent par l'effet anabolique de la testostérone, par le métabolisme basal toujours plus élevé chez le mâle et par la synthèse de nucléoprotéines testiculaires : le testicule, par ses différentes fonctions, entraîne une dépense accrue en rétinol (25).

- sur des rats femelles : de la même façon, le dosage des taux plasmatiques et hépatiques de rétinol et tocophérol sur des rates de différents statuts sexuels a été réalisé. Les résultats révèlent que les réserves hépatiques vont en augmentant dans l'ordre suivant :

- ◆ rates gestantes.
- ◆ rates ovariectomisées recevant un implant de 0,5 mg d'oestradiol.
- ◆ rates non ovariectomisées.
- ◆ rates ovariectomisées et, au même niveau, les rates ovariectomisées ayant reçu un implant de 0,5 mg de prégnénone.

Les taux plasmatiques de rétinol, contrairement à ce que l'on observe chez les mâles, évoluent parallèlement aux taux hépatiques. Les quantités de cytochrome P 450 sont les plus faibles chez les femelles gestantes.

Ceci s'explique par le fait que les réserves hépatiques sont également moindres : en effet, la vitamine A est nécessaire à la synthèse du cytochrome P 450, qui, d'après UZGINIS, intervient au sein du corps jaune chez la vache, au cours de la transformation du cholestérol en prégnénone puis en progestérone (25).

Les besoins en rétinol diminuent donc après castration chez le rat, qu'il soit mâle ou femelle.

La consommation la plus importante est rencontrée chez les femelles gestantes, la plus faible, chez les femelles ovariectomisées, la présence d'un implant d'œstradiol sur ces dernières augmente la consommation de rétinol. La pregnénolone n'a apparemment aucune influence dans les conditions expérimentales présentées. Ce fait suggère que le rétinol joue un rôle dans la phase initiale de synthèse de la pregnénolone, et non dans la transformation ultérieure en progestérone. Cette observation est en contradiction avec les expériences précédemment citées.

3.6.2 Vitamine A et organes sexuels

3.6.2.1 Rôle dans le développement morphologique et tissulaire

3.6.2.1.1 Chez le mâle

Une étude indienne a porté sur l'effet de la carence chez des ours. Les auteurs observent au début que le poil devient terne, la peau brunit et se couvre de graisse, alors que l'état général et la croissance se maintiennent à un niveau normal. A un stade plus avancé de la carence, lorsque la concentration sérique en vitamine A chute à 50 µg / l, les animaux sont léthargiques. Chez des ours tués à intervalles réguliers, une diminution progressive du poids des testicules et de l'épididyme est observée, associée à une dégénérescence et une desquamation de l'épithélium germinatif. Le poids de la prostate est réduit et une dégénérescence de l'épithélium alvéolaire des glandes séminales apparaît en 40 semaines.

La complémentation des ours carencés dès la 22^{ème} semaine permet une restauration rapide mais incomplète, de la fonction spermatique des testicules (61).

3.6.2.1.2 Chez la femelle

- Action sur les ovaires.

De nombreux travaux ont montré qu'une carence induisait une insuffisance de développement du corps jaune chez la vache voire, pour certains auteurs, une dégénérescence kystique de l'ovaire. Chez la brebis, on peut constater l'apparition de follicules atrétiques. Chez la truie, on assiste à une atrophie ovarienne et chez la chatte à une irrégularité des cycles pouvant même aboutir à la disparition totale du cycle oestral (25, 47).

- Action sur l'utérus et le vagin.

Chez les femelles carencées, l'apparition d'une hyperkératose métaplasique des muqueuses utérines et vaginales a été observée. Certaines études ont noté des incapacités de coït par hypoplasie vulvo-vestibulaire (47). De plus, il existe une corrélation positive entre les apports de vitamine A et le poids total de l'utérus.

3.6.2.2 *Activité de la vitamine A sur la fertilité*

Chez les mâles carencés, on constate une réduction du volume de l'éjaculat, qui se conserve moins bien, et un ralentissement de la division des cellules de Leydig. Les spermatozoïdes ont une mauvaise motilité et leur numération est plus faible ; on remarque, par ailleurs, une proportion importante de formes spermatiques anormales (25).

Lors de carence, les enzymes du métabolisme nucléique, la DNase et la RNase testiculaires, ont une activité diminuée. Ce phénomène touche également la catalase des cellules de Leydig, qui joue un rôle dans la synthèse des hormones stéroïdes.

Chez les oiseaux, les caractères sexuels secondaires se développent plus vite lors de carence. On note une diminution de la testostéronémie. Chez les poulets, la carence a un effet androgénique (13).

Remarque : 90 % de la vitamine A du sperme de taureau se situe dans les acrosomes, à une concentration moyenne de 300 mg / 10⁹ spermatozoïdes (25).

Une étude a été menée sur des taureaux d'un centre d'insémination dont les taux de fécondation étaient nettement insuffisants. Une analyse de la ration a montré que ces animaux étaient carencés depuis quatre mois. Une complémentation a permis le rétablissement des taux de fécondation normaux.

Chez le verrat, une complémentation adaptée en vitamine A a permis de doubler le nombre et la survie des spermatozoïdes, et de multiplier par dix le volume de l'éjaculat.

De la même façon, une corrélation positive existe entre les apports de vitamine A chez les femelles, le poids de leurs ovaires et le taux de ponte ovulatoire (25).

L'hypervitaminose A a également des répercussions sur la fertilité des animaux. Chez le rat mâle, on assiste à des perturbations enzymatiques complexes suivies quelques jours plus tard de modifications des cellules testiculaires : les mitoses sont moins nombreuses, la spermatogenèse s'arrête, et les tubes séminifères évoluent vers une structure épидидymaire. Chez la femelle, on remarque tout d'abord une réduction de la sensibilité vaginale aux œstrogènes. Le cycle sexuel subit des modifications importantes, qui ont pour conséquence une forte diminution de la fertilité (47).

A travers ces différentes études, la vitamine A apparaît donc indispensable au développement des organes reproducteurs et des glandes annexes.

3.6.3 Vitamine A et gestation

En ce domaine encore, l'étude de situations carencielles a permis de préciser les rôles de la vitamine A pendant la gestation ; elle se manifeste à trois niveaux :

- baisse du taux de conception
- anomalies de développement du fœtus et du nouveau-né
- troubles du post-partum

3.6.3.1 Fécondation et nidation

Chez l'animal déficient, la réduction de la synthèse des hormones sexuelles et la kératinisation des épithéliums provoquent une irrégularité de l'œstrus et la formation de kystes ovariens. Cette insuffisance en rétinol induit ainsi des troubles de la nidation à l'origine de mortalité embryonnaire et d'avortements précoces. En conséquence, la complémentation des femelles reproductrices, et ceci, quelle que soit l'espèce (Mammifères et Oiseaux), diminue les lésions génitales, améliore les ovulations fécondantes en favorisant la déhiscence du follicule de Graaf et conduit à une nette réduction de la mort fœtale (79).

3.6.3.2 Anomalies de développement du fœtus et du nouveau-né

3.6.3.2.1 Transfert placentaire des vitamines

A l'opposé des vitamines hydrosolubles, les vitamines liposolubles, dont fait partie la vitamine A, traversent mal la barrière placentaire.

On sait cependant qu'il existe une bonne corrélation entre les réserves plasmatiques et hépatiques de la mère et celles du produit. Le fœtus possède une RBP voisine de celle de la mère. Les variations en hypo- ou en hyper- chez la mère se répercuteront donc dans le même sens chez le fœtus.

C'est pourquoi, l'apport pendant la gestation doit être convenable et la prise de colostrum rigoureusement contrôlée (25).

3.6.3.2.2 Développement embryonnaire

Une carence maternelle en vitamine A, même non accompagnée de symptômes cliniques, voire une subcarence légère sont susceptibles d'induire des lésions fœtales plus ou moins graves.

L'appareil oculaire est le premier atteint ; le jeune peut naître aveugle par anomalie irréversible des cellules photo réceptrices ; parfois il souffre d'anophtalmie ou de microphtalmie.

On peut aussi observer des proliférations mésenchymateuses autour du cristallin, conduisant à une cataracte (19, 25).

D'autres anomalies sont souvent associées : hydrocéphalie, persistance de la fente palatine ou de la fissure optique fœtale, dédoublement ou difformités de certains organes, notamment le cœur, les reins et les arcs aortiques (47).

A ce tableau pathologique, s'ajoutent les animaux mort-nés, trop faibles ou présentant un retard de croissance ou de développement.

Des troubles lésionnels sont également la conséquence d'une hypervitaminose de la femelle ; ce sont plus souvent des morts embryonnaires ou des malformations. Dans 90 % des cas, on observe une anencéphalie, un spina bifida, une exencéphalie, des troubles de l'appareil oculaire du même ordre que ceux décrits dans l'hypovitaminose, une fente palatine, une protusion linguale, ou bien des désorganisations dentaires ou cutanées (dans ce cas, la peau s'amincit et le derme est œdématisé).

Chez l'homme, on décrit également des pathologies rénales et psychiques.

3.6.3.2.3 Pathogénie

Lors d'hypovitaminose A, comme dans le cas d'hypervitaminose, on remarque un retard du développement placentaire qui peut aboutir à une dégénérescence. L'indice mitotique, normalement élevé dans ce tissu, est alors fortement diminué. L'amnios et le chorion se séparent de façon incomplète et la croissance de l'allantoïde est ralentie. Le mésoderme céphalique s'épaissit et perturbe le développement du tube neural de l'embryon, à l'origine des troubles nerveux observés à la naissance (25).

La dose tératogène est de 100 à 250 UI / animal chez la souris (20 g), ce qui revient à 2500-6250 UI / kg d'animal. Il faut noter que cette dose est proche de la posologie utilisée chez l'homme (3000 UI / kg), la marge thérapeutique est donc faible (25).

3.6.3.3 Troubles du post-partum

Le rétinol intervient aussi dans le déroulement du post-partum, tant dans la vitalité du produit que dans la prévention des troubles génitaux de la parturiente.

3.6.3.3.1 Vitalité du nouveau-né

Il existe une bonne corrélation entre les réserves hépatiques et sériques de vitamine A de la mère et celle de son produit. Chez le veau par exemple, près de 50% du rétinol hépatique provient des réserves maternelles (25).

Ainsi, on observe de faibles taux hépatiques chez les jeunes de mères carencées et subcarencées. Parallèlement, ces nouveaux-nés sont moins robustes et nettement plus sensibles aux infections post-natales (48).

De plus, il apparaît que seule la complémentation de la mère avant le part, et non celle du produit nouveau-né, permet de pallier efficacement aux effets de la carence (25).

En outre, à la réserve hépatique initiale s'ajoute l'apport complémentaire et essentiel du colostrum. Sa plus ou moins forte teneur en vitamine A est fonction de l'alimentation de la mère notamment en fin de gestation et de la teneur des fourrages en β -carotène (7). En effet, le dosage du rétinol dans le colostrum montre un taux maximal au cours de la première semaine de lactation ; ce taux diminue ensuite.

Ainsi, une complémentation de la mère, à la fin de la gestation et une bonne prise de colostrum permettent un apport suffisant de vitamine A au veau et contribuent à assurer une meilleure vitalité du nouveau-né.

3.6.3.3.2 Prévention des troubles génitaux de la parturiente

Plusieurs affections post-partum, particulièrement bien étudiées chez les bovins sont en relation étroite avec un apport inadéquat en vitamine A. Expérimentalement, il est possible de

provoquer une rétention placentaire en limitant à 20 000 UI par jour, soit le dixième de la quantité minimale nécessaire, l'apport en vitamine A.

Du fait de sa participation active dans la phagocytose, la production d'anticorps et de lysozyme, le rétinol intervient comme un élément essentiel dans la défense de l'utérus et de la mamelle (20). Une alimentation déficiente au sein du troupeau peut alors être responsable d'une augmentation des rétentions placentaires, parfois désignées sous le terme de « métrite puerpérale enzootique ». On reconnaît également une recrudescence de mammites dans les troupeaux carencés, ainsi qu'un taux de non-retour en chaleur plus élevé (25, 79).

Cette étude confirme le rôle indispensable que joue la vitamine A dans la reproduction des animaux et de l'homme.

Nous avons vu qu'elle intervenait dans de nombreux domaines, en particulier dans le métabolisme visuel, épithélial et dans la résistance aux infections.

Les divers travaux rapportés ici prouvent que les besoins en rétinol doivent être bien connus. Des apports suffisants permettront d'éviter une carence, dont nous allons maintenant envisager les effets chez les ruminants.

**Deuxième partie : La vitamine A chez les
bovins ; Etude à partir d'un cas clinique et
conséquences sur la conduite à tenir pour
prévenir cette carence**

I. BESOINS ET UTILISATION DE LA VITAMINE A CHEZ LES BOVINS

1.1 Notion de besoins et apports recommandés

Les besoins en vitamine A chez les animaux domestiques sont très variables : ils sont fonction, en particulier, de l'espèce, de l'âge, du sexe et du stade physiologique et du type de production des animaux. Définir des normes précises semble donc à priori difficile.

En outre, les concentrations plasmatiques en rétinol chez les veaux de moins de six semaines ne sont pas représentatives du statut en vitamine A à cet âge (22).

On distingue généralement les termes de besoin et d'apport recommandé.

Le besoin ne comprend que la quantité nécessaire d'une substance permettant d'assurer une bonne santé, une croissance, une productivité et une reproduction normales. L'apport recommandé, lui, tient compte des différents facteurs à l'origine de diminutions des apports effectifs : dégradation lors du stockage, utilisation non optimale des apports alimentaires, stress divers, production attendue élevée...

Le besoin est le plus souvent défini à partir de tests de cécité nocturne. Les chiffres obtenus sont des minima qu'il convient de multiplier par cinq à dix, voire plus, afin d'obtenir les apports recommandés (62).

Ainsi, l'apport quotidien pour un veau devra être par kg de PV :

- 26 UI de vitamine A pour couvrir un besoin minimal et assurer une certaine croissance
- 53 UI de vitamine A pour obtenir une croissance maximum
- 105 UI de vitamine A pour permettre un stockage hépatique
- 850 UI de vitamine A pour que le stockage hépatique atteigne un niveau moyen

On observe, chez le veau, l'apparition des symptômes de carence dans l'ordre suivant (proportionnellement à la chute du taux de vitamine A) :

- Augmentation de pression du liquide céphalo-rachidien (LCR)
- Œdème papillaire
- Métaplasie du canal de Sténon
- Croissance diminuée
- Cécité nocturne

Le taux de vitamine A permettant de maintenir le LCR à une pression normale représente en fait presque le double du taux permettant d'éviter l'apparition d'héméralopie, pourtant considérée comme le critère le plus caractéristique de la carence en vitamine A. On propose donc de remplacer ce critère par celui du maintien d'une pression du LCR normale pour déterminer les besoins minimaux en vitamine A.

La difficulté rencontrée dans la définition des apports recommandés a finalement conduit le NRC (National Research Council) à s'exprimer en termes de besoins, laissant aux fabricants et aux éleveurs le soin de définir eux-mêmes les apports recommandés (62).

1.2 Besoins et taux de complémentation par espèce

1.2.1 Besoins totaux en vitamine A

Thompson indique que 25 à 50 UI / kg de correspondent aux besoins minimums quotidiens pour les bovins, les ovins, les porcins, les équidés et les carnivores, et de 2000 UI / kg de ration pour les volailles (74).

Tableau VII : Besoins totaux en vitamine A des différentes espèces animales (62)

<u>ESPECES</u>	<u>TYPE D'ALIMENT</u>	<u>BESOINS</u> En UI/kg de MS d'aliment
<u>VOLAILLES</u>		
Poussins - Poulets de chair	Démarrage	15 000 - 20 000
	Croissance	10 000 - 15 000
Pondeuses - Reproductrices	Aliment complet	12 000 - 15 000
	Démarrage	15 000 - 20 000
	Croissance	10 000 - 15 000
	Reproduction	12 000 - 15 000
<u>PORCS</u>	Démarrage	15 000 - 20 000
	Croissance	10 000 - 12 000
	Engrais	5 000 - 8 000
Truies	Aliment complet	12 000 - 15 000
<u>RUMINANTS</u>		En UI/sujet et/jour
Veaux (100 kg de PV)		20 000 – 30 000
Bovins à viande	Elevage	25 000 – 40 000
	Engrais	40 000 – 60 000
Vaches laitières		50 000 – 100 000
Ovins et Caprins		4 000 – 10 000

Ces valeurs comprennent une marge de sécurité et peuvent servir de guide pour la complémentation des aliments.

1.2.2 Taux habituels de complémentation

Tableau VIII: Taux habituels de complémentation en vitamine A (62)

<u>ESPECES</u>	<u>TYPE D'ALIMENT</u>	<u>TAUX DE COMPLEMENTATION EN</u>	
		<u>VIT. A</u>	
		En UI/kg d'aliment	
		Moyenne	Intervalle
<u>VOLAILLES</u>			
Poulets	Démarrage	11 000	7 300 - 20 000
	Croissance	8 300	4 600 - 15 000
	Aliment complet	9 300	6 000 - 12 300
Poulets de chair	Démarrage	10 600	6 000 - 20 000
	Aliment de poulet de chair	11 000	5 600 - 18 000
Poulettes pondeuses	Aliment complet	9 300	5 600 - 18 000
	Aliment complet	10 000	6 000 - 15 000
	Concentrés	25 000	12 600 - 40 000
<u>PORCS</u>	Démarrage	11 000	5 000 - 20 000
	Engrais	6 000	2 000 - 10 300
	Aliment complet	10 000	4 000 - 20 000
<u>RUMINANTS</u>			
Veaux	Lait de remplacement	33 300	7 000 - 56 600
	Démarrage	19 000	1 200 - 80 000
	Croissance – Engrais	13 600	4 600 - 15 000
Vaches	Concentré pour vaches laitières	14 600	1 200 - 32 600
Bovins à viande	Engrais	13 600	4 300 - 30 000
	Supplément	11 600	4 000 - 22 600

Le fait d'utiliser deux unités de mesure (UI et μg) pour qualifier les besoins en vitamine A des animaux, ajouté à l'existence de deux types de substance à activité vitaminique A (rétinol et carotène), est à l'origine d'une certaine confusion. Ceci conduit à l'idée qu'il faudrait abandonner les UI au profit des seules mesures en masse de produit actif par kg d'aliment (62).

1.3 Efficacité vitaminique – Couverture des besoins

1.3.1 Efficacité des différentes substances vitaminiques A

On considère que 5 à 8 μg de carotène ont une activité vitaminique correspondant à celle d'1 μg de rétinol (=3,3 UI de vitamine A) ; ceci a été confirmé par des études sur la répartition de la vitamine A dans différents organes des Bovins recevant la même quantité de rétinol ou de carotène (50 à 500 μg / kg de PV) : le foie des animaux ayant reçu du rétinol contenait six fois plus de vitamine A.

Par ailleurs, l'activité du β -carotène diminue à mesure que la quantité ingérée augmente : 500 μg de β -carotène / kg de PV ont le même effet que 60 μg / kg de rétinol (62).

1.3.2 Couverture des besoins

Chez l'homme, dont les besoins sont de 20 à 30 UI de vitamine A par kg et par jour, les apports sont principalement constitués par le rétinol contenu dans les produits laitiers, les œufs (400 à 600 UI dans un jaune d'œuf) et le foie (25).

Chez les herbivores, l'apport se fait presque exclusivement par les carotènes contenus dans les fourrages et les végétaux verts. Les carnivores utilisent à la fois la vitamine A et les carotènes. Comme nous l'avons vu dans la première partie, la teneur en carotène des fourrages diminue nettement au cours du séchage et de la conservation : jusqu'à 80 % des carotènes d'un foin de luzerne peuvent être détruits par la lumière solaire en un seul jour. De

Juin à Novembre, les carotènes encore présents peuvent encore diminuer de 60 % par oxydation. De ce fait, les réserves hépatiques en vitamine A des bovins, qui sont maximales en automne (fin de saison de pâturage), diminuent progressivement au cours de l'hiver. Elles sont donc faibles au printemps, à une période correspondant le plus souvent à celle des mises bas, alors qu'il existe un besoin accru en vitamine A en raison de la formation du colostrum et du début de la lactation. On comprend donc l'importance, à la fois pour la mère et pour le veau, d'une complémentation vitaminique A au cours de l'hiver pour la prévention des troubles associés à une carence, que nous allons étudier plus en détails dans le chapitre suivant (14).

1.4 Facteurs influençant l'utilisation de la vitamine A chez les ruminants

Les variations saisonnières des besoins en vitamine A chez les ruminants, sont à l'origine de manifestations diverses lors de carence.

L'incorporation de formes stabilisées de vitamine A dans les aliments, ainsi que le développement de préparations injectables a permis, chez les bovins et les ovins, une complémentation de la ration ou l'administration par voie injectable. Cette dernière permet des apports plus étalés dans le temps, en fonction des contraintes pratiques de l'élevage. Ainsi, lors de l'engraissement de bovins ou d'ovins au pâturage en élevage extensif, le moyen de complémentation le plus simple et le plus efficace sera l'administration parentérale (notamment intramusculaire) à plusieurs mois d'intervalle.

FLACHOWSKY et ses collaborateurs ont étudié l'effet d'une complémentation en vitamine A sur les taux sériques et hépatiques. Ils ont comparé l'efficacité des voies orales et parentérales (21). Ils ont constitué six groupes à partir de 79 vaches à un stade avancé de la gestation et dont le vêlage devrait avoir lieu en hiver :

- Un groupe témoin qui n'a pas été traité
- Groupe A : un groupe a reçu 25 g / j d'un concentré distribué avec la ration, ce concentré contient 2 000 UI de vitamine A et 600 UI de vitamine D₂ / g. Chaque vache a donc reçu 50 000 UI de vitamine A par jour
- Groupe B : un groupe a reçu par voie orale 28 ml d'une solution contenant 50 000 UI de vitamine A, 5 000 UI de vitamine D₃, 30 mg de vitamine E et 100 mg de vitamine C par ml. La solution a été administrée avec la nourriture

4 semaines avant le vêlage, et à J₁, J₃, J₄ et 4 semaines après le vêlage. A chaque administration, les vaches ont donc reçu 1 400 000 UI de vitamine A

- Groupe C : les vaches ont reçu la même solution que celles du groupe B, mais sous la forme d'une injection intramusculaire
- Groupe D : la solution utilisée est la même que celle administrée aux vaches du groupe B, mais l'apport était de 20 ml, soit 1 000 000 UI de vitamine A, 4 semaines avant, et 4 semaines après le vêlage

La complémentation en vitamine A n'ont qu'un effet non significatif sur la concentration sérique, mais la concentration hépatique, de 69 $\mu\text{mol} / \text{kg}$ chez les animaux témoins, atteint 75 à 105 $\mu\text{mol} / \text{kg}$ juste après le vêlage chez les animaux traités. Huit semaines après le vêlage, les valeurs correspondantes sont de 65 et de 74 à 105 $\mu\text{mol} / \text{kg}$. La complémentation permet aussi une augmentation de la teneur du colostrum en vitamine A : celui des vaches témoins en contient 7,4 $\mu\text{mol} / \text{l}$, alors que celui des vaches traitées est compris entre 9,2 et 14,4 $\mu\text{mol} / \text{l}$.

Chez les veaux, les concentrations sériques en vitamine A augmentent également après complémentation. L'efficacité de la conversion de la vitamine A chez la vache est la même, que l'administration soit orale ou parentérale.

Les auteurs préconisent l'apport de 25 g du concentré du groupe A par jour aux vaches en fin de gestation jusqu'en début de la lactation (21).

La complémentation de la vache est donc indispensable afin qu'elle assure, par le colostrum et le lait, un apport au veau. Cela permet une couverture des besoins de ce dernier et la constitution d'une réserve hépatique, qui est pratiquement nulle à la naissance.

Les veaux, notamment lorsque le GMQ attendu est élevé, doivent également recevoir un apport suffisant de vitamine A. Les premiers signes de carence sont une diminution d'appétit et une perte de poids ; cette dernière ne pourra plus être corrigée par la suite. De plus, la capacité à transformer le carotène en vitamine A peut diminuer après l'apparition d'une carence. Mais généralement, la diminution de la consommation d'aliment, précède l'apparition de symptômes classiques de carence (14).

1.4.1 Digestibilité du carotène

Quels que soient les végétaux ou les fourrages, graminées, légumineuses ou le foin de luzerne, des taux de digestibilité élevés ont été mesurés : 55,3 % pour la Matière Sèche, 77,7 % pour le carotène. Ces taux diminuent en fonction du mode de conservation tel que l'ensilage (31,2 %) et le fourrage sec (25,3 %) : la digestibilité diminue à mesure que la maturité progresse et que le taux de lignine augmente (62).

1.4.2 Utilisation du carotène

1.4.2.1 A partir des fourrages secs et des pâturages

Le rétinol plasmatique n'est que très faiblement relié à l'ingestion de vitamine A: c'est la forme ester surtout qui reflète l'ingestion de vitamine, à la fois dans le sang et dans le lait.

Des variations de la concentration en vitamine A et en carotène du sang et du lait apparaissent à la suite d'un changement de régime : des vaches, soumises à une alimentation d'hiver où l'apport est de 20 à 60 mg par jour, ont été mises au pâturage où l'apport est de 2 000 à 6 000 mg par jour. On a alors une augmentation de la quantité de vitamine A dans le plasma et le lait, qui se stabilise en 2 à 5 jours ; les valeurs du carotène n'atteignent un maximum qu'au bout de 3 semaines. Lorsqu'on distribue à ces vaches un régime pauvre en carotènes, les concentrations diminuent de nouveau, lentement pour le carotène, mais rapidement pour la vitamine A.

1.4.2.2 A partir de l'ensilage

L'ensilage, en particulier de maïs, réduit l'utilisation du carotène. Les concentrations de vitamine A et de carotène du lait ne sont pas toujours corrélées à la quantité de carotène ingéré. Pour des vaches nourries avec de l'ensilage puis mises au pâturage, où l'apport de carotène est deux à trois fois plus important, la concentration en vitamine A du lait diminue

significativement, tandis que la concentration en carotène du lait augmente, de façon normale. Il est possible que des produits de dégradation du carotène, biologiquement actifs, se forment lors de la préparation de l'ensilage ou bien que l'ensilage provoque une mobilisation de la vitamine A hépatique. On suppose également qu'au delà d'un certain niveau d'ingestion de carotène, l'absorption intestinale de vitamine A est réduite, de la même façon que l'absorption de carotène est réduite par l'administration de fortes doses de rétinol.

La mobilisation du rétinol hépatique lors de la consommation d'ensilage serait due à la richesse de ce dernier en éthanol, qui tend à provoquer une augmentation du rétinol plasmatique.

1.4.2.3 Influence des nitrates et nitrites

L'épandage de grandes quantités d'engrais azoté augmente la teneur en nitrates des fourrages ; ces fourrages sont généralement plus riches en carotène, mais ce dernier est mal utilisé. Chez les bovins, la concentration de nitrates a, en dessous d'un certain seuil, peu d'effet sur la santé, le rendement et la teneur en vitamine A du lait.

Chez l'agneau, une ration contenant 2,5 % de KNO_3 n'a un effet défavorable sur l'indice de consommation que si l'apport de vitamine A est insuffisant (62).

1.4.3 Effet des régimes riches en énergie

Les rations pour lesquelles la proportion de concentrés domine et qui sont utilisées pour l'engraissement des bovins favorisent l'apparition de lésions hépatiques (type cholangite, abcès ou télangiectasie) et rénales (type néphrite ou kyste), qui seraient la conséquence d'une carence en vitamine A : en effet, pour maintenir les réserves hépatiques de vitamine A, il serait nécessaire d'augmenter l'apport en vitamine A de 50 % par rapport aux apports nécessaires avec des régimes normaux (62).

1.4.4 Effet d'un déficit énergétique

L'importance de la constitution d'une réserve hépatique de vitamine A, possible pendant la période où l'animal consomme des fourrages verts, est primordiale. L'épuisement de ces réserves est souvent rapide : chez les bovins, il ne dépasse pas 6 mois dans le cadre d'une ration où l'apport énergétique est insuffisant.

Dans certaines régions, un apport supplémentaire, souvent indispensable, est possible à partir de certaines sources locales. On peut citer l'huile de palme rouge au Nigeria, les aiguilles de pin en Russie, les feuilles de Mulga (*Acacia aneura*) en Australie ; ces végétaux permettent la constitution de réserves hépatiques d'autant plus importantes que le faible apport de protéines en période de sécheresse empêche la mobilisation ou le transport du rétinol hépatique. Ajouté à l'accroissement des besoins en élevage intensif, ces observations étayent l'existence d'une relation entre le besoin en vitamine A et le taux de croissance (62).

II. ANALYSE DE LA CARENCE EN VITAMINE A CHEZ LES BOVINS A PARTIR D'UN CAS CLINIQUE

2.1 Analyse descriptive

2.1.1 Commémoratifs

La clinique bovine de l'école vétérinaire de Toulouse a été contactée par un éleveur de jeunes bovins à l'engraissement en Janvier 2004. En effet, au cours de l'hiver 2002-2003, l'éleveur a enregistré plusieurs cas de mortalité sur les veaux à l'engraissement, ainsi que des atteintes sévères chez plusieurs autres veaux.

Au cours de cette période, l'essentiel des troubles correspond à des troubles respiratoires survenus sur environ quinze broutards nés dans la même exploitation à l'automne 2002. Une trentaine de taurillons achetés, provenant d'une dizaine d'exploitations différentes ont également été atteints.

Les veaux sont arrivés dans l'exploitation en octobre 2003. L'éleveur n'a constaté aucune anomalie jusqu'en janvier 2004. A partir de cette date, des troubles respiratoires discrets, des problèmes locomoteurs, des kérato-uvéites ainsi que plusieurs cas d'arthrite ont été observés.

Certains de ces veaux sont morts brutalement, tandis que des troubles neurologiques ont été observés chez plusieurs autres veaux.

Chez six veaux ont été noté des lésions oculaires (une exophtalmie), des arthrites, un amaigrissement, un abattement mais peu de signes d'atteinte respiratoire. Ces mêmes veaux n'ont jamais eu d'hyperthermie.

Ces animaux ont été reçu plusieurs administrations de Danofloxacin (A180[®], PFIZER Santé Animale) et de Cefquinone (Cobactan[®], INTERVET) sans amélioration clinique notable. Alternativement, certains ont reçu une ou plusieurs injections de Tylosine (Tylan[®], LILLY, ELANCO VETERINAIRE).

Deux jeunes bovins de la campagne précédente sont restés dans les locaux au départ de la bande qui a été vendue en Juillet 2004. Une quinzaine de veaux a été mise de coté ; ceux-ci ont été en contact avec le lot suivant.

2.1.2 Anamnèse

2.1.2.1 Description de l'exploitation

2.1.2.1.1 Troupeau

L'éleveur possède 150 vaches dont la moitié sont de race Limousine, l'autre moitié était de race Aubrac. La production de cet atelier est constituée exclusivement de jeunes bovins qui sont engraisés jusqu'au poids de 450 kg (jusqu'à l'âge de 16 mois environ).

Ce troupeau a été constitué à partir d'animaux d'une dizaine de troupeaux différents entre Avril et Décembre 2001 à la suite d'un abattage total en Mars 2001 pour cause de tuberculose. Les animaux nouvellement introduits étaient des vaches en fin de gestation ou des génisses ainsi que des broutards.

De plus cet éleveur a acheté 36 génisses Aubrac de 2 et 3 ans entre Décembre 2003 et Janvier 2004.

2.1.2.1.2 Bâtiments et fonciers

Les veaux sont à l'engraissement dans un bâtiment divisé en plusieurs parcs paillés.

L'éleveur possède aussi des estives : dans les Pyrénées, pour 40 vaches et 7 veaux ; et dans le Cantal, pour 70 vaches et 30 veaux.

2.1.2.1.3 Plan sanitaire d'élevage

- Vaccination

Les veaux sont vaccinés au Bovilis Bovigrip[®] (INTERVET). Ils reçoivent une première injection une semaine après la rentrée en étable à l'âge de 10 mois environ, puis une seconde injection, un mois plus tard.

- Vermifugation

Les veaux ont reçu une injection d' Ivermectine et Clorsulon (Ivomec D[®], MERIAL) à la rentrée à l'étable, soit fin Novembre.

Les adultes sont correctement vermifugés à l'aide de Lévamisole[®] et de Nitroxinil (Dovenix[®], MERIAL) en fin de saison de pâturage à la fin du mois de Novembre.

2.1.3 Description des troubles sanitaires

- Hiver 2002-2003

Le propriétaire a observé des troubles respiratoires sur une quinzaine de taurillons nés dans l'exploitation à l'automne 2002 et sur une trentaine de taurillons qui avaient été achetés, provenant d'une dizaine d'exploitations différentes.

Sur les quinze bovins malades durant l'hiver 2002-2003, seuls deux étaient encore vivants le jour de la visite. Le numéro 2380 avec une kératite bilatérale et le numéro 2443.

- Automne 2003- Début 2004

L'éleveur a rencontré différentes pathologies :

- **Veaux n° 8638 et 2417** : problèmes locomoteurs décrits : ils « marchent comme sur des œufs »
- **Veaux n° 0553, 0581 et 9137** : décubitus latéral et convulsions à la suite d'une manipulation, puis se relèvent après quelques minutes. Au total, trois veaux sont morts après avoir eu ce type de symptômes nerveux. L'un est mort rapidement, un autre est mort après 4 à 5 jours d'évolution et le troisième a été euthanasié après le même délai
- **Veaux n° 2417 et 0553** : exophtalmie
- **Veau n° 0578** : kératite
- **Veau n° 0581** : troubles de la vision et crises convulsives

Au cours de la première semaine de Janvier 2004, le propriétaire a constaté une baisse d'appétit de moitié et un abattement sur la quasi-totalité des veaux, quel que soit le lot.

Une absence constante d'hyperthermie a été constatée.

2.1.4 Examen clinique

2.1.4.1 Examen clinique initial

Un premier bovin n° 0551 a été hospitalisé à la clinique bovine de l'ENVT le 26 Janvier 2004 ; il s'agit d'une génisse de race limousine de 10 mois, pesant environ 300 kg. Celle-ci présentait des signes de pneumonie chronique et de polyarthrite ; elle était en décubitus latéral (Annexe 15). Cette génisse n'a été suivie que pendant deux jours avant d'être euthanasiée pour des examens complémentaires (cf. Annexe 8).

Un second bovin n° 0550 a été hospitalisé au sein des hôpitaux du service de pathologie du bétail de l'ENVT le 30 Janvier 2004.

C'est un mâle de race limousine né le 12 Mars 2003, il pèse 265 kg.

Tableau IX: Examen clinique initial du veau hospitalisé

Examen à distance	Il est noté des lésions de teignes sur la tête. L'état de vigilance est légèrement diminué. Cependant, attitudes et postures sont normales. Il n'y a pas de modification des profils abdominaux. La température rectale est normale (38,7 °C) et il n'y a pas de signe de déshydratation.
Examen de la tête (Cf. Annexes 12 et 14)	Deux zones alopeciques rondes, l'une au niveau de l'œil droit, l'autre sur la joue gauche. Exophtalmie bilatérale. Les muqueuses oculaires sont congestionnées. Aucune autre anomalie n'est constatée tant sur les oreilles, le mufle, les parois buccales et gencives, que sur la langue, les dents ou les nœuds lymphatiques.
Examen de l'encolure	L'animal présente un pouls rétrograde au niveau des veines jugulaires. Les nœuds lymphatiques cervical et superficiel sont normaux.
Examen du thorax (Cf. Annexe 13)	La fréquence respiratoire est de 36. L'aire d'auscultation est normale, mais on constate que les bruits respiratoires sont renforcés de chaque côté. On note également des bruits surajoutés de frottement et de crépitements bilatéraux. L'auscultation cardiaque ne révèle rien d'anormal et la fréquence cardiaque est de 96.
Examen des flancs et des parois costales	L'auscultation des contractions ruminales se révèle normale et leur fréquence est de 5 cycles toutes les 5 minutes.

2.1.4.1 Evolution

Ce veau a été hospitalisé au service de pathologie des ruminants du 30 Janvier 2004 au 26 Février 2004.

Les premiers jours, l'animal est apathique et anorexique.

L'exophtalmie est toujours présente.

Il présente une toux profonde et à l'auscultation pulmonaire, il présente des bruits renforcés et un râle bilatéraux ainsi que des bruits de crépitements à droite sur les lobes moyens et crâniens.

01/02/04 : boiterie de soutien du postérieur gauche (Annexe 15). Aucune chaleur ni déformation n'est constatée lors de la palpation du membre concerné.

Au cours de la seconde semaine d'hospitalisation, l'animal retrouve de l'appétit (environ 300 g de concentrés matin et soir).

Cependant, le reste de l'examen clinique n'évolue pas, on a même apparition de jetage bilatéral pendant quelques jours.

Les signes respiratoires sont constants ; lors de la troisième semaine d'hospitalisation, on observe une expiration en deux temps. La boiterie de soutien du postérieur gauche est toujours présente et on remarque un léger gonflement de l'articulation du jarret qui présente une chaleur peu marquée.

Les lésions de teigne s'étendent également.

Euthanasie le 26 Février 2004.

2.1.5 Diagnostic différentiel (58, 60, 50)

2.1.5.1 La forme convulsive d'hypovitaminose A est à différencier de :

- **La polyencéphalomalacie** : celle-ci est caractérisée par un accès soudain de cécité, des convulsions tonico-cloniques, habituellement rencontrée chez des animaux nourris à base de concentrés mais aussi chez des animaux au pâturage ingérant un excès de sulfates dans l'eau ou l'herbe. L'ensemble de ces signes peut être mis en relation avec notre cas clinique.

- **L'intoxication au plomb** : rencontrée dans toutes les tranches d'âge, mais plus communément chez des veaux au pâturage au printemps. Elle est caractérisée par des spasmes musculaires, une hyperesthésie, une cécité et des convulsions tonico-cloniques correspondant aux signes observés précédemment ; cependant ces symptômes sont accompagnés de salivation, de coliques, de mouvements de mâchoires et d'une mort rapide non constatés ici.

- **La listériose** : une alimentation à base d'ensilage peut être à l'origine de la contamination. La listériose provoque une paralysie faciale uni- ou bilatérale et le taux de mortalité est élevé. Les signes paraissent peu évocateurs dans notre cas.

- **La nécrose du cortex cérébral** : entraîne une ataxie, des convulsions pouvant correspondre mais également un opisthotonos et un nystagmus.

- **La méningo-encéphalite thrombosante à *Haemophilus somnus*** : induit une hyperthermie, des symptômes respiratoires et articulaires. La formule leucocytaire est fortement modifiée. Son évolution est rapide. Pathologie peu vraisemblable dans ce cas.

- **La coccidiose** : sous sa forme nerveuse, peut être envisagée. Elle est à l'origine de diarrhée et de ténésme. Elle intervient le plus souvent chez des animaux plus jeunes (à partir de 3 semaines).

- **La tétanie d'herbage** (hypomagnésémie) : celle-ci, primaire chez des vaches en lactation au pâturage au printemps, elle est caractérisée par une hyperesthésie, des convulsions tonico-cloniques, une vision normale et une tachycardie accompagnée de bruits cardiaques sourds. L'aspect aigu et la classe d'âge touchée par cette pathologie ne semblent pas correspondre dans notre cas.

- **La rage** : également dans toutes les tranches d'âge, caractérisée par des réactions mentalement anormales, une paralysie ascendante graduelle progressive, une ataxie conduisant à un relever impossible, les animaux bavent, ne sont plus capables de déglutir. La vision est conservée mais la mort survient en 4 à 7 jours.
- **La maladie d'Aujeszky, l'E.S.B. et le tétanos** : qui sont cependant des affections individuelles.

2.1.5.2 La forme oculaire de l'hypovitaminose A est à différencier de :

- **Des cécités centrales** : polyencéphalomalacie, intoxication au plomb, méningo-encéphalite.
- **Des cécités périphériques** : atteinte bilatérale lors de pathologies oculaires.

Une diminution du gain de poids, un retard de croissance ou des performances de reproduction diminuées sont des éléments cliniques généraux qui ne sont pas limités aux carences en vitamine A.

Pour le cas qui nous concerne, le diagnostic différentiel des symptômes respiratoires se fait bien sûr au travers des recherches d'affections qui peuvent être d'origine parasitaire, microbienne ou bien virale.

2.1.6 Examens complémentaires

2.1.6.1 Prélèvements réalisés

Plusieurs analyses complémentaires ont été réalisées sur ces bovins :

A leur arrivée, des prises de sang ont été faites.

La génisse n°0551 a été autopsiée et des prélèvements en vue d'analyses parasitologiques, bactériologiques et histologique sont été réalisés (encéphale, moelle épinière, poumon, muscle de la cuisse, masse commune).

Une analyse d'urine est faite le lendemain de l'arrivée du veau n°0550.

Au début de sa troisième semaine, l'animal est soumis à une ponction de liquide céphalo-rachidien pour une analyse cytologique et bactériologique.

2.1.6.2 Résultats des analyses

2.1.6.2.1 Génisse n°0551

Les résultats de l'analyse de biochimie sanguine se trouvent en Annexe 2.

L'autopsie de l'animal a été réalisée le 29 Janvier 2004 (Cf. Annexe 10).

Voici les lésions macroscopiques majeures :

Conformation	Convexe	Probablement à mettre en relation avec l'anorexie constatée
Etat engraissement	+	
Etat de conservation	+	
Jarret droit	Surface articulaire du métatarse irrégulière ; liquide synoviale d'aspect et de quantité normaux	
Muscles cruraux internes	Myosite d'intensité et d'extension marquées	L'animal se trouvait en décubitus fréquent voire permanent
Nœuds lymphatiques iliaco-fémoraux	Hypertrophie modérée	

Moelle épinière	Th 10 – L 12 : Hématome sous-dural (diamètre de 1 cm) comprimant la moelle	La compression de la moelle explique le décubitus
Poumons	Lobes crânio-ventraux : congestion et induration marquées ; bronchiectasie marquée, muco-pus en quantité modérée dans les bronches et bronchioles, nombreux foyers blanchâtres péri bronchiques	Signes de broncho-pneumonie effectivement constatée
Nœuds lymphatiques trachéo-bronchiques	Hypertrophie marquée	
Caillette	Muqueuse fundique marquée de plusieurs ulcères superficiels, blanchâtres, de 2-3 mm de diamètre	

Les conclusions nécropsiques sont une broncho-pneumonie crânio-ventrale d'extension marquée, d'évolution chronique ; et un hématome médullaire comprimant la moelle à la jonction thoraco-lombaire.

Les résultats de virologie sont négatifs pour le RS et la coproscopie (technique iodo-mercurate de potassium et flottation totale) montre simplement la présence de coccidies peu nombreuses.

Les résultats d'histologie sont les suivants :

Encéphale	Absence de lésions microscopiques d'intérêt diagnostic
Moelle épinière	<ul style="list-style-type: none">▪ <u>Cervicale</u> : absence de lésions microscopiques d'intérêt diagnostic.▪ <u>Thoracique</u> : hémorragie sous-durale et extramédullaire récente intéressant les $\frac{3}{4}$ de la circonférence médullaire ; absence de lésions médullaires parenchymateuses sur les deux segments thoraciques examinés.▪ <u>Lombaire</u> : hémorragie sous-durale récente et extramédullaire intéressant les $\frac{3}{4}$ de la circonférence médullaire, associée à des remaniements nécrotico-dégénératifs de la substance blanche en regard (malacie diffuse, nombreux sphéroïdes et ballonnisation axonale sévère, hémorragies parenchymateuses multifocales modérées, absence de recrutement cellulaire).
Muscle cuisse	Absence de lésions microscopiques d'intérêt diagnostic permettant d'écarter une carence possible en Vitamine E et Sélénium
Masse commune	Absence de lésions microscopiques d'intérêt diagnostic
Poumon	Absence de lésions microscopiques d'intérêt diagnostic

Les conclusions sont une hémorragie sous-durale et extramédullaire d'évolution aiguë en regard des segments thoraciques et lombaires, avec des lésions médullaires dégénératives lombaires secondaires à un phénomène compressif.

Les résultats de l'analyse bactériologique effectuée sur le poumon révèle la présence d'*Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. La recherche de mycoplasmes est également positive, avec un typage qui identifie *Mycoplasma bovis*.

Les mycoplasmes infectent fréquemment les cheptels bovins. Parmi eux, *Mycoplasma bovis* est l'espèce la plus pathogène dans les pays indemnes de péripneumonie contagieuse du bovin puisqu'elle provoque des bronchopneumonies, des arthrites et des mammites, et engendre des pertes économiques considérables. Même si *M. bovis* peut être isolé seul lors de pneumopathies, il est souvent associé à d'autres micro-organismes pathogènes. Dans ce cas il n'a probablement aucun rôle primaire et peut être considéré comme un pathogène de sortie.

2.1.6.2.2 Veau n° 0550

L'analyse d'urine prélevée à l'arrivée révèle un pH de 8 ainsi qu'une faible activité peroxydasique.

Les résultats des analyses sanguines réalisées au laboratoire de l'E.N.V.T. sont présentés dans les Annexes 3 et 4.

On constate une anisocytose.

Lors de la seconde semaine d'hospitalisation, d'autres paramètres biochimiques ont été demandés :

- **ASAT** : 196 UI/l.
- **Gamma GT** : 195 UI/l.
- **C.K.** : 133 UI/l.

D'autres analyses ont été réalisées dans un autre laboratoire vétérinaire :

- **T₄** : 11,4 nmol/l. Valeurs usuelles : 60-100 nmol/l.
- **GSH-pxe** : 62 U/gHb. Valeurs usuelles : 150-400 U/gHb.
- **SoDe** : 2978 U/gHb. Valeurs usuelles : 1400-2500 U/gHb.

Enfin, un dosage de rétinol et de vitamine E :

- **Rétinol** : 0,05 mg/l Valeurs usuelles : >0,25 mg/l.
- **Vitamine E** : 0,53 mg/l Valeurs usuelles : 6 à 15 mg/l.

L'animal présente donc une carence sévère en vitamines A et E.

Les résultats des ponction articulaire et de liquide céphalo-rachidien n'ont pas été significatives.

A son arrivée, le veau a été soumis à une recherche de virus respiratoire qui s'est révélée négative.

L'autopsie de ce bovin a été réalisée le jour de l'euthanasie au sein de l'école vétérinaire (cf. Annexe 11). Voici le compte- rendu des lésions macroscopiques majeures :

Conformation	Convexe	Probablement à mettre en
Etat d'engraissement	+	relation avec une anorexie chronique
Etat de conservation	+	
Peau	Multiples lésions de teigne, nummulaires, de 1 à 5 cm de diamètre	
Articulation coxo-fémorale gauche	Rupture partielle du ligament rond, un caillot sanguin de 2 cm de diamètre dans la cavité articulaire. Le nœud lymphatique ilio-coxo-fémoral conserve cependant une taille normale	
Poumons	Lobes craniaux et extrémité du lobe moyen droit : induration marquée, couleur homogène, rouge sombre ; multiples abcès de 1 à 5 mm de diamètre, à coque fine, à contenu pâteux, sec, jaunâtre	Signes de broncho-pneumonie effectivement constatée

Les conclusions nécropsiques sont les suivantes :

Rupture partielle du ligament rond de l'articulation coxo-fémorale gauche et pneumonie cranio-ventrale chronique d'extension modérée.

L'analyse histologique du poumon a mis en évidence quelques abcès broncho-centriques.

2.1.7 Visite d'exploitation

2.1.7.1 Facteurs de risque identifiés lors de la visite

2.1.7.1.1 Démographie, renouvellement et introductions.

L'achat de bovins constitue un facteur de risque d'introduction de nouveaux agents infectieux dans le troupeau. Le stress lié au transport augmente encore ces risques d'excrétion au moment de l'introduction.

La multiplication des origines des bovins achetés et l'étalement dans le temps des achats augmentent d'autant les risques d'introduction d'agents infectieux.

Au cours de l'hiver 2002-2003, l'apparition des troubles respiratoires coïncide avec l'introduction d'un lot d'une trentaine de taurillons provenant d'une dizaine d'exploitations différentes. Les troubles ont concerné à la fois les animaux introduits et ceux déjà présents dans l'exploitation qui ont été en contact avec eux.

En Décembre 2003 et en Janvier 2004, d'autres animaux ont été achetés (36 Aubracs de 2 et 3 ans). De nouveau, cet achat représente un risque d'introduction d'agents infectieux.

Afin de limiter les risques d'introduction et de propagation d'agents infectieux lors d'achats, il est recommandé de regrouper au maximum ces achats dans le temps. De plus, si cela est possible, il faut respecter une quarantaine avant le mélange avec le reste du troupeau.

2.1.7.1.2 Alimentation

La ration quotidienne distribuée aux jeunes bovins d'environ 18 mois :

- Paille à volonté.
- Concentré 7 à 8 kg : 75 % de blé et 25 % de complémentaire azoté à 40 % de protéines (Aliment Purina[®] 40 % : tourteaux d'extraction de tournesol, de soja cuit et de colza ; issues de maïs ; co-produit liquide de fermentation ; son de blé ; urée ; huile de palme ; chlorure de sodium).
- Bicarbonate de sodium : 50 g.
- Complémentation minérale et vitaminique : aucune.

Tableau X: Caractéristiques des animaux.

Poids moyen (kg)	400.00
Gain moyen quotidien (g)	1200.00
Additif efficace (ex : Monensin)	Non
Type de stabulation	Libre

Tableau XI: Liste des aliments et ration quotidienne.

Paille de blé	(kg brut)	1,14
Purina [®] 40 (cf. Annexe 5)	(kg brut)	1,14
Blé dur	(kg brut)	4,53
Bicarbonate de sodium	(kg brut)	0,050

La ration distribuée est équilibrée sur les plans énergie et azote ; mais, en l'absence de complémentation, est déficitaire en minéraux et en vitamines (Contraintes calculées en Annexe 6).

2.1.7.1.3 UTA et responsabilités

L'éleveur travaille sur l'exploitation avec l'aide de son père.

La taille du troupeau (150 mères plus l'atelier d'engraissement) génère une charge de travail élevée.

2.1.7.2 Examens complémentaires

2.1.7.2.1 Veaux envoyés pour diagnostic approfondi à l'E.N.V.T

Cf. Annexes 9, 10 et 11.

2.1.7.2.2 Sérologies

Cf. Annexe 7.

Conclusions :

- Les analyses concernant l'IBR (Rhino-trachéite Infectieuse Bovine) révèlent que les animaux testés sont tous séronégatifs. Ils n'ont donc jamais été en contact avec ce virus.
- Les analyses concernant le BVD (Bovine Viral Diarrhea) indiquent que tous les animaux testés sont séronégatifs. Ils n'ont donc jamais été en contact avec ce virus.
- Les analyses concernant le VRS (Virus Respiratoire Syncytial) font observer une séropositivité sur la totalité des animaux. Ceci peut s'expliquer par la vaccination au Bovilis Bovigrip[®].
- Les analyses concernant le PI-3 (Para-Influenza 3) font également observer la séropositivité sur la totalité des animaux peut s'expliquer par la vaccination au Bovilis Bovigrip[®].

Pour le VRS et le PI-3, il n'est pas possible de savoir si certains de ces animaux ont été en contact avec le virus sauvage.

2.1.7.2.3 Biochimie

Les résultats d'analyses sont reportés en Annexe 8.

- Ces résultats révèlent une carence sévère en sélénium (GSH-pxe) traduisant une carence d'apport.
- Une carence sévère en vitamine A est mise en évidence suite aux analyses. Les teneurs du plasma en vitamine A sur les veaux testés sont bien en dessous des valeurs permettant une croissance optimale. Les performances en terme de croissance de veaux à l'engraissement ne sont pas diminuées tant que la teneur en vitamine A du plasma ne passe pas en dessous de 0,25 mg/L. Si cette valeur se trouve entre 0,20 et 0,40, les réserves hépatiques permettent de maintenir une concentration suffisante en vitamine A dans le plasma pendant 90 à 120 jours. Si ces réserves s'avèrent insuffisantes, une complémentation de la ration devient indispensable.
- Il apparaît également une carence sévère en vitamine E.
- Les résultats montrent une carence en T₄ traduisant une carence d'apport en iode sur le veau 0550, existant probablement sur les autres veaux.
- Une hypocalcémie est notée chez la quasi-totalité des veaux.
- Les activités en créatine kinase (CK) sont légèrement élevées. Seul le veau 0581 a une activité en CK très élevée, liée à une crise lors du prélèvement.

Finalement la majorité des animaux présente une carence multiple, aussi bien pour les vitamines, que les oligo-éléments ou les minéraux.

2.1.7.3 Bilan diagnostique

2.1.7.3.1 Troubles respiratoires

Les autopsies à l'E.N.V.T. ont confirmé l'existence de lésions chroniques compatibles avec une infection respiratoire survenue au cours de l'hiver précédent.

L'efficacité d'un traitement est conditionnée par sa précocité, sa durée ainsi que l'adéquation entre la molécule utilisée et l'agent infectieux en cause.

L'introduction d'animaux achetés, tout comme la rentrée à l'étable ou tout mélange d'animaux d'origines différentes représentent des facteurs de risque pour l'introduction d'agents infectieux à tropisme respiratoire, notamment les mycoplasmes.

Cependant ces troubles respiratoires ne sont en relation directe avec la carence qui nous intéresse.

2.1.7.3.2 Troubles nerveux, de croissance et oculaires

Les signes cliniques observés sur les veaux depuis l'automne 2003, ainsi que la baisse d'appétit et l'abattement peuvent être expliqués par une carence en minéraux, oligo-éléments et vitamines.

Les dosages biochimiques réalisés sur plusieurs veaux ont permis de mettre en évidence l'existence de carences sévères en calcium, sélénium, vitamines A et E.

Les symptômes d'exophtalmie (gros yeux), cécité, convulsions, retard de croissance sont compatibles avec la seule carence en vitamine A (cf. Annexe 12 et 14).

Lorsqu'ils sont au pâturage, les animaux trouvent des quantités suffisantes de vitamines A et E dans l'herbe. Les conditions climatiques exceptionnelles de l'été 2003 n'ont probablement pas permis de constituer un « stock » suffisant au cours de l'été, pour aborder la période d'engraissement. De plus, en l'absence de complémentation minérale et vitaminée, la ration d'engraissement ne pouvait couvrir les besoins.

Le délai entre la rentrée à l'étable et l'apparition des troubles en Janvier 2004 peut s'expliquer par la diminution progressive des quelques réserves accumulées pendant l'été jusqu'à un seuil critique.

Le cumul des carences en minéraux, oligo-éléments et vitamines aggrave les conséquences de chacune d'entre elles prise séparément. Par ailleurs, ces carences fragilisent les animaux qui sont plus sensibles aux infections en particulier respiratoires.

2.1.7.4 Propositions de conduite à tenir : traitement individuel et collectif

2.1.7.4.1 Traiter et prévenir la carence

- Apport immédiat par voie injectable.

La solution la plus rapide est l'administration d'une association de vitamine A et de sélénium à raison de 5 mg de sélénite de sodium pour 100 kg PV ainsi qu'une association de vitamines A, D₃ et E à raison de 10 à 20 000 UI de vitamine A par kg PV.

- Relais par voie orale.

La ration actuellement distribuée est déficitaire en calcium et en phosphore, respectivement 40 g et 11 g par jour. L'ajout d'un AMV ayant un rapport phosphocalcique de 4 est nécessaire. La quantité d'AMV à ajouter sera fonction de sa concentration en ces minéraux.

Les AMV classiquement utilisés ont une concentration en vitamine A comprise entre 300 000 et 500 000 UI/kg, concentrations suffisante pour un bovin à l'engraissement s'il reçoit au moins 100 g de cet AMV par jour.

2.1.7.4.2 Limiter les troubles d'origine infectieuse

Les risques élevés de troubles respiratoires rencontrés dans cette exploitation (comme l'organisation du bâtiment ainsi que les origines multiples pour la reconstitution du troupeau) associés à une carence peuvent conduire à de sévères troubles sanitaires.

- A l'achat et lors de la rentrée à l'étable.

Les contraintes liées à l'introduction d'animaux ont un impact négatif sur les résultats sanitaires.

Néanmoins, quelques principes peuvent être rappelés :

Séparation d'un secteur de transit où les bovins ne restent que quelques jours et un secteur d'élevage, sans contact physique entre les deux types d'animaux.

Constituer des lots d'élevage sur un minimum d'entrées et sur la plus courte période de temps possible (environ une semaine).

Eviter d'ajouter des animaux, même transitoirement, à un lot d'élevage constitué depuis plus d'une semaine.

Pour les lots d'élevage, réaliser un secteur de « quarantaine » pour les opérations de prévention (vermifugation, vaccination), pour repérer les animaux malades et les traiter, apporte souvent des améliorations.

De plus, la mise en place d'une métaphylaxie adaptée peut permettre de limiter la propagation des agents bactériens et des mycoplasmes, couramment responsables des troubles respiratoires chez les bovins. La tulathromycine (Draxxin[®]) est un antibiotique montrant de bons résultats dans ce cadre d'utilisation. L'avantage de cette molécule est sa très longue durée d'action (9 jours). Une injection unique à la rentrée à l'étable ou lors de l'achat d'animaux permettra de couvrir efficacement la période à risque de propagation des mycoplasmes et autres agents bactériens respiratoires

- Vaccination.

La vaccination contre les agents infectieux responsables de broncho-pneumonies infectieuses au moment de la rentrée devrait être poursuivie. L'objectif est une protection vis-à-vis des agents majeurs de troubles respiratoires au cours de l'hiver, période à risque au cours de laquelle les animaux sont confinés au sein des bâtiments et sont plus sensibles aux infections respiratoires.

Cette vaccination, mesure préventive, vient en complément de la métaphylaxie.

2.1.8 Pronostic

L'issue d'une carence en vitamine A n'est évidemment pas fatale à court terme par elle-même. Cependant, les effets produits sur le système immunitaire peuvent conduire à des infections secondaires parfois graves. C'est pourquoi il est nécessaire de dépister ces carences précocement. De plus, la présence de signes cliniques qui montrent une atteinte du système nerveux (comme les convulsions) peut quelques fois conduire à des chocs mortels comme les cas rencontrés dans cette exploitation.

Les signes cliniques associés telle que la cécité nocturne sont réversibles suite à un traitement adéquat. Pourtant si on atteint le stade de cécité complète, le traitement intervient alors trop tardivement pour pouvoir être efficace.

III. EFFETS D'UNE CARENCE CHEZ LES BOVINS

La vitamine A (le rétinol) est présente dans les végétaux, celle-ci peut être synthétisée par les cellules de la muqueuse de l'intestin grêle à partir de précurseurs tels que les caroténoïdes. Les précurseurs de la vitamine A sont abondants dans la ration des bovins sous forme de β -carotène ou de rétinoïdes (palmitate de rétinol ou acétate). Les caroténoïdes des fourrages sont transformés en rétinol dans le foie ou dans l'intestin.

Une carence en vitamine A peut être causée par une teneur insuffisante de la ration en vitamine A ou ses précurseurs, ou par un défaut d'absorption dans le tractus digestif. Chez les jeunes animaux, les signes de carence sont essentiellement des troubles nerveux liés à une augmentation de la pression intracrânienne et du tronc spinal. Chez les animaux adultes, le syndrome est caractérisé par la diminution ou l'absence de vision nocturne, une kératinisation de la cornée, du pityriasis, des anomalies de croissance des onglons, des pertes de poids, et de l'infertilité. Les malformations congénitales sont fréquentes sur la descendance de mères carencées. La vitamine A peut également avoir un effet protecteur sur de nombreuses maladies infectieuses et la protection immunitaire

3.1 Etiologie

La carence en vitamine A peut être soit primaire, en raison d'un défaut d'apport de vitamine A ou de ses précurseurs dans la ration, soit secondaire lors de maladie au cours de laquelle, même si la complémentation de vitamine A ou de ses précurseurs est adéquate, leur digestion, absorption ou métabolisme sont perturbés par une déficience au niveau des tissus.

3.2 Epidémiologie

3.2.1 Carence en vitamine A primaire

L'hypovitaminose A a une importance économique majeure sur des groupes d'animaux au pâturage ou dont la ration contient une quantité insuffisante de vitamine A ou de ses précurseurs. Généralement, les animaux au pâturage reçoivent un apport vitaminique qui suffit à leurs besoins, excepté lors de sécheresse prolongée. Les animaux en stabulation peuvent être carencés si la complémentation n'est pas adéquate car la ration de base est généralement plus pauvre en vitamine A.

Par exemple, une ration distribuée à des animaux en stabulation contenant de la pulpe de betterave déshydratée, des concentrés et un foin de mauvaise qualité, peut être à l'origine d'une carence en vitamine A (50).

3.2.1.1 Carence au pâturage

Il est possible d'observer des cas d'hypovitaminose A chez des bovins au pâturage sur des terrains secs lors de sécheresse. Cependant, même dans ces conditions, les carences en vitamine A ne sont pas systématiquement observées car les réserves hépatiques sont souvent suffisantes et les périodes de carence insuffisamment longues pour que les réserves atteignent un niveau critique et ne puissent plus subvenir aux besoins.

En effet, les bovins peuvent résister à des régimes naturels carencés pendant 5 à 18 mois, avant que des signes cliniques apparaissent. Cependant, durant la saison sèche (Octobre à Juin), dans la région du Sahel en Afrique de l'Ouest, les bovins sont maintenus sur des prairies sèches avec une végétation constituée d'arbrisseaux ligneux, ce qui ne constitue pas une source suffisante de protéine et de vitamine A alors que les réserves hépatiques sont déjà faibles. Ces conditions difficiles conduisent à une carence en vitamine A caractérisée par une cécité nocturne, une xérophtalmie, des retards de croissance, des problèmes de reproduction et une mortalité accrue (60).

Attentifs à l'apparition de cette cécité nocturne, les meneurs de bêtes les conduisent, lorsque c'est possible, vers des terrains plus verts. Certains groupes ethniques sont d'ailleurs dépendants du lait de ces troupeaux comme source de vitamine A, et la cécité nocturne touche aussi bien les femmes enceintes ou qui allaitent, que les jeunes enfants, alors que les signes sont apparus dans les troupeaux durant la saison sèche. C'est pourquoi l'augmentation du taux de vitamine A dans le lait des vaches diminue les signes cliniques de carence en vitamine A dans les familles des meneurs de bêtes. Il existe une relation assez étroite entre l'apparition de la carence chez les bovins et l'apparition chez la population qui les élève.

En Afrique, les carences primaires en vitamine A sont encore relativement fréquentes dans les troupeaux de bovins dont la ration est essentiellement composée de pâturage donc de fibres. Les bovins âgés entre 6 et 8 mois ayant passé un été de sécheresse au pâturage sont souvent carencés.

3.2.1.2 Les carences maternelles

Les carences maternelles en vitamine A sont souvent à l'origine de l'apparition de signes d'hypovitaminose chez les veaux.

Par exemple, dans un troupeau de 240 génisses dont la ration était fortement carencée en vitamine A, 89 veaux sont mort-nés, 47 sont nés vivants mais aveugles et faibles et moururent en 1 à 3 jours après la naissance. La cécité, avec dilatation des pupilles, du nystagmus, une faiblesse et une incoordination motrice sont caractéristiques de la carence en vitamine A. La carence chez la mère n'a de conséquences chez le veau que dans certaines circonstances. Ainsi, le carotène, que l'on trouve dans les fourrages, ne passe pas la barrière placentaire. Même une consommation accrue de fourrages verts par la vache avant le vêlage n'augmente pas les réserves hépatiques en vitamine A chez les veaux nouveaux-nés. Cependant, la vitamine A sous sa forme estérifiée, présente dans les huiles de poisson, traverse la barrière placentaire dans l'espèce bovine. Une complémentation par administration parentérale avant le vêlage, augmente les réserves en vitamine dans le foie du fœtus. De plus, une alimentation avant le part contenant des carotènes et de la vitamine A sous sa forme alcoolique, augmente la teneur en vitamine A du colostrum. Les premiers besoins vitaminiques des jeunes animaux sont couverts par le colostrum, celui-ci est toujours plus riche en vitamine que le lait mais son taux diminue rapidement après quelques jours (60).

Les vaches gestantes pendant l'hiver consomment des fourrages de faible qualité, et une complémentation en vitamine A durant l'hiver est absolument nécessaire pour assurer un développement correct du fœtus. Cette complémentation doit être maintenue jusqu'à la mise bas pour permettre un colostrum suffisamment riche en vitamine A.

3.2.1.3 Adéquation de la complémentation

L'ajout de vitamine A dans la ration n'est pas toujours suffisante à prévenir les carences. Le carotène et la vitamine A sont rapidement oxydés, particulièrement en présence d'acides gras insaturés. Les solutions huileuses sont moins satisfaisantes que les solutions sèches ou aqueuses, particulièrement lorsque les rations doivent être stockées pour une période assez longue. Les concentrés peuvent perdre jusqu'à 32 % de leur teneur en vitamine A.

Dans les concentrés commerciaux, la chaleur, la lumière et les mélanges minéraux augmentent le taux de destruction de la vitamine A. DIVERS a montré que 47 à 92 % de la vitamine A de plusieurs compléments minéraux et vitamines étaient détruits après une semaine d'exposition à des minéraux, une humidité relative, la lumière et une température élevée (15).

3.2.1.4 Les jeunes bovins en lots

L'hypovitaminose A a été observée dans des lots de jeunes bovins aux Etats-Unis alors qu'ils étaient nourris avec des rations pauvres en carotène ou en vitamine A pendant une période de plusieurs mois. L'apparition des signes cliniques chez des bovins en croissance s'observe typiquement 6 à 12 mois après un régime carencé en carotène ou en vitamine A.

Les rations dites sèches, à base d'orge et de paille d'orge sans aucune complémentation ou une complémentation mal adaptée, ne permettent pas un apport suffisant. Les graines, excepté le maïs jaune, contiennent des taux négligeables de carotène, et les foins de céréales sont tout aussi pauvres. Les foins, récoltés tardivement, lessivés par la pluie, blanchis par le soleil ou stockés pendant de trop longues périodes, perdent la plupart de leur teneur en carotène. Le carotène contenu dans le maïs jaune est également nettement diminué lors de

stockage de trop longue durée. De plus, sans que l'on comprenne exactement pourquoi, la conversion par les ruminants du carotène présent dans des aliments, comme l'ensilage, est moins efficace.

L'apparition d'hypovitaminose A est plus fréquemment rencontrée dans des lots de jeunes bovins à l'engraissement que dans des lots de génisses recevant la même ration. Certains ont suggéré que ce dimorphisme sexuel était peut-être du à la production de vitamine A par les corps lutéiniques chez la femelle.

BOOTH a diagnostiqué une carence en vitamine A chez un troupeau de JBB Hereford de 18 à 20 mois recevant un régime constitué d'orge, de paille et d'orge hachée sans complément minéral vitaminé (CMV). Les animaux présentent de l'ataxie, un faible GMQ (gain moyen quotidien), de la cécité nocturne et parfois une cécité totale. Les concentrations sériques de vitamine A sont faibles à très faibles : 20 à 180 $\mu\text{g} / \text{l}$; dans le plasma, une concentration inférieure à 200 $\mu\text{g} / \text{l}$ est associée à une carence ; il en est de même pour une concentration hépatique de vitamine A inférieure à 600 $\mu\text{g} / \text{l}$.

Les animaux les moins atteints ont récupéré en deux semaines grâce à un apport oral et parentéral (intramusculaire) de vitamine A (6).

Une autre observation de carence en vitamine A chez des bovins en croissance a été décrite par SAVEY. Il a analysé les résultats de deux séries de carence en vitamine A chez des taurillons aux Etats-Unis.

Les animaux d'une première série, mis en lot à l'âge de 8 mois, sont âgés de 14 mois lors de l'apparition des premiers symptômes. Ces taurillons, ainsi qu'un lot de génisses, reçoivent une ration apportant théoriquement 19 000 UI de vitamine A sous forme de poudre de palmitate de vitamine A. Les génisses, contrairement aux taurillons, ont accès à du fourrage vert et n'ont pas de symptômes de carence.

Les taurillons de cette première série sont en bon état général ; 6 d'entre eux ont une amaurose et des convulsions tonico-cloniques ; 6 autres ne présentent que de l'amaurose, 12 autres uniquement des convulsions. On a dans ce cas une disparition des réflexes oculaires (clignement à la menace, réflexes pupillaires) et l'apparition d'un œdème papillaire.

La seconde série d'animaux ayant présenté des symptômes de carence est constitué d'animaux de 18 à 20 mois mis en lot depuis 1 an et consommant une ration sans CMV ni fourrage vert.

Ces animaux sont globalement en mauvais état. Deux d'entre eux sont en décubitus latéral, l'un présente des convulsions tonico-cloniques avec opisthotonos, quelques autres présentent de l'héméralopie. Un des taurillons est mort. L'examen ophtalmoscopique met en évidence les mêmes anomalies que dans le premier groupe.

Le diagnostic de carence sur ces deux groupes d'animaux est confirmé par un dosage sérique du rétinol. Les concentrations sériques, des animaux ayant des signes cliniques sont comprises entre 0 et 90 $\mu\text{g} / \text{l}$, la norme étant de 200 à 300 $\mu\text{g} / \text{l}$. On note une corrélation forte entre une faible concentration de rétinol et la sévérité du tableau clinique chez les animaux carencés.

Un traitement a été mis en place, constitué d'un apport de 300 000 UI par voie orale, 250 000 UI par voie intramusculaire et 150 000 UI par voie orale une semaine plus tard, ainsi qu'un apport de fourrage vert *ad libitum*.

Ce traitement a permis la régression de tous les symptômes oculaires, et un retour à l'état général correct. La présence d'une ataxie, d'incoordination ou de crises tonico-cloniques, doit faire suspecter une carence en vitamine A en particulier lorsque les animaux ne reçoivent pas de CMV, voire suspecter la dégradation de la vitamine A du CMV dans le cas contraire. L'examen ophtalmoscopique permet de distinguer la carence en vitamine A d'une nécrose du cortex cérébral, de saturnisme, toutes deux à l'origine de troubles nerveux comparables. L'amaurose dans ces deux derniers cas n'est pas accompagnée de la disparition des réflexes oculaires ni de l'apparition d'un œdème papillaire (64).

3.2.2 Carence en vitamine A secondaire

La carence en vitamine A secondaire peut être observée lors d'affection chronique du foie ou des intestins, car une grande partie de la conversion du carotène en vitamine A a lieu dans l'épithélium intestinal, et le foie est le principal site de stockage de la vitamine A. La consommation de phosphore inorganique affecte le stockage de la vitamine A, les rations comprenant de faibles taux de phosphore facilitent en effet le stockage de la vitamine A. Ceci peut effectivement avoir un effet qui est cependant limité sur les besoins en vitamine A lors de périodes de sécheresse alors que le phosphore est peu présent ; cet effet peut être plus marqué chez les bovins en stabulation dont la ration est riche en concentrés. Cependant, une carence en phosphore peut diminuer l'efficacité de la conversion du carotène. Les vitamines C

et E limitent la dégradation de la vitamine A dans la ration et pendant la digestion. Les facteurs qui sont susceptibles d'augmenter les besoins en vitamine A sont une température élevée, une forte concentration en azote de la ration qui diminue la conversion de carotène en vitamine A, et un taux de croissance élevé. Un statut de l'animal pauvre en vitamine A et un niveau élevé de carotène absorbé peuvent diminuer la biodisponibilité du carotène ingéré.

Une ingestion prolongée d'huile minérale, qui est utilisée pour prévenir une météorisation par épandage sur les végétaux ou la ration avant la sortie au pâturage, peut faire diminuer les taux de carotène et de vitamine A plasmatiques. Ces effets délétères sont fortement improbables, étant donnée la courte période d'utilisation de cette technique, et les grandes quantités de vitamine A et de carotène ingérées à cette saison là.

3.3 Observations cliniques

L'observation clinique de la carence en vitamine A est très comparable entre les différentes espèces. Les signes cliniques varient pourtant en fonction de l'âge de l'animal atteint (15). Cependant, en raison des réponses spécifiques de chaque tissu et organe, des variations sont observées (34).

3.3.1 Cécité nocturne

L'incapacité à voir en lumière crépusculaire est le signe le plus précoce dans toutes les espèces (sauf chez le porc chez lequel ce signe n'apparaît qu'à un stade critique de la carence et il est donc tardif). C'est un signe majeur pour le diagnostic, il est souvent considéré comme pathognomonique de l'hypovitaminose A.

3.3.2 Xérophtalmie

La xérophtalmie accompagnée d'un étirement et d'un voile de la cornée, n'existe que chez les bovins. Dans les autres espèces, on trouve une diminution de la sécrétion oculaire, suivie d'une kératinisation de la cornée, d'un voile et parfois d'une ulcération et de photophobie.

3.3.3 Changements dermatologiques

Ces changements se traduisent par l'apparition de poils rêches, secs, broussailleux et souvent décolorés. Chez le porc, on a également des maladies cutanées séborrhéiques (66). Chez les bovins, l'apparition de taches ressemblant à des écailles a été constatée.

3.3.4 Croissance et GMQ

Lors de carence spontanée en vitamine A, il est peu probable que l'amaigrissement soit uniquement imputable à la carence. On trouve généralement de nombreuses carences protéiques et énergétiques associées. Cependant, lors de reproduction expérimentale d'une carence sévère en vitamine A, on peut observer une baisse de l'appétit, de la faiblesse, et en conséquence un arrêt de la croissance et un amaigrissement (37).

Quelles que soient les conditions expérimentales ou spontanées, les ovins maintiennent leur poids jusqu'à des taux plasmatiques de vitamine A très bas.

Chez des taurillons carencés en vitamine A qui étaient atteints de cécité et de convulsions, le développement avait été normal. L'amaigrissement ou la diminution de la croissance ne sont donc pas toujours observés (15).

3.3.5 Efficacité des fonctions de la reproduction

L'hypovitaminose A est une des causes majeures d'infertilité. Les mâles et les femelles sont atteints de la même manière.

Chez le mâle, la dégénération des épithéliums germinaux des tubes séminifères induit une diminution de la motilité des spermatozoïdes qui sont produits. Cette dégénération peut conduire à une réduction voire un arrêt de la spermatogenèse selon le degré de sévérité de la carence. Les taureaux carencés en vitamine A ont une puberté retardée, une diminution de la libido et une spermatogenèse réduite (33).

Chez les jeunes béliers les testicules sont visiblement plus petits que la normale.

Chez la femelle, le taux de fécondité est diminué. On observe des effets jusque sur la dernière période de la gestation; une dégénération placentaire conduit à un avortement et à un mort-né ou à un nouveau-né faible voire aveugle. Les rétentions placentaires sont également fréquentes.

Le maintien d'une ration pauvre en carotène peut diminuer l'efficacité de la reproduction et avoir des effets délétères sur les fonctions pituitaire, testiculaire et ovarienne (58).

3.3.6 Système nerveux

La vitamine A (qui n'est pas synthétisée dans le rumen) et la vitamine B₁ (ou thiamine, qui est synthétisée par les bactéries du rumen) sont communément impliquées dans des troubles neurologiques chez les bovins (43).

Les signes associés à des lésions du système nerveux sont :

- Une paralysie des muscles squelettiques due à des lésions des racines des nerfs périphériques
- Une encéphalopathie due à l'augmentation de la pression intracrânienne
- Une cécité due à la compression du nerf optique (76)

3.3.6.1 *Paralysie*

La forme paralytique se manifeste par une modification de la posture à cause de la faiblesse et de l'incoordination. Les membres postérieurs sont généralement les premiers atteints, tandis que les antérieurs sont plus tardivement atteints. En phase terminale, on observe une paralysie complète des membres.

3.3.6.2 Convulsions

L'encéphalopathie associée à l'augmentation de pression du liquide cébrospinal se traduit par des convulsions, celles-ci sont communes chez les bovins âgés de 6 à 8 mois, sevrés au pâturage pendant une période sèche. Les bovins affectés sont victimes d'épisodes de syncope spontanément, ou à la suite d'un exercice ou d'une excitation. Ces syncopes sont suivies de convulsions tonico-cloniques pendant la phase de récupération

3.3.6.3 Cécité

Les villi arachnoïdes et la rétine sont les tissus les plus sensibles aux carences en vitamine A chez le veau. Ces carences provoquent un rétrécissement de la dure-mère et une diminution de l'absorption du liquide spinal par les villosités arachnoïdes. Cette résistance à l'absorption entraîne une augmentation de la pression du liquide cébrospinal. Ceci est le premier changement détectable associé à l'hypovitaminose A. Chez les veaux, on pense que ces modifications sont à l'origine des crises.

L'œdème papillaire est un signe précoce de carence en vitamine A (5), il apparaît avant la cécité diurne à des concentrations plasmatiques en vitamine A inférieures à 180 µg / l. Cet œdème est toujours bilatéral, mais pas systématiquement symétrique (77).

La cause de cécité lors de carence en vitamine A peut varier en fonction de l'âge du bovin. L'œdème papillaire par lui-même ne conduit pas à une perte de vision sauf après une période prolongée. Chez les veaux atteints, à l'inverse des adultes, le foramen optique est diminué suite à un empiètement par des surfaces osseuses ; ceci peut conduire à une section quasi-complète des nerfs optiques.

La forme oculaire de l'hypovitaminose A se retrouve habituellement chez de jeunes bovins (12-18 mois) et jusqu'à l'âge de deux à trois ans; à cet âge, en effet, la croissance intense et rapide nécessite des apports plus élevés, alors que les réserves sont moins élevées. Des signes cliniques comme une cécité complète, des pupilles dilatées, une absence de clignement à la menace et des signes d'exophtalmie sont susceptibles d'apparaître (77, 58). Dans des cas où la carence a été confirmée, une sténose sévère des foramen et canaux optiques a été constatée; les gaines nerveuses étaient très amincies. Les lésions histologiques

varient de la perte de noyau des cellules photoréceptrices internes jusqu'à la perte de l'ensemble de l'assise de la rétine laissant progressivement place à des cicatrices centrales. Une atrophie plus ou moins importante des assises des ganglions et des fibres nerveuses est quelques fois rapportée. Histologiquement, la partie du nerf optique qui traverse le canal optique est extrêmement rétrécie. Ces changements qui touchent le nerf et le disque optiques sont la conséquence de l'augmentation de pression du liquide cébrospinal et de l'ischémie causée par la sténose du foramen (60, 76).

La cécité nocturne n'est pas systématiquement remarquée par l'éleveur. Le troupeau est souvent hébergé durant de longues périodes dans des environnements devenus familiers, ce qui rend la cécité nocturne difficile à constater. Le premier signe clinique qui est remarqué est la cécité diurne bilatérale. Les deux pupilles sont alors largement dilatées et fixes, elles ne répondent plus aux signaux lumineux, on a une absence de réflexes photomoteurs. Le disque optique peut être œdématisé et il est possible de constater une perte de brillance du *tapetum lucidum* (Figure 14).

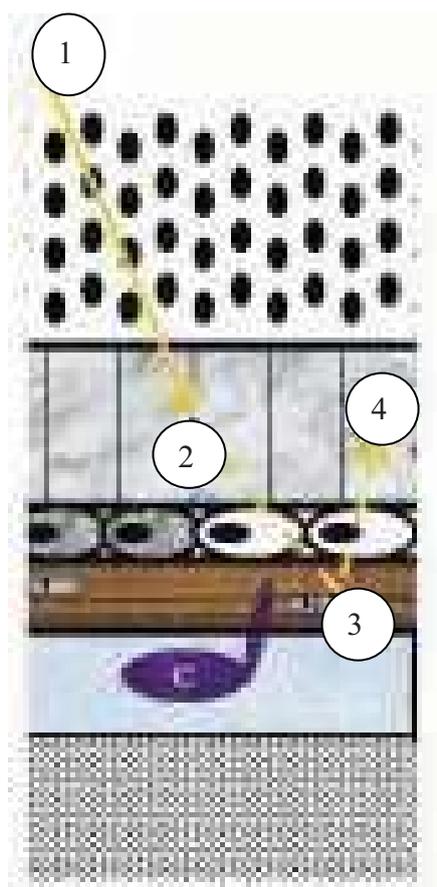


Figure 14: Diagramme du *tapetum lucidum*. (d'après 57)
1 : Incidence d'un rayon lumineux.
2 : Première stimulation des cônes et bâtonnets.
3 : Réflexion sur le *tapetum lucidum*.
4 : Seconde stimulation des cônes et bâtonnets.

Un décollement de la rétine péri-papillaire, papillaire ainsi que des hémorragies rétiniennes péri-papillaire, et des perturbations de l'épithélium du pigment de la rétine ont quelques fois été observés (33). Le réflexe de clignement à la menace est le plus souvent absent, tandis que les réflexes palpébral et cornéen sont conservés. L'animal réagit à son environnement et il continue de boire et de se nourrir tant qu'il reste dans un environnement qu'il connaît.

La pression de liquide cébrospinal est élevée chez ces animaux, mais de manière moins marquée que précédemment. Des convulsions peuvent apparaître chez ces animaux lorsqu'ils sont forcés à se déplacer, ou lorsqu'ils sont transportés.

Aucune expérience n'a permis d'induire une cécité chez un bovin adulte par une carence en vitamine A, malgré cependant le développement d'un œdème papillaire.

La cécité chez les bovins adultes peut être attribuée à une dégénérescence de la rétine; ceci peut également être un facteur contribuant chez les veaux, étant donné que la nyctalopie est un des premiers signes comportementaux lors de carence en vitamine A dans les conditions expérimentales.

En raison de la difficulté clinique à détecter une diminution de l'adaptation nocturne chez les bovins, la nyctalopie n'est pas un signe clinique très utile.

Les informations expérimentales et cliniques montre que la cécité diurne est irréversible même après correction du déficit en vitamine A. Le pronostic de cette forme oculaire est défavorable, le traitement est inefficace en raison de la dégénérescence des nerfs optiques. Dans certains cas, on peut constater une exophthalmie et un écoulement lacrymal abondant.

Ci-après, quelques photographies de fundus optiques d'animaux à des stades de carence en vitamine A plus ou moins avancés :

La figure 15 montre une photographie de fundus oculaire d'un bovin normal. Celle-ci permet de comparer avec l'aspect modifié de ce fundus oculaire lors de carence en vitamine A.



Figure 15: Photographie de fundus oculaire normal. (d'après 57)

Un taurillon aveugle carencé en vitamine A a un œdème papillaire précoce (Figure 16). La périphérie du disque est enflée (entre les flèches) et il y a un léger moucheté du pigment non choroïdien. Il faut noter l'artère hyaloïde rémanente (étoile).



Figure 16: Photographie de fundus du disque optique et de fundus péri papillaire d'un taurillon (d'après 15).

Un taurillon aveugle carencé en vitamine A a un œdème papillaire modéré (Figure 17). On observe un léger tacheté du disque. Le disque central remplit et recouvre les vaisseaux rétiniens (par rapport à la figure 15). La disparition des pigments de la région non choroïdienne est évidente.

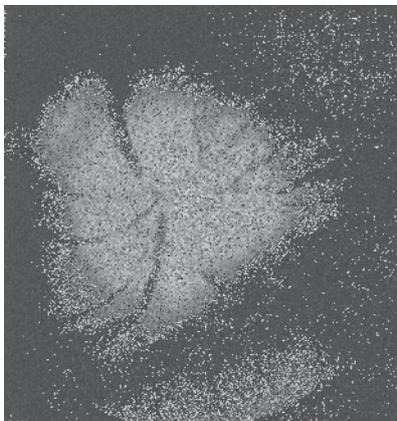


Figure 17: Photographie de fundus de disque optique d'un taurillon (d'après 15)

Un taurillon aveugle a un œdème papillaire sévère (Figure 18). Le disque est vraiment élargi. On distingue les bords de l'œdème de la rétine péripapillaire et des hémorragies de la rétine sont visibles (flèches).

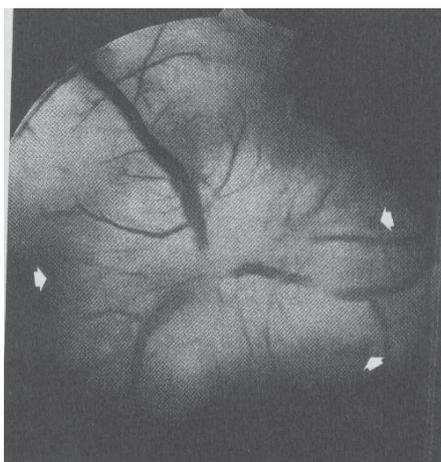


Figure 18: Photographie de fundus d'un disque optique d'un taurillon (d'après 15)

On constate une perturbation sévère des pigments de l'épithélium pigmenté de la rétine dans la portion non choroïdienne du fundus oculaire chez un taurillon aveugle carencée en vitamine A (Figure 19).

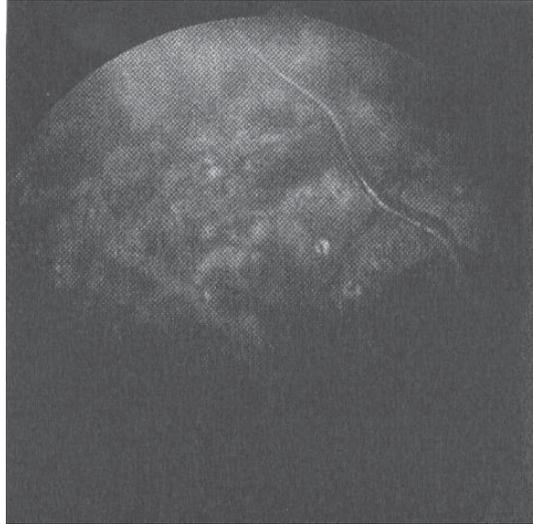


Figure 19: Photographie de fundus d'un disque optique d'un taurillon (d'après 15)

3.3.7 Malformations congénitales

Ces effets ont été constatés chez le porcelet et chez le veau.

Chez les bovins, ces malformations sont limitées à une cécité congénitale due à la compression du nerf optique et à une encéphalopathie (34).

Chez le porc, on peut avoir une absence complète de l'œil (anophtalmie), ou bien une diminution de la taille du globe (microphtalmie).

3.3.8 Autres observations

Les carences en vitamine A induisent souvent une augmentation de la sensibilité aux infections. L'efficacité du colostrum fut autrefois attribuée à sa teneur en vitamine A mais la teneur en anticorps est sans aucun doute bien plus importante.

Le rôle des carences en vitamine A, E et en sélénium dans le syndrome de la vache grasse a été évoqué (engraissement excessif, anorexie, diminution de l'activité ruminale et faiblesse progressive ; avec des complications telles que déplacement de la caillette et rétention placentaire avec métrite) (30).

L'expérience consistait à déterminer la teneur plasmatique en vitamine A, E, et en sélénium, chez 29 vaches, du vêlage à la cinquième semaine de lactation. Douze de ces vaches présentaient des signes associés au syndrome de la vache grasse. Les vaches saines avaient une teneur plasmatique de 400 µg / l de vitamine A et de 50 µg / l de vitamine E ; ces valeurs étaient significativement plus élevées ($P < 0,01$) que chez les vaches malades, chez qui elles étaient respectivement de 290 µg / l et 30 µg / l. Au moment du vêlage, la concentration plasmatique en vitamine A était plutôt basse, puisqu'elle n'atteignait que 250 µg / l ; elle augmenta ensuite progressivement jusqu'à 510 µg / l, chez les vaches non atteintes; alors qu'elle restait basse voire déficitaire, chez les vaches atteintes du syndrome de la vache grasse. Les auteurs n'ont pas constaté de différence (les résultats statistiques ne se sont pas révélés significatifs) dans la teneur plasmatique en sélénium entre les deux groupes de vaches.

3.4 Examens de laboratoire

3.4.1 Valeurs usuelles de vitamine A plasmatique

Les taux plasmatiques de vitamine A sont utilisés pour le diagnostic de la carence et dans les travaux expérimentaux. La concentration plasmatique minimale tolérée en vitamine A est de 200 µg / l. L'œdème papillaire, un des premiers signes de carence en vitamine A précédant la nyctalopie, s'observe généralement à des taux plasmatiques inférieurs à 180 µg / l. Les concentrations usuelles en vitamine A dans le sérum des bovins sont comprises entre 250 et 600 µg / l.

Les signes cliniques sont bien corrélés avec la concentration plasmatique de vitamine A.

Par exemple, dans un lot de bovins, ceux dont la concentration plasmatique était comprise entre 88,9 et 180,5 µg / l, souffraient d'une perte de masse corporelle ; ceux entre 48,7 et 88,8 µg / l, étaient atteints d'ataxie et de cécité à des degrés variables; et ceux dont les concentrations étaient inférieures à 48,8 µg / l, avaient des convulsions et une compression du nerf optique.

Le taux optimal doit être supérieur ou égal à 250 µg / l (60).

3.4.2 Valeurs usuelles de rétinol plasmatique

Le taux de rétinol plasmatique a été étudié chez le cheval. La moyenne des taux plasmatiques de rétinol chez des animaux de 2 à 3 ans était de 165 $\mu\text{g} / \text{l}$. Ces taux varient au cours de l'année, en relation avec la qualité et le type d'alimentation (45).

La vitamine A alimentaire influence les concentrations en rétinol et en RBP et, en conséquence, le degré de saturation des RBP par le rétinol. A l'âge de 27 jours, des veaux nourris avec une ration contenant plus de 34 000 UI de vitamine A ont une concentration substantiellement plus élevée en rétinol et en RBP que des veaux nourris avec une ration contenant moins de 1 700 UI de vitamine A. Ceci montre bien que l'absorption alimentaire de vitamine A affecte le statut en vitamine A des animaux considérés (56).

3.4.3 Valeurs usuelles de carotène plasmatique

Le taux de carotènes plasmatiques varie largement en fonction du régime alimentaire.

Chez les bovins, les taux optimums sont au delà de 1500 $\mu\text{g} / \text{l}$, et en l'absence de supplémentation en vitamine A dans la ration, les signes cliniques apparaissent lorsque les taux chutent en dessous de 90 $\mu\text{g} / \text{l}$.

Chez les ovins, les taux de carotènes dans le sang sont toujours très faibles, même chez des animaux au pâturage.

3.4.4 Valeurs usuelles de vitamine A hépatique

Une corrélation directe entre les taux plasmatique et hépatique de vitamine A qui sont effectivement nécessaires n'est pas possible puisque le taux plasmatique ne commence à chuter que lorsque les réserves hépatiques sont épuisées.

Une chute rapide mais temporaire est constatée lors de la mise bas, ou lors d'infections aiguës dans la plupart des espèces. Le taux plasmatique en vitamine A chez la vache peut considérablement diminuer au cours des trois dernières semaines de la gestation en raison de la grande quantité de carotène et de vitamine A secrétées dans le colostrum.

Les taux hépatiques de vitamine A et carotène peuvent être évalués chez l'animal vivant à partir d'une biopsie. La biopsie hépatique est relativement aisée et sans danger à condition qu'elle soit réalisée dans de bonnes conditions d'aseptie.

Les taux hépatiques de vitamine A et de carotène doivent être respectivement de 60 et 40 $\mu\text{g} / \text{g}$ de foie. Ces taux sont plus communément dans la fourchette de 200 à 800 $\mu\text{g} / \text{g}$. Les niveaux critiques à partir desquels apparaissent les signes cliniques sont de 2 $\mu\text{g} / \text{g}$ pour la vitamine A, et de 0,5 $\mu\text{g} / \text{g}$ pour le carotène.

Tableau XII: Analyses réalisées au laboratoire de biochimie générale et nutritionnelle de l'hôpital Purpan à Toulouse.

VITAMINE	METHODE	DETECTION	MODE DE PRELEVEMENT
A – rétinol sérique	HPLC	UV	1 tube sec de 3 ml. Conserver à l'abri de la lumière
Palmitate de rétinol sérique	HPLC	UV	1 tube sec de 3 ml. Conserver à l'abri de la lumière
Acide rétinolique sérique (tout-trans, 9-cis, 13-cis)	HPLC	UV	2 tubes secs de 7 ml. Conserver à l'abri de la lumière
Vit A hépatique (rétinol, esters de rétinol)	HPLC	UV	10 mg de tissu dans un tube sec sans conservateur dans la carboglace
Caroténoïdes (α carotène, β carotène, lycopène) sériques	HPLC	UV	1 tube sec de 3 ml à l'abri de la lumière

3.4.5 Valeurs usuelles de pression de liquide cébrospinal

La pression de liquide cébrospinal est aussi considérée comme un indicateur sensible pour le diagnostic de la carence en vitamine A.

Chez les bovins, la pression normale de 100 mm de solution saline augmente jusqu'à 200 mm après réduction de l'apport de vitamine A.

Chez les ovins, la pression normale de 55-65 mm augmentent jusqu'à 70-150 mm lorsque la diminution de la ration en vitamine A intervient.

Lorsque la carence est induite expérimentalement chez les bovins, il y a une augmentation considérable du nombre de cellules cornées épithéliales dans le frottis conjonctival et un éclaircissement distinct du *tapetum lucidum* lors de l'examen du fond d'œil à l'aide d'un ophtalmoscope.

Ces caractéristiques pourraient être une aide au diagnostic dans certains cas spontanés.

3.5 Lésions

Il y a peu de lésions spécifiques et très évocatrices lors de l'autopsie.

Une dissection fine peut permettre de percevoir une diminution de la voûte crânienne et des vertèbres, en l'absence d'éléments de comparaison, ce constat est cependant difficile à faire.

On peut voir une compression et des lésions des racines des nerfs crâniens et spinaux, surtout sur le trajet du nerf optique.

Lorsque plusieurs animaux sont atteints au sein d'un même groupe et lorsque la cécité nocturne est apparue, l'histologie montre une atrophie de l'assise des photorécepteurs de la rétine ; cependant, dans ce cas encore, il n'y a aucune lésion évidente.

Une métaplasie squameuse des conduits inter-lobulaires de la glande salivaire parotide est fortement suggestive d'une carence en vitamine A ; cependant, le changement est

transitoire et peut disparaître 2 à 4 semaines après que la consommation en vitamine A est redevenue normale.

Ces changements microscopiques sont plus marqués, et apparaissent en premier, au niveau de la terminaison orale des conduits parotidiens principaux.

L'examen histopathologique permet également d'observer une différenciation anormale des cellules épithéliales dans d'autres sites tels que la trachée, l'œsophage et la muqueuse ruminale, le revêtement du prépuce, les conduits pancréatiques et l'épithélium urinaire.

L'hypovitaminose A a aussi été associée à une augmentation de l'incidence des kystes pituitaires chez les bovins.

Il n'est pas rare de constater des infections bactériennes secondaires, comme des broncho-pneumonies ou des otites moyennes ; cela est du, au moins en partie, à la diminution de la fonction de barrière des épithéliums de revêtement (60).

3.6 Pathogénie

La vitamine A est essentielle à la régénération du pourpre rétinien qui est nécessaire à la vision crépusculaire. Elle intervient dans la croissance normale des os et le maintien de l'intégrité des tissus épithéliaux. Une carence en vitamine A a pour conséquence des effets qui sont largement imputables au dysfonctionnement de ces trois fonctions. Les mêmes tissus sont atteints dans toutes les espèces. Cependant, on observe une différence dans l'intensité et la précocité de réponse de ces organes et de ces tissus à la carence selon les espèces. Les signes cliniques associés peuvent ainsi être observés, à différents stades du développement de la maladie. Nous allons présenter les principaux mécanismes physiopathologiques de la carence en vitamine A.

3.6.1 Vision nocturne

La vision crépusculaire est réduite à cause d'un défaut de régénération du pourpre rétinien.

3.6.2 Pression du liquide cébrospinal

L'augmentation de pression du liquide cébrospinal est un des premiers signes observés lors de carence en vitamine A chez les bovins ; cette augmentation de pression prédispose à l'œdème papillaire. C'est un signe plus sensible que les autres modifications cliniques oculaires pour le diagnostic de l'hypovitaminose. Cela intervient chez les bovins lorsque les taux de vitamine A sont déjà abaissés de moitié par rapport à ceux qui entraînent la cécité.

Les pressions supérieures à 160 mm d'eau sont jugées élevées, mais on considère qu'il y a une augmentation significative de la pression au-delà de 200 mm d'eau. Chez des veaux normalement complémentés en vitamine A, on observe la pression du LCR est comprise entre 36 et 157 mm. Au-delà de 200 mm, une carence en vitamine A peut être suspectée (55).

L'augmentation de la pression est due à une mauvaise absorption du liquide cébrospinal en raison d'une diminution de perméabilité des tissus des villosités de l'arachnoïde, et d'un épaissement du tissu reliant la matrice et la matière cérébelleuse (43). L'augmentation de pression du liquide cébrospinal est responsable de syncopes et de convulsions, qui sont observées chez les bovins aux stades précoces de l'hypovitaminose A. Ces syncopes et convulsions peuvent avoir lieu spontanément, ou après stimulation (excitation ou exercice). Il est suggéré que la pression de liquide cébrospinal peut être augmentée lors de carence sub-clinique et que l'exercice augmente davantage cette pression à un niveau tel qu'il provoque l'apparition des convulsions (60).

3.6.3 La croissance osseuse

La vitamine A est nécessaire au maintien d'une activité normale des ostéoblastes (synthèse) et des ostéoclastes (résorption). Lors de carence, on n'observe pas de retard de croissance de l'os endochondrial, mais il y a une incoordination de la croissance de l'os, donc en particulier pour les os finement modelés, qui ne se fait pas normalement. Dans la plupart des localisations, cela a de faibles conséquences, mais elles sont très marquées au niveau du système nerveux. On observe en effet une surcroissance de la cavité encéphalique qui provoque à des distorsions et des hernies du cerveau, et une augmentation de la pression du liquide cébrospinal 4 à 5 fois supérieure à la normale.

SPARTLING a décrit plusieurs cas dans un élevage où la ration des animaux n'était pas complétée par souci d'économie. A partir de l'âge de 6 à 8 mois, l'éleveur remarqua que ses veaux étaient petits et déformés. Un retard de croissance a été observé chez une femelle de 8 mois qui ne pesait que 97 kg ; cet animal se levait très difficilement, et refusait de marcher. Toutes les articulations étaient volumineuses. A l'autopsie, les os longs présentaient une corticale très fine, étaient déformés et les extrémités des épines dorsales de chacune des vertèbres thoraciques et lombaires étaient élargies. Un veau femelle de 7 mois, dont le squelette n'était que modérément déformé, refusait de se lever ou de marcher ; après trois semaines de complémentation en vitamine A, sans autre traitement, les membres étaient nettement plus droits, et l'animal se déplaçait à nouveau. A l'âge de 22 mois, celle-ci présentait toujours un retard de développement morphologique qui a empêché de la garder comme reproductrice. Dans les deux cas, aucune lésion de dystrophie musculaire, permettant d'expliquer son incapacité à se lever ou à se déplacer, n'a été observée (68).

Les signes caractéristiques d'une carence en vitamine A sont une mydriase, une incoordination et des troubles de l'équilibre dus en partie à des effets mécaniques des structures osseuses sur les tissus nerveux. La compression, la torsion et l'étirement des nerfs crâniens ainsi que la pénétration du cerveau dans le grand foramen sont à l'origine de la faiblesse et de l'ataxie. La hernie de la corde spinale dans les foramens intervertébraux conduit à la destruction des troncs nerveux, et à des signes qui sont imputables à des lésions sur des nerfs périphériques (31). La paralysie faciale et la cécité sont dues à une compression du nerf optique ; ce sont des exemples de phénomènes plus tardifs sur le plan clinique.

3.6.4 Les tissus épithéliaux

La carence en vitamine A conduit à une atrophie de tous les épithéliums. Les effets les plus marqués sont reliés aux fonctions sécrétoires et aux fonctions de protection des tissus épithéliaux. Les cellules sécrétoires sont privées de la capacité à se différencier à partir de l'épithélium basal. Lors d'hypovitaminose A, ces cellules sont régulièrement remplacées par des cellules épithéliales kératinisées comme dans le cas des épithéliums non sécrétoires. Ce phénomène se produit en particulier dans les glandes salivaires, le tractus urogénital (placenta y compris, mais ni les ovaires ni les tubules rénaux qui ne sont pas sécrétoires), les glandes para-oculaires et les dents.

NIELSEN a examiné huit lots de bovins plus ou moins carencés en vitamine A et a montré que tous les lots carencés présentaient des signes de métaplasie squameuse des conduits parotidiens. Ces lésions sont désormais considérées comme pathognomoniques de la carence en vitamine A. La métaplasie squameuse est suivie d'une diminution de production de mucine, celle-ci a été mise en évidence par une réaction à l'acide périodique de Schiff. L'évolution a montré une progression ascendante commençant au terme du conduit oral. Les conduits interlobulaires sont atteints uniquement lors de carence très sévère. Généralement, ces lésions affectent, par fréquence d'apparition, l'épithélium des glandes salivaires, le tractus respiratoire, le tractus uro-génital, les conduits pancréatiques, les glandes lacrymales et la cornée (54).

Il a été montré qu'une carence en vitamine A peut être associée à des changements pathologiques au niveau du tractus urinaire qui contribuent à la formation de calculs (en particuliers de silice, SiO_2). Dans certaines circonstances, une carence en vitamine A peut induire une urolithiase chez le rat ; cependant les expériences conduites sur les bovins n'ont pu mettre en évidence le fait qu'une carence en vitamine A seule puisse causer des signes d'urolithiase chez les bovins, dont l'apparition est le plus souvent observée avec des rations riches en céréales, et par conséquence pauvres en vitamine A (71).

La sécrétion de thyroxine est sévèrement réduite. Ces modifications au niveau des épithéliums conduisent aux signes cliniques de dégénérescence placentaire, de xérophtalmie et des lésions cornéennes.

3.6.5 Développement embryonnaire

La vitamine A est essentielle à l'organogenèse durant la croissance du fœtus. On a observé chez le porc et le rat, de nombreux effets congénitaux de cette carence. Chez le lapin, on a mis en évidence une hydrocéphalie congénitale lorsque les mères étaient carencées en vitamine A. Chez le porc, l'administration de vitamine aux truies carencées avant le 17^{ème} jour de gestation a permis de prévenir l'apparition des lésions oculaires ; mais si cette administration de vitamine est réalisée au 18^{ème} jour, elle ne prévient plus l'apparition de ces lésions (60).

Les mêmes anomalies de la croissance osseuse que celles décrites chez le jeune bovin en croissance peuvent apparaître au cours du développement fœtal (42).

Chez les bovins, une carence maternelle en vitamine A provoque une carence congénitale chez les veaux, caractérisée par une cécité accompagnée de mydriase, nystagmus, faiblesse et incoordination motrice. Le rétrécissement du canal optique accompagné d'une torsion de la dure mère induit une nécrose ischémique du nerf et du disque optiques à l'origine de la cécité. On observe également une dystrophie rétinienne. Il peut y avoir torsion de l'os occipital et de l'os pariétal, un bombement de l'os frontal et de l'os pariétal qui comprime le cerveau. L'augmentation de pression du liquide cébrospinal peut être accompagné d'une dilatation des ventricules latéraux (46).

3.6.6 Mécanismes immunitaires

Les effets de la vitamine A et du carotène sur les défenses immunitaires ont été longtemps controversés. Certains auteurs affirment que les animaux carencés en vitamine A sont plus sensibles aux infections bactériennes, virales et parasitaires. Il est en effet possible que la vitamine A et le β -carotène soient en mesure de protéger des infections en influençant les réponses immunitaires spécifiques ou non spécifiques. Il a été montré que les acides rétinoïques, métabolites actifs de la vitamine A, et le rétinol peuvent altérer *in vitro* les fonctions des cellules immunitaires, notamment les IgM, chez les bovins (22). D'autres expériences ont également montré une augmentation de l'activité bactéricide des neutrophiles lors de complémentation en vitamine A et E. Cependant aucune donnée précise *in vivo* ne permet de constater une réelle influence des taux en rétinol sur les mécanismes immunitaires malgré les expériences menées sur de jeunes veaux. L'effet *in vivo*, sur la sensibilité accrue des bovins aux infections lors de carence en vitamine A, reste hypothétique.

On a seulement mis en évidence l'existence d'une forte corrélation négative entre des hyperthermies (signes d'une éventuelle infection) et la concentration en vitamine A dans l'alimentation lactée de veaux ; ainsi qu'une forte corrélation négative entre des scores fécaux (ramollissement plus ou moins marqué) et la concentration en vitamine A dans l'alimentation des veaux (70).

On a également montré expérimentalement qu'une carence sévère en vitamine A chez des agneaux pouvait être associée à une modification de la fonction immunitaire (les mesures ont été faites par des dosages de cortisol et d'IgG plasmatiques) mais le mécanisme exact reste inconnu (9).

3.7 Traitement

3.7.1 Choix des animaux à traiter

Les critères de sélection des animaux à traiter sont en relation directe avec les signes cliniques déjà observés. La chronicité de la carence ainsi qu'une cécité avérée (atteinte de la rétine ou du nerf optique) ne sont pas en faveur de la mise en place d'un traitement.

Les animaux carencés en vitamine A encore curables doivent être traités immédiatement à des doses comprises entre 10 et 20 fois les besoins quotidiens normaux.

Le traitement devra être mis en place pour l'ensemble d'un lot voire d'un troupeau ; l'absence de signes cliniques ne justifie pas de l'absence de carence.

3.7.2 Choix des formes de traitement

En général, on utilise une dose de 440 UI / kg de PV puis un renouvellement à 6000 UI / kg de PV tous les 50 à 60 jours jusqu'au rétablissement d'une ration correctement supplémentée en vitamine A.

Si l'on a constaté un œdème papillaire, les besoins minimum sont évalués entre 600 et 750 UI / kg de PV; tandis que si l'on a constaté une augmentation de la pression de liquide cébrospinal, ces besoins sont autour de 1000 UI / kg de PV (78).

On préférera injecter par voie parentérale, une solution aqueuse plutôt qu'une solution huileuse.

Lors de thérapie par voie orale, de très fortes doses sont essentielles puisque le carotène et les suspensions huileuses de vitamine A ne sont pas aussi efficacement utilisées que lors d'injection parentérale. Chez ces animaux carencés, la conversion de β -carotène en vitamine A est en effet inhibée.

La vitamine A peut être ajoutée à l'eau sous forme de poudre à raison de 2200 UI / l.

3.7.3 Résultats attendus

La réponse au traitement dans les cas sévères est souvent rapide et complète, mais lors de cas chroniques, la maladie peut être irréversible. Les bovins ayant atteint le stade convulsif avec une augmentation de la pression du liquide cébrospinal reviennent habituellement à la normale dans les 48 heures suivant le traitement. Les bovins atteints de la forme oculaire de la carence qui sont aveugles ne peuvent répondre au traitement ; il est donc conseillé de les faire abattre.

3.7.4 Hypervitaminose A

Un surdosage quotidien systématique (autour de 100 fois la normale) chez les bovins induit une diminution du taux de croissance, de la faiblesse, de l'ataxie, de la parésie, des déformations des pieds, ainsi qu'une modification des cartilages épiphysaires.

Lors de surdosages persistants, on aboutit à de la faiblesse, une diminution de la croissance cornée, et une diminution de pression du liquide cébrospinal.

A l'autopsie, on trouve des exostoses sur les os métacarpiens proximaux alors que les os frontaux sont fins.

3.8 Prévention de la carence

3.8.1 Recommandations diététiques

L'apport minimum quotidien recommandé dans toutes les espèces est de 40 UI de vitamine A par kg de PV (tableau XVIII). Cette valeur est une indication qui permet généralement de couvrir les besoins.

Dans la formulation de la ration de toutes les espèces, la tolérance quotidienne de vitamine A est augmentée de 50 à 100 % par rapport aux recommandations quotidiennes. Lors de gestation, de lactation, ou pendant les phases de croissance rapide, une marge de tolérance est concédée, et les apports sont augmentés de 50 à 75 % par rapport aux besoins.

La complémentation de la ration doit aussi tenir compte des apports sur la période précédente et du taux supposé de la ration de base. Le taux de complémentation peut varier de 0 à 110 UI / kg / jour (1 UI de vitamine A correspond à l'activité de 0,3 µg de rétinol ; 5 à 8 µg de β-carotène a la même activité que 1 µg de rétinol).

Tableau XIII: Quantité quotidienne de vitamine A à apporter (d'après 60)

Animal	Vitamine A (UI / kg de PV / jour)
Veau en croissance	40
Veau sevré de 6 à 8 mois	40
Veau de 6 mois à 1 an	40
Maintenance et gestation	70 à 80
Maintenance et lactation	80
Lot de bovins, ration riche en énergie	80

3.8.2 Mode et rythme de complémentation

La complémentation varie en fonction de la catégorie (âge, stade physiologique, type de production) de bovins et du mode de distribution.

Pour les bovins en lot et dans les élevages laitiers, l'apport de vitamine A s'avère simple. Cependant, dans les troupeaux allaitants qui sont susceptibles d'être nourris avec des fourrages carencés en carotène durant la gestation, il n'est pas systématiquement possible de compléter la ration sur une base quotidienne. On peut cependant conseiller la distribution de concentrés contenant une source de vitamine A. Ce complément devra contenir 10 à 15 fois la dose quotidienne pour permettre le stockage hépatique de la vitamine A.

3.8.3 Injections parentérales

L'alternative la plus simple à la complémentation de la ration est l'injection parentérale, le plus souvent intramusculaire, de vitamine A à des intervalles de 50 à 60 jours. La dose doit être comprise entre 3 000 et 6 000 UI / kg de PV. Dans ces conditions, le stockage hépatique est convenable, et des taux plasmatiques et hépatiques en vitamine A sont maintenus pendant 50 à 60 jours.

Chez la vache gestante, la dernière injection ne devra pas avoir lieu au delà du 40^{ème} au 50^{ème} jour avant la mise bas pour garantir la formation du colostrum avec un taux adéquat en vitamine A.

L'injection de mélange de vitamine A, D et E qui est pratiquée dans la plupart des cas, n'est cependant pas justifiée. Il n'existe pas de spécialité injectable contenant de la vitamine A seule. Les spécialités vétérinaires contenant de la vitamine A en France sont réunies en Annexe 16.

3.8.4 Administration par voie orale

L'administration orale d'un unique bolus de vitamine A à la dose de 2,8 mg / kg de PV aux bovins sahéliens pendant la saison sèche a eu pour conséquence d'augmenter le taux en vitamine A du lait. Ceci a été aussi efficace que d'ajouter quotidiennement de la vitamine A sous forme de poudre dans l'eau de boisson.

Dans les cas de carence sévère, aussi bien l'administration de bolus que de poudre ont conduit à une augmentation des taux de vitamine A dans le lait dans les trois jours suivant le traitement. Et d'après les témoignages des éleveurs, les personnes atteintes de cécité nocturne qui ont consommé le lait du troupeau préalablement traité avec les préparations orales de vitamine A n'ont plus été atteints de cécité.

En France, il n'existe qu'une seule formulation de vitamine A par voie orale à visée thérapeutique : le VITAPALIA M[®] du laboratoire INTERVET. Cette spécialité contient également des vitamines D₃, E, B₁, B₆ et PP, ainsi que des oligo-éléments (cuivre, cobalt, magnésium, manganèse et zinc).

Cette formulation contient de la vitamine A sous forme de palmitate à raison de 420 000 UI pour 100 ml. Les doses journalières recommandées pour les bovins sont de 5 ml pour un jeune et 10 ml pour un adulte en période d'entretien, ces doses peuvent être doublées au moment des périodes critiques (dernier mois de gestation, lactation, croissance).

Il n'existe pas non plus de spécialité par voie orale contenant de la vitamine A seule. Il existe cependant sur le marché de nombreux compléments minéraux et vitamines, non médicamenteux, contenant entre autres de la vitamine A (Cf. Annexe 16).

Conclusion

A la suite de cette étude, la vitamine A n'apparaît plus seulement comme la vitamine de la croissance ou de la vision. On constate qu'elle tire avant tout son originalité de son métabolisme dans l'organisme, dont une grande partie des mécanismes intimes est maintenant connue.

Des apports insuffisants de rétinol ou de ses précurseurs sont à l'origine de troubles qui ont permis de connaître le rôle de cette vitamine : ses rôles dans la vision et la croissance étaient déjà connus. Sa participation active au maintien de l'intégrité des épithéliums des tractus respiratoire, digestif et génital est reconnu. De plus, elle intervient probablement dans les fonctions de défense immunitaire.

Les ruminants, en particulier en l'absence de complémentation, sont exposés à une carence en vitamine A lorsque leurs réserves hépatiques sont épuisées; cette situation se rencontre essentiellement à la fin de l'hiver pour deux raisons : la très faible teneur des fourrages en carotènes et la mauvaise utilisation des carotènes présents dans l'ensilage. Cette carence se traduit principalement chez l'adulte par une forte diminution des performances de reproduction, et chez le jeune par une diminution de la résistance aux infections et des troubles de la croissance.

En France, l'apparition de cas cliniques de carence en vitamine A reste cependant rare, ils apparaissent dans des conditions climatiques exceptionnelles, comme celles observées en 2003 en raison de la survenue d'une longue période de sécheresse.

L'hypervitaminose A est exceptionnelle chez les animaux de rente et survient essentiellement à la suite d'erreur de dosage.

A la lumière de cette étude, il apparaît que la complémentation est primordiale pour la prévention des troubles liés à une carence, dont le traitement peut s'avérer très aléatoire.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Melle YERVANT Marie, Brigitte

a été admis(e) sur concours en : 1999

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 9 Juillet 2004

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Gilles FOUCRAS, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
autorise la soutenance de la thèse de :

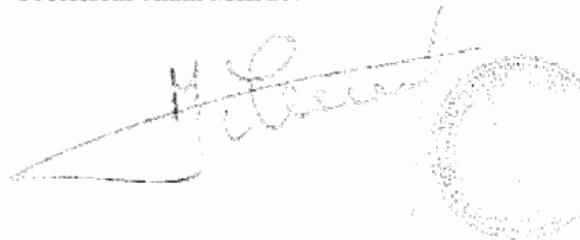
Melle YERVANT Marie, Brigitte

intitulée :

« Carence en vitamine A chez les bovins : étude bibliographique et clinique »

Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Gilles FOUCRAS

Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON



Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Robert SALVAYRE

Vu le : 12 JAN. 2007
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Jean-François SAUTEREAU



C.H.U. de TOULOUSE
HÔPITAL DE RANGUEIL
Laboratoire de BIOCHIMIE
Pr. R. SALVAYRE
1, Avenue Jean Poulhès - TSA 60032
31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. 05 61 32 28 08



ANNEXES

Annexe 1 : Description de la technique de dosage par HPLC.

REACTIFS

- Hexane p.a.
- Butyl-hydroxy-toluène (>BHT) p.a.
- Méthanol HPLC grade
- H₂O ultra pure
- Ethanol p.a.
- Rétinol p.a.
- Rétinol acetate p.a.

APPAREILS

- Pompe HPLC
- Détecteur UV variable
- Injecteur
- Intégrateur
- Colonne RP-18 125 x 4,6 mm, particules 5 µm avec une colonne de grade 22 x 4,6 mm, remplie avec les même particules que celles analytiques.
-

COURBE DE STANDARD

Pour la quantification de la vitamine A en utilisant la méthode de standard interne, la concentration du standard interne, la vitamine A acétate est gardée constante, les concentrations de la vitamine A variables.

PREPARATION DE L'ECHANTILLON

- Pipeter 200 µl de sérum, y ajouter 200 µl d'éthanol. Bien mélanger au vortex pendant une minute.
- Ajouter 1 ml d'une solution de 1 % BHT dans l'hexane. Secouer au mélangeur mécanique pendant cinq minutes. Centrifuger cinq minutes.
- Prélever 800 µl de la solution surnageante. Evaporer à sec sous un courant d'azote. Reprendre dans 150 µl de méthanol. Injecter 15 µl sur HPLC.
-

CONDITIONS CHROMATOGRAPHIQUES

- Colonne RP-18 125 x 4,6 mm, 5 µm
- Débit 1 ml / min
- Longueur d'onde UV λ : 325 nm.

Annexe 2 : Résultats de l'analyse biochimique sanguine du bovin 0551

PARAMETRE	RESULTAT	UNITES	VALEURS USUELLES BV
Sodium	133	mmol/l	135-145
Potassium	4,5	mmol/l	3,6-5,6
Chlorure	89	mmol/l	94-111
Réserve alcaline	31	mmol/l	20-25
Protéines totales	66	g/l	67-75
Albumine	22,1	g/l	28-34
Fibrinogène	4,5	g/l	2-7
Calcium	1,77	mmol/l	2-3
Magnésium	1,20	mmol/l	1
Phosphore	1,02	mmol/l	1-2,5
ASAT	231	UI/l	78-132
Gamma GT	35	UI/l	5-70
C.K.	15 020	UI/l	200

Annexe 3 : Résultats de la première analyse de biochimie veau n°0550.

PARAMETRE	RESULTAT	UNITES	VALEURS USUELLES BV
Protéines totales	68	g/l	67-75
Albumine	20,1	g/l	28-34
Fibrinogène	3	g/l	2-7
Urée	3	mmol/l	2,6-6
Calcium	2,21	mmol/l	2-3
Magnésium	1,14	mmol/l	1
Phosphore	1,16	mmol/l	1-2,5

Annexe 4 : Résultats de l'examen hématologique veau n° 0550.

PARAMETRE	RESULTAT	UNITES	VALEURS USUELLES BV
Hématocrite	22,5	%	30-35
Hémoglobine	7,1	g/100ml	10-12
Globules rouges	4,6	10^{12} / l	5-9
Globules blancs	4,0	10^9 / l	5-10
Polynucléaires neutrophiles	41	%	25-30
Polynucléaires éosinophiles	0	%	1-5
Polynucléaires basophiles	0	%	0
Lymphocytes	56	%	50-60
Monocytes	3	%	2-5

ETIQUETTE DP NUTRITION : PURINA 40 %

MODE D'EMPLOI

Aliment complémentaire pour vaches laitières

UTILISATION :

Aliment complémentaire de fourrages et de céréales.

Distribuer à raison de 1 à 3 kg par animal et par jour en complément de la ration de base.

INGREDIENTS

Tourteaux d'extraction de tournesol, tourteaux d'extraction de soja cuit, tourteaux d'extraction de colza, issues de maïs, co-produit liquide de fermentation, son de blé, urée, huile de palme, chlorure de sodium.

CONSTITUANTS ANALYTIQUES

Protéine Brute	40.0 p. cent
Matières Grasses Brutes	2.0 p. cent
Cendres Brutes (M. Miner)	7.0 p. cent
Cellulose Brute	16.0 p. cent

ADDITIFS

SUBSTANCES AROMATIQUES ET APERITIVES

MENTIONS SPECIALES

Pour 100 kg de PV, la ration quotidienne d'ANP ne doit pas dépasser 17 g d'ANP pour les bovins lait et 20 g pour les bovins viande.

15.5 g / kg d'azote non protéique soit, exprimé en équivalent protéique 24.2 % de la protéine brute.

Ne pas utiliser cet aliment pour une autre espèce.

Urée : 3.0 % dans l'aliment.

Annexe 6 : Contraintes calculées

	Apports recommandés				Production correspondante
	Valeur	Optimum	Minimum	Maximum	
MS totale	6,11				
Concentrés (% MS)	82,80				
UEB	6,77	6,75	6,75	6,75	
UFV	6,00		6,00		1200,00
UFV / kg MS	0,983				
PDIE (g)	699,00	638,00	638,00		1460,00
PDIN (g)	783,00	638,00		783,00	
(PDIE-PDIN) / UFV	-14,00	0,00		13,80	
Cellulose brute (% MS)	11,70		10,00		
Calcium (g)	11,80		51,30		
Phosphore (g)	21,90		33,30		420,00

Annexe 7: Sérologies (Elisa) viroses respiratoire, ENVT, le 06/02/04.

N° de travail	Clinique	IBR Ac totaux	BVD Ac p80	VRS Ac	PI-3 Ac
0553	Exophtalmie	Négatif	Négatif	+++	++++
0574	Amaigrissement, baisse d'appétit, abattement	Négatif	Négatif	+++++	++++
0578	Kératite bilatérale	Négatif	Négatif	+++++	++++
0581	Tombe lors de stimulations	Négatif	Négatif	+++++	++++
2420	Abattement	Négatif	Négatif	++++	++++
2426	Un des premiers malades (abattement, baisse d'appétit), guérison	Négatif	Négatif	+++++	+++++
8634	Boiterie	Négatif	Négatif	++++	++++

Annexe 8: Biochimie, le 03/02/04.

N° de travail	Estive	Symptômes	Ca mmol/L	Mg mmol/L	Phos. mmol/L	CK UI/L	SoDe UI/L	GSH- pxe UI/L	T ₄ mmol/L	Vit. A mg/L	Vit. E mg/L
0550	?	Couché, opisthotonos, parésie/para- lysie des postérieurs, crises convulsives	2,21	1,14	1,16	133	2978	62	11,04	0,12	ND
0553	Non	Exophtalmie	1,70	0,88	1,46	603	2623	66	ND	0,01	0,84
0574	Non	Amaigrisse- ment, baisse d'appétit, abattement	1,49	0,80	1,87	214	2951	35	ND	ND	ND
0578	Cantal	Kératite bilatérale	1,15	0,71	1,64	248	2879	21	ND	ND	ND
0581	Cantal	Tombe lors de stimulations	1,15	0,78	2,37	>200 0	2919	26	ND	0,01	0,96
2420	Pyréné es	Abattement	2,45	1,08	2,27	321	1992	32	ND	ND	ND
2426	Non	Un des premiers malades (abattement, baisse d'appétit), guérison	1,75	0,89	1,57	322	2442	107	ND	ND	ND
8634	Cantal	Boiterie	1,32	1,10	1,68	571	ND	ND	ND	0,10	0,07
Valeurs usuelles			2-3	0,8-1,2	1-2,5	200	1400- 2500	150- 400	60-100	>0,2 5	6-15

N° de travail	Veau n° 9920
Réf. Patho-bétail	03-1493
Date de naissance	08.03.03
Sexe	Mâle
Date de la mort	Nuit du 02 au 03.11.03
Date de l'autopsie	03.11.03 à 8:30
Conformation	Rectiligne
Etat d'engraissement	+/- à +
Etat de conservation	+
Lésions macroscopiques majeures	<p>* Jarret droit : hypertrophie modérée de l'articulation, épaississement modéré de la membrane synoviale</p> <p>* Yeux : opacification cornéenne bilatérale avec néovascularisation marquée démarant à partir du limbe ; abcès cornéen bilatéral d'extension sévère</p> <p>* Poumons : lobe crânial droit : zone de 7 x 3 cm, induration sévère ; à la coupe : épaississement marqué des septa interlobulaires, sec, rose pâle uniforme</p> <p>lobe caudal droit : abcès de 15 cm de diamètre, coque fibreuse épaisse (0,5 cm), contenu crémeux, vert pistache, adhérences fibreuses de 10 x 20 cm avec le diaphragme et 15 x 7 cm avec la plèvre pariétale</p> <p>lobes crâniens et moyens : congestion diffuse marquée</p> <p>lobes caudaux : alternance de lobules congestionnés, légèrement affaissés (atélectasie) et de lobules rose pâle, rebondis (aspect normal)</p> <p>* Nœuds lymphatiques trachéo-bronchiques et médiastinaux : hypertrophie marquée (épaississement modéré des parois x 3)</p>
Conclusion nécropsique	<p>Abcès cornéens bilatéraux sévères</p> <p>Broncho-pneumonie locale extensive, chronique</p>
Examens complémentaires	<p>Bactériologie :</p> <p>Poumons : <i>Pasteurella multocida</i> et <i>E. coli</i> à l'isolement direct en culture abondante, recherche de mycoplasmes négative</p> <p>Liquide synovial : non-significative, recherche de mycoplasmes négative</p> <p>Parasitologie (coproscopie):</p> <p>Résultat : strongles digestifs : 7 o.p.g., trichures : 150 o.p.g.</p> <p>Sérologie <i>Mycoplasma bovis</i> :</p> <p>Résultat : positif</p> <p>Histologie :</p> <p>Encéphale : absence de lésion microscopique d'intérêt diagnostique</p> <p>Poumon : lobes moyen et caudal droits : broncho-pneumonie suppurée diffuse marquée avec infiltration fibrino-suppurée de la plèvre viscérale et des septa interlobulaires et présence de quelques colonies bactériennes coccoïdes basophiles dans les foyers suppurés bronchiques et alvéolaires</p>

N° de travail	Veau n° 0551
Réf. Patho-bétail	04-115
Date de naissance	14.03.03
Sexe	Femelle
Date de la mort	29.01.04 à 11:00
Date de l'autopsie	29.01.04 à 11:30
Conformation	Convexe
Etat d'engraissement	+
Etat de conservation	+
Lésions macroscopiques majeures	<ul style="list-style-type: none"> * Jarrret droit : surface articulaire du métatarse irrégulière ; liquide synovial normal (aspect et quantité) * Muscles cruraux internes : myosite de décubitus d'intensité et d'extension marquée * Nœuds lymphatiques iliaco-fémoraux : hypertrophie modérée * Moelle épinière : Th 10 - L2 : hématome sous-dural (diamètre : 1 cm) comprimant la moelle * Poumons : lobes crânio-ventraux : congestion et induration marquées, bronchiectasie marquée, muco-pus en quantité modérée dans les bronches et bronchioles, nombreux foyers blanchâtres péri-bronchiques * Nœuds lymphatiques trachéo-bronchiques : hypertrophie marquée * Caillette : muqueuse fundique : plusieurs ulcères superficiels, blanchâtres de 2-3 mm de diamètre
Conclusion nécropsique	Broncho-pneumonie crânio-ventrale d'extension marquée, d'évolution chronique Hématome médullaire comprimant la moelle à la jonction thoraco-lombaire
Examens complémentaires	<p>Histologie :</p> <p>Encéphale : absence de lésion microscopique d'intérêt diagnostique</p> <p>Moelle épinière thoracique : hémorragie sous-durale et extra-médullaire récente intéressant les 3/4 de la circonférence médullaire, associée à des remaniements nécrotico-dégénératifs de la substance blanche en regard (malacie diffuse, nombreux sphéroïdes et ballonnisation axonale sévère, hémorragies parenchymateuses multifocales modérées, absence de recrutement cellulaire).</p>

Annexe 11 : Compte-rendu de l'autopsie et examens complémentaires du bovin 0550, autopsie E.N.V.T.

N° de travail	Veau n° 0550
Réf. Patho-bétail	04-152
Date de naissance	12.03.03
Sexe	Mâle
Date de la mort	26.02.04 à 14:30 (euthanasie)
Date de l'autopsie	26/02/04 à 15:00
Conformation	Convexe
Etat d'engraissement	+
Etat de conservation	+
Lésions macroscopiques majeures	*Peau : multiples lésions de teigne *Articulation coxo-fémorale gauche : rupture partielle du ligament rond, un caillot sanguin de 2 cm de diamètre dans la cavité articulaire *Poumons : lobes crâniens et extrémité du lobe moyen droit : induration marquée, couleur homogène, rouge sombre ; multiples abcès de 1 à 5 mm de diamètre, coque fine, contenu pâteux, sec, jaunâtre
Conclusion nécropsique	Rupture partielle du ligament de l'articulation coxo-fémorale gauche Pneumonie crano-ventrale chronique d'extension modérée
Examens complémentaires	Virologie VRSB : Résultat négatif Parasitologie (coproscopie): Résultat : strongles digestifs : 7 o.p.g., trichures : 150 o.p.g. Sérologie <i>Mycoplasma bovis</i> : Résultat : positif Histologie : Encéphale : absence de lésion microscopique d'intérêt diagnostique Poumon : lobes moyen et caudal droits : broncho-pneumonie suppurée diffuse marquée avec infiltration fibrino-suppurée de la pièce viscérale et des septa interlobulaires et présence de quelques colonies bactériennes coccoïdes basophiles dans les foyers suppurés bronchiques et alvéolaires

Annexe 12 : Photographie de la tête du veau hospitalisé (n° 0550), F. SCHELCHER, E.N.V.T.



Annexe 13 : Photographie du profil gauche du veau n°0550, F. SCHELCHER, E.N.V.T.



Annexe 14 : Photographie de l'œil droit du veau n°0550, F. SCHELCHER, E.N.V.T.



Annexe 15 : Photographie du jarret gauche de la génisse n°0551 F. SCHELCHER, E.N.V.T.



Annexe 16: Produits vétérinaires contenant de la vitamine A (DMV 2007)

AD3 E GALENA ®

Shering-Plough Vétérinaire
50 000 000 UI / 100 ml
Propionate
Suspension huileuse
IM
10 000 à 20 000 UI/kg

ADJECT ®

Virbac
50 000 000 U.I. / 100 ml
Palmitate
IM
2 à 4 ml par 100 kg
10 000 à 20 000 UI/kg

AMINERGAN ®

TVM
7 000 000UI / litre
Suspension aqueuse
Orale
50 ml / animal pdt 5 jours

AMINOVITOL ®

VIRBAC
10 000 000 UI/litre
Aqueux
orale
1 ml / litre eau de boisson

B MN BIOTIME ®

Coophavet
10 000 000 UI/kg
Orale
Bv repro ou engrai : 2 g / 10 kg PV 4 jours
Bv<1 an : 1g / 10 kg PV pendant 3 jours

BIOVITASE ®

BIOVE
8 000 000 UI / l
Propionate
Orale
60 ml adulte
30 ml veaux

CALCIVITMAG ®

Coophavet
800 000 UI / L
Orale
2ml / 10kg PV pdt 5 jours

CERTIVIT AD 3E ®

Sogeval
20 000 000 UI/l
Orale
1 ml / litre eau de boisson pendant 3 à 5 jours

CHP ®

Coophavet
10 000 000 UI/kg
Orale
Bv repro ou engrai : 2 g / 10 kg PV 4 jours
Bv<1 an : 1g / 10 kg PV pendant 3 jours

COFAVIT ® 100 A D3 E B6

Coophavet
10 000 000 UI / 100 ml
Palmitate
Orale
1 à 2 ml pour 10 kg de poids vif à mélanger dans l'eau de boisson, pendant une journée, à renouveler si nécessaire

COFAVIT ® 500

Coophavet
50 000 000 UI / 100 ml
Propionate
Suspension huileuse
IM
10 000 à 20 000 UI / kg

DEXTRAVIT ®

Virbac
6 000 000 UI / l
Orale
5 à 10 jours par mois :
Bovins et équins adultes : 5 à 10 ml par animal.
Veaux, poulains, ovins et caprins adultes : 1 à 2 ml par animal

FORCE 10 SOLUTION ®

Sogeval
10 000 000 UI/kg
Orale
1 ml/litre d'eau de boisson.
A utiliser pendant 3 à 5 jours consécutifs

HYDROSOL AD3E ®

Virbac

20 000 000 UI / 1

Orale

1 ml par litre d'eau de boisson pdt 3 à 5 jours

IPALIGO-VEAU ®

Vétoquinol

1 000 000 UI/seringue

Orale

Jeunes : 1 seringue à renouveler à 3 semaines

MULTIVIT ®

Noé

50 000 000 UI / 1

Orale

Jeune : 1 ml/jour

Adulte : 20 ml / jour

2 jours

OLIVITASOL ®

Vétoquinol

45000 UI / 100 g

orale

Bovins, (2 jours)

Adultes : 30 g (2 sachets),

Jeunes : 15 g (1 sachet).

PREVISEPTYL ®

Eurotonic

3 000 000 UI/kg

Orale

Bovins adultes : 30 à 50 g par animal par jour.*Taurillons* : 15 à 30 g par animal par jour.**REGETOTAL ®**

Eurotonic

4 000 000 UI/kg

Orale

Besoins accrus (période de convalescence ou période critique de production)

Bovins : 100 g/jour pendant 10 à 15 jours.

Besoins modérés

Bovins de race à viande : 70 g/semaine.*Races laitières* : 70 à 150 g/semaine.**SUPRANUTROL ®**

Ceva

50 000 000 UI/l

Orale

bovins : 10 à 20 ml pour un veau, 10 à 20 ml/50 kg de poids vif pour un adulte.

L'administration est poursuivie pendant 3 jours.

TONIGLOBULENE G.A. ®

Ceva

5 000 000 UI/kg

orale

100 g/animal pendant 5 jours

Quantité journalière	<i>Bovins</i>	<i>Jeunes</i>
	<i>adultes</i>	<i>bovins</i>
Régénérateur (20 jours)	50 g	10 g/100 kg
Fortifiant (20 jours)	25 g	5 g/100 kg
Apport quotidien	5 g	1 g/100 kg

TRIVITASE ®

Biové

50 000 000 UI / 100 ml

Palmitate

IM

2 à 3 ml/100 kg de poids vif

TROIVIT ®

Franvet

50 000 000 UI / 100 ml

Palmitate

IM et SC

5 ml/adulte

2.5ml/veau

UCAFORT ®

Noé

50 000 000 UI/kg

Orale

10 à 20 g par 50 kg de poids vif par jour pendant 2 à 4 jours.

UCAVIT A D3 E ®

Noé

100 000 UI/ml

Orale

0.5ml / veau

20 ml / vache

UNGEST PLURIAMINE ®

Virbac
1 200 000 UI / seringue 13 ml
Orale
1 / jeune
1 à 2 / adulte

VIT A.D3.E. NOE ®

Noé
50 000 000 UI / 100 ml
Propionate
SC ou IM
jeunes : 2 à 4 ml
adultes : 5 à 10 ml.

VITA MULTI OLIGO ®

Virbac
500 000 UI / 100 g
Orale
5 à 10 g jeune bovin

VITA-VETO ®

Vétoquinol
50 000 000 UI / 100 ml
Palmitate
Suspension huileuse
IM
Adultes : 6 à 10 ml
Jeunes en croissance (sevrage à 1 an) : 4 à 6 ml
Nouveau-nés : 2 ml.

VITACALCION BOVINS ®

Coophavet
425 000 UI/kg
Orale
Vaches en gestation : 50 g par jour, pendant 10 jours, en fin de gestation.
Vaches en lactation : 50 g par jour, pendant 10 jours.
Veaux d'élevage et jeunes bovins : 20 g par jour, pendant 10 jours.
Veaux d'élevage sous alimentation lactée : 10 g par jour, pendant 10 jours.

VITACHARGE ®

Coophavet
33 336 000 000 UI/l
Orale
Adulte 50 ml
Veaux croissance 10 ml
Veau 3.5ml

VITAPAULIA M ®

Intervet
420 000 UI / 100 ml
palmitate
Orale
Jeunes : 5 ml.
Adultes: 10 ml.

VITASELECT ®

Coophavet
10 000 000 UI/kg
Orale
Bovins reproducteurs : 2 ml pour 10 kg de poids vif, pendant 5 jours.
Bovins à l'engrais : 2 ml pour 10 kg de poids vif, pendant 4 jours

VITAVIA ®

Virbac
10 000 UI/ml
Orale
Jeune 5 ml
Adulte 10 ml
2 cures de 3 à 7 jours à 2 semaines d'intervalle

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- ABDULLAEV D.V., ABSALIAMOV E.F., and RISH M.A.
Parakeratosis of cattle (role of vitamin A deficiency). Veterinariya, USSR, 1979, **5**, 55-6.
- 2- ADACHI K., KATSURA N. et al.
Serum vitamin A and vitamin E in Japanese black fattening cattle in Miyazaki prefecture as determined by automatic column-switching high performance liquid chromatography. J. Vet. Med. Sci., 1996, **58** (5), 461-464.
- 3- ANDERSON T.A., HUBERT F., ROUBCEK C.B., TAYLOR R. E.
Influence of protein depletion on vitamin A and carotene utilization by vitamin A deficient sheep. J. Nut., 1962, **78**, 341-347
- 4- AUGUSTINE P.C., RUFF M.D.
Changes in carotenoid and vitamin A levels in young turkeys infected with Eimeria meleagridis or E. adenoidis. Avian Diseases, 1983, **27**(4), 963-971.
- 5- BARNETT K.C., PALMER A.C. et al.
Ocular changes associated with hypovitaminosis A in cattle. Br. Vet. J., 1970, **126**(11), 561-573.
- 6- BOOTH A., REID M. and CLARK T.
Hypovitaminosis A in feedlot cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1987, **190**(10), 1305-8.
- 7- BOUCHE F.
Les vitamines dans le lait de la vache ; contribution à l'étude de la teneur vitaminique A du lait pasteurisé en Iran. Thèse Méd. Vét., Lyon, 1972.
- 8- BRAUN J.P.
Rétinol- Vitamines A- Carotènes. E.N.V.T., 2003.

- 9- BRUNS N.J. and WEBB K.E. Jr.
Vitamin A deficiency: serum cortisol and humoral immunity in lambs. *J. Anim. Sci.*, 1990, **68**(2), 454-459.
- 10- BUTERA S.T., KRAKOWKA S.
Assessment of lymphocyte function during vitamin A deficiency. *Am. J. Vet. Res.*, 1980, **47**, 850-855.
- 11- CHEW B.P., ZAMORA C.S. and LUEDECKE L.O.
Effect of vitamin A deficiency on mammary gland development and susceptibility to mastitis through intramammary infusion with *Staphylococcus aureus* in mice. *Am. J. Vet. Res.*, 1985, **46**(1), 287-293.
- 12- CHYTIL F.
Cellular retinol and retinoic acid binding proteins. *World. Rev. Nutr. Diet*, 1978, **31**, 27-30.
- 13- DAMJANOV I. et al.
Testicular changes of acute vitamin A deficiency of cockerels. *Am. J. Vet. Res.*, 1980, **41**(4), 586-590.
- 14- DEMESOIS A.
Rôle d'une association de vitamines A, D et E dans la prophylaxie de la mortalité des veaux nouveaux-nés ; conséquences zootechniques et physiopathologiques. Thèse *Med. Vet.*, Lyon, 1970.
- 15- DIVERS T. J., BLACKMON D.M. et al.
Blindness and convulsions associated with vitamin A deficiency in feedlot steers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1986, **189**(12), 1579-82.
- 16- DVORIK M.
Effects of stress on the vitamin A and E concentrations in the blood serum of piglets. *Vet. Med. Ceskosl.*, 1987, **32**, 161-169.
- 17- FERRANDO R., FOURLON C., LEMUET-MAISONNEUVE J.
Les réserves hépatiques en vitamine A du chien. *Rec. Med. Vet.*, 1975, **151**, 289-291.

18- FERRANDO R.

Vitamine A et phénomènes de détoxication. Relations avec le métabolisme des protides. Thèse de Doctorat es Sciences. Diplôme d'Etat. 1952, Lyon.

19- FERRANDO R.

Les bases de l'alimentation. Vigot Ed., Paris, 2^{ème} édition, 1964, 171-193.

20- FILLIAT R.

Rôle des vitamines et oligo-éléments dans les processus immunitaires. Thèse Med. Vet., Lyon, 1983.

21- FLACHOWSKY G., HEIDEMANN B., LOHNERT H.J., HENNIG A.

Influence of various forms of vitamin A administration on the vitamin A status of dairy cows and calves. Monatshefte für Vet. Med., 1985, **40**, 73-76.

22- FRANKLIN S.T., SORENSON C.E. and HAMMELL D.C.

Influence of vitamin A supplementation in milk on growth, health, concentrations of vitamins in plasma, and immune parameters of calves. J; Dairy Sci., 1998, **81**(10), 2623-32.

23- GOODMAN D. S.

Vitamin A transport and Retinol Binding Protein Metabolism. Vitam. Horm. , 1974, **32**, 167-180.

24- GRANGAUD R, CONQUY T, NICOL M.

Progesterone and weight increase in young albino female rats deficient in vitamin A. C R Seances Soc Biol Fil. 1959, **153**, 1327-1330.

25- GRANJEAN D.

Vitamine A et Physiologie sexuelle. Thèse Med. Vet., Créteil, 1980.

26- GEURIN H.B.

Liver vitamin A slow release syndrome in cattle with a multiple nutrient imbalance. J. Anim. Sci., 1981, **53**(3), 758-764.

- 27- HALE W.H., HUBERT F., TAYLOR R.E., ANDERSON T.A. and TAYLOR B.
Performance and tissue vitamin A levels in steer fed high levels of vitamin. *Am. J. Vet. Res.*, 1962, **23**, 992-996.
- 28- HEAF D.J., GLOVER J.
Circannual changes in plasma concentration of immunoreactive Retinol Binding Protein and luteinizing hormone in male and female Japanese quail. *J. Endocrinol.*, 1979, **83**(3), 323-330.
- 29- HERRICK J.B.
The influence of vitamin A on disease states. *Vet. Med. Small Anim. Clin.*, 1972, **67**(8), 906-909.
- 30- HIDIROGLOU M. and HARTIN K.E.
Vitamins A, E and Selenium blood levels in the fat cow syndrome. *Can. Vet. J.*, 1982, **23**, 255-258.
- 31- HILL B., HOLROYD R., SULLIVAN M.
Clinical and pathological findings associated with congenital hypovitaminosis A in extensively grazed beef cattle. *Aust. Vet. J.*, 2009, **87**(3), 94-8.
- 32- HOWARD J.L.
Current veterinary therapy- Food animal practice. 1981, W.B. Saunders Company, 1069-1070.
- 33- HURLEY W.L. and DOANE R.M.
Recent developments in the roles of vitamins and minerals in reproduction. *J. Dairy Sci.*, 1989, **72**(3), 784-804.
- 34- KASWAN R.L., COLLINS L.G., BLUE J.L. et al.
Multiple hereditary ocular anomalies in a herd of cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1987, **191**(1), 97-99.
- 35- KENSLER T.W. and MUELLER G.C.
Retinoic acid inhibition of the comitogenic action of mezerein and phorbol esters in bovine lymphocytes. *Cancer Res.*, 1978, **38** (3), 771-775.

36- KIRCHER J.

Rôle de la vitamine A dans la synthèse des Anticorps. Thèse Med. Vet., Créteil, 1976.

37- KIRK W.G., SHIRLEY R.L., EASLEY J.F. and PEACOCK

Effect of carotene deficient rations and supplemental vitamin A on gain, feed utilization and liver vitamin A of calves. J. Anim. Sci., 1971, **33**(2), 476-480.

38- KOHLMEIER R.H., BURROUGHS W.

Estimation of critical plasma and liver vitamin A levels in feed lot cattle with observations upon influences of body stores and daily dietary requirements. J. Animal Sci., 1978, **30**(6), 1012-1018.

39- LEE B.L., CHUA S.C. et al.

High-performance liquid chromatographic method for routine determination of vitamins A and E and β -carotene in plasma. Journal of Chromatography: Biomedical Applications, 1992, **581**(1), 41-47.

40- LEMUET-MAISONNEUVE J.

Les vitamines du groupe A chez le chien. Thèse Med. Vet., Créteil, 1974.

41- LEWIS L., MORRIS M., HAND M.

Alimentation clinique des petits animaux. Tome 3, 1987.

42- LIVINGSTON T., EBERHARDT D., EDWARDS J.L., GODKIN J.

Retinol improves bovine embryonic development in vitro. Reprod. Biol. Endocrinol., 2004, **21**, 2-83.

43- LOEW F.M.

Nutrition and bovine neurologic disease. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1975, **166**(3), 219-221.

44- MAC LAREN D.S.

Vitamin A deficiency and toxicity. Nutritional Ophthalmology, 1980, **14** (Academic Press, London), 112-208.

- 45- MAENPAA P. H., LAPPETELAINEN R., VIRKKUNEN J.
Serum retinol, 25-hydroxyvitamin D and alpha-tocopherol of racing trotters in Finland. *Equine Vet. J.*, 1987, **19** (3), 237-40.
- 46- MASON C.S., BOXTON D. and GARTSIDE J.F.
Congenital ocular abnormalities in calves associated with maternal hypovitaminosis A. *Vet. Rec.*, 2003, **153**(7), 213-214.
- 47- MASONI F.
Contribution à l'étude de l'influence de la vitamine A sur la gestation, le part et ses suites chez la rate. Thèse Med. Vet., Créteil, 1983.
- 48- MASSAL N.
Les vitamines chez l'agneau. Thèse Med. Vet., Toulouse, 1985.
- 49- MATZKE P.
Oral administration of vitamin A to new-born calves. *Praktische tierarzt*, 1982, **63**, 46-50.
- 50- MEYUS A., LEBRETON P., GARNIER C., SCHELCHER F.
Carence en vitamine A dans un élevage de taurillons à l'engrais. *Bulletin des GTV, Hors-Série neuropathologie des ruminants*, 2003, **177-179**, 105-107.
- 51- MOORE T.
Vitamin A. Elsevier Ed., Londres, 1957.
- 52- MUNNICH A., OGIER H., SAUDUBRAY J.M.
Les vitamines: aspects métaboliques, génétiques, nutritionnels et thérapeutiques. Masson Ed., 1987.
- 53- MUTO Y., SMITH J.E., MILCH P.O., GOODMAN D.S.
Regulation of Retinol Binding Protein metabolism by vitamin A status in the rat. *J. Biol. Chem.*, 1972, **247**(8), 2542-50.

- 54- NIELSEN S.W. MILLS J.H.L., ROUSSEAU J.E. et al.
Parotid duct metaplasia in marginal bovine vitamin A deficiency. *Am. J. Vet. Res.*, 1966, **27**(116), 223-233.
- 55- NIELSEN S.W., MILLS J.H.L., WOELFEL C.G. and EATON H.D.
The pathology of marginal vitamin A deficiency in calves. *Res. Vet. Sci.*, 1966, **7**(2), 143-150.
- 56- NONNECKE B.J., ROBERTS M.P., GODKIN J.D. et al.
Influence of supplemental, dietary vitamin A on retinol-binding protein concentrations in the plasma of preruminant calves. *J. Dairy Sci.*, 2001, **84**(3), 641-648.
- 57- OLLIVIER F.J. and al.
Comparative morphology of the tapetum lucidum (among selected species). *Veterinary Ophthalmology*, 2004, **7**(1), 11-22.
- 58- PAULSEN M.E. et al.
Blindness and sexual dimorphism associated with vitamin A deficiency in feedlot cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1989, **194**(7), 933-937.
- 59- PETERSON P.A.
Studies on the interaction between prealbumin, retinol binding protein and vitamin A. *J. Biol. Chem.*, 1971, **246**(1), 44-49.
- 60- RADOSTITS O.M., BLOOD D.C., GAY C.C.
Veterinary Medicine. 9e edition. London: W. B. Saunders, 2000. 1877 p.
- 61- RAO B.C.A., RAJA C.K.S.V.
Studies of the effect of vitamin A deficiency on sexual organs of boars:
I) Growth rate and clinical symptoms of deficient boars
II) Development of testis and accessory sex organs
III) Replacement therapy
J. Vet. Sci., 1977, **8**, 87-118.
- 62- ROCHE SA,
La vitamine A. Documentation Roche, Hoffman La Roche, Ed. 1980.

- 63- ROCHE SA,
Les vitamines. 1958.
- 64- SAVEY M.
Déficiency en vitamine A chez les bovins en croissance. Le Point Vét.,1987, **19**(109),
662-663.
- 65- SCHAPIRA G.
Eléments de biochimie générale. 1977, Paris, 134-135.
- 66- SCOTT D.W.
Large animal dermatology. 1988, W.B. Saunders company, p.359.
- 67- SMITH J.E., GOODMAN D.S.
Retinol binding protein and the regulation of vitamin A transport. Fed. Proc., 1979,
38(11), 2504-2509.
- 68- SPARTLING F.R.
Complex nutritional deficiency in a group of calves. Br. Vet. J., 1976, **132**(6), 557-
567.
- 69- SUNDEEN G., RICHARDS J.F. and BRAGG D.B.
The effect of vitamin A deficiency on some post-mortem parameters of avian muscle.
Poult. Sci., 1980, **59**(10), 2225-36.
- 70- SWANSON K.S., MERCHEN N.R., ERDMAN J.W. Jr et al.
Influence of dietary vitamin A content on serum and liver vitamin A concentrations
and health in preruminant Holstein calves fed milk replacer. J. Dairy Sci., 2000, **83**(9),
2027-36.
- 71- SWINGLE K.F. and MARSH H.
Vitamin A deficiency and urolithiasis in range cattle. Am. J. Vet. Res., 1956, **17**(64),
415-424.

72- TERROINE T.

Les interrelations vitaminiques. Annales de la nutrition et de l'alimentation. Monographies. 1966, Paris, Centre National de la Recherche Scientifique, 272 p.

73- THOMPSON S.Y.

Role of carotene and vitamin A in animal feeding. World Rev. Nutr. Diet, 1975, **21**, 221-280.

74- THOMPSON S.Y.

Fat-soluble vitamins. Comp. Anim. Nut., 1976, **1**, 19-135.

75- UNDERWOOD B. A.

The determination of vitamin A and some aspects of its distribution, mobilization and transport in Health and Disease. World Rev. Nutr. Diet, 1974, **19**, 123-172.

76- VAN DER LUGT J.J., PROZESKY L.

The pathology of blindness in new-born calves caused by hypovitaminosis A. Onderstepoort J. Vet. Res., 1989, **56**(2), 99-109.

77- VAN DONKERSOED J., CLARK E.G.

Blindness caused by hypovitaminosis A in feedlot cattle. Can. Vet. J., 1988, **29**, 925-927.

78- WEISS W.P.

Requirements of fat-soluble vitamins for dairy cows: a review. J. Dairy Sci., 1998, **81**(9), 2493-501.

79- WOLTER R.

Alimentation et pathologie des bovins. L'alimentation des vaches laitières et allaitantes. 1979, Lyon.

80- WOLTER R.

Alimentation et troubles du développement osseux chez les jeunes carnivores domestiques. Rev. Med. Vet., 1974, **101**, 1331-1347.

81- YANO H., OHTSUKA H., et al.

Relationship between immune function and serum vitamin A in Japanese black beef cattle. *J. Vet. Med. Sci.*, 2009, **71**(2), 199-202.

82- ZILE M., AHRENS H. and LUCA H.F.

Vitamin A and bone metabolism in the rat. *J. Nutr.*, **103**(2), 308-313.

Imprimer à TOULOUSE par
la S.A.R.L. NOTREL



84, chemin des Capelles • 31300 TOULOUSE
notrel.sarl@wanadoo.fr
<http://www.photocopie-imprimerie-notrel.com>