

ifce

institut français
du **cheval**
et de l'**équitation**



41^{ème} Journée de la Recherche Équine
Jeudi 12 mars 2015

La santé du futur poulain se prépare dès la gestation

Par

P. Peugnet¹, L. Wimel², A. Tarrade¹, M. Robles¹, C. Dubois², D. Serteyn³, P. Chavatte-Palmer¹

¹ INRA, UMR 1198 Biologie du Développement et Reproduction, Jouy en Josas, France

² IFCE, Station expérimentale des haras Nationaux, Domaine de la Valade, Chamberet, France

³ Clinique équine, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, Liège Belgique

Résumé

On sait chez l'homme que les risques de développer des maladies métaboliques (diabète, obésité, syndrome métabolique) mais aussi d'autres affections non transmissibles sont en partie liés à l'environnement maternel (nutrition, stress, pollution...) durant la grossesse. On parle ainsi d'origines développementales de la santé et des maladies. Ces constatations épidémiologiques sont vérifiées chez les animaux de laboratoire mais peuvent aussi avoir des conséquences importantes dans le cadre de l'élevage du cheval. Cet article fait une synthèse de la littérature disponible dans ce domaine et présente le projet FOETALIM ainsi que les résultats des premières années d'étude.

Mots clés : Programmation foetale, DOHaD, gestation, croissance, ostéochondrose, cheval

Summary

The risk of developing non-transmittable diseases such as diabetes, obesity or the metabolic syndrome, but also other non-transmittable illnesses is partly linked to maternal environment during pregnancy such as maternal nutrition, stress, pollution.... This is the basis of the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). These epidemiological observations have been verified in laboratory animals but they are also very relevant to farm animals, and in particular horse breeding. The article summarizes current knowledge about fetal programming in the horse and introduces the results of the first years of study in the FOETALIM program.

Key-words: Foetal programming, DOHaD, gestation, growth, osteochondrosis, horse

Introduction

L'étude du lien entre les événements précoces du développement et les pathologies de l'adulte (ou DOHaD pour Developmental Origins of Health and Disease), mis en évidence par des études épidémiologiques chez l'Homme (Barker & Osmond 1986), est particulièrement pertinente chez le cheval. Cet athlète est en effet destiné à des performances sportives exigeantes, alors que la durée de sa carrière en compétition reste très limitée. Cette dernière est évaluée à 2-3 ans pour le Pur-Sang en course de plat et le Trotteur Américain en course attelée. Elle est à peine plus longue en dressage, saut d'obstacles ou concours complet où elle est évaluée à 3-4 ans. Les principales causes de ces fins de carrières précoces sont les lésions du muscle ou du squelette, puis les désordres respiratoires et gastro-intestinaux. Les lésions du muscle ou du squelette sont notamment responsables de 56 à 79% des jours d'entraînement perdus et d'environ 25% des pertes économiques de la filière (Rogers *et al.* 2012).

L'éleveur doit limiter ces pertes et optimiser la durée de la carrière en compétition. De plus, au-delà de l'investissement financier, le bien-être du cheval est aujourd'hui un impératif moral. L'éleveur se concentre donc en général sur la gestion du cheval alors qu'il est déjà en compétition. Or, quelques données expérimentales et épidémiologiques chez le cheval indiquent une plasticité foetale aux stimuli maternels, c'est à dire que la conduite d'élevage de la jument gestante et durant la lactation peut avoir des conséquences sur la santé ostéo-articulaire du poulain (Donabedian *et al.* 2006; Van der Heyden *et al.* 2013). Le développement du fœtus puis du poulain seraient ainsi des fenêtres de développement importantes dans la prévention des maladies ostéo-articulaires.

1. Régulation de la glycémie et origines développementales des maladies de l'adulte

1.1. La régulation de la glycémie

Pour une meilleure compréhension des données suivantes, le mécanisme de régulation de la glycémie est expliqué dans la Figure I.

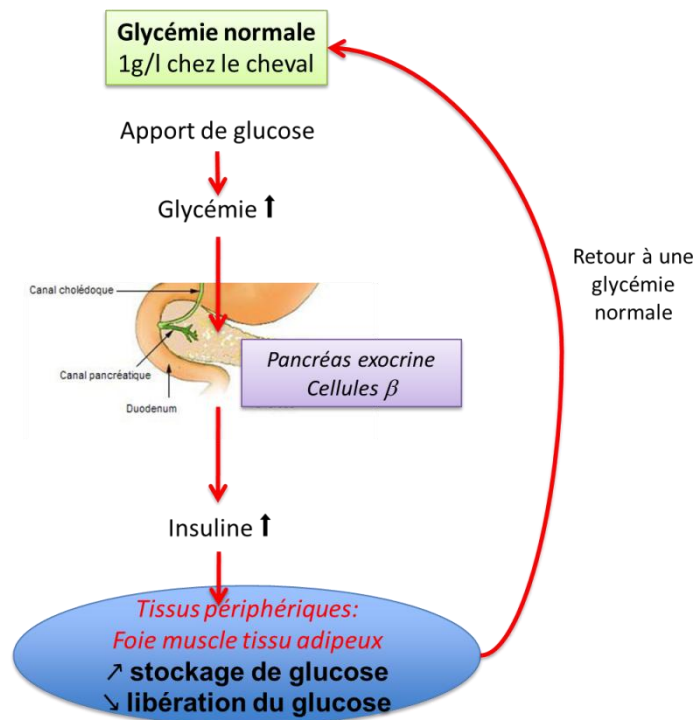


Figure I : Régulation de la glycémie par l'insuline sécrétée par les cellules β du pancréas

Figure I: Regulation of glycemia through insulin secreted by pancreatic β cells

Une augmentation de la glycémie est perçue par les cellules β du pancréas endocrine qui, en réponse, sécrète de l'insuline. L'insuline agit sur les organes cibles (foie, muscles, tissu adipeux) en induisant le stockage du glucose (sous forme de glycogène ou par son métabolisme en lipides) et réduit la libération de glucose dans la circulation. Ainsi, la glycémie retourne à la normale.



1.1.1. Définitions

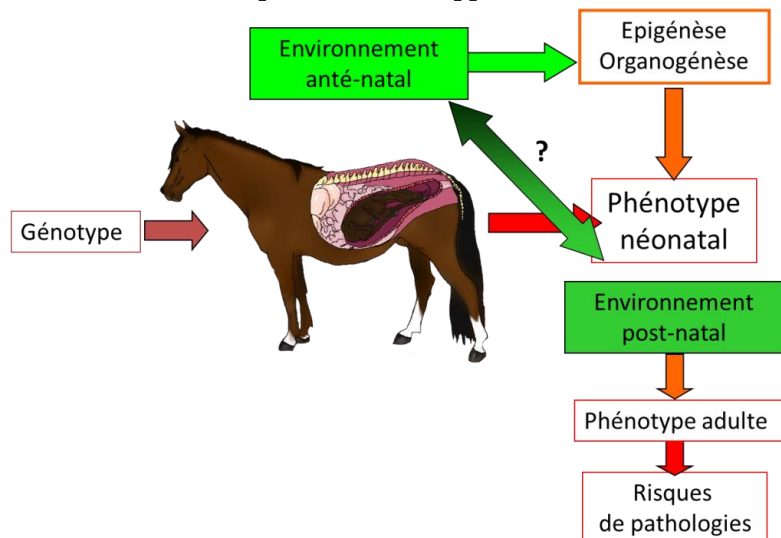
- L'homéostasie glucidique représente l'ensemble des mécanismes conduisant à la régulation de la glycémie.
- On parle de sensibilité accrue des cellules β au glucose lorsqu'elles sécrètent plus d'insuline pour une même concentration de glucose, induisant une rentrée du glucose dans les cellules qui pourra être plus rapide.
- On parle de résistance à l'insuline quand la quantité d'insuline nécessaire pour revenir à une glycémie normale est augmentée. Il s'agit d'une des premières étapes précédant l'apparition d'un diabète de type 2.
- Le diabète de type 2 est caractérisé par une hyperglycémie à jeun : l'augmentation des concentrations plasmatiques d'insuline ne suffit pas pour faire revenir la glycémie à son niveau normal car les tissus périphériques résistent à l'insuline. Chez l'homme, le diabète de type 2 est souvent associé à une obésité.

1.1.2. Test utilisés

En recherche ou en clinique, la glycémie et l'insulinémie à jeun permettent d'évaluer les conditions basales chez l'individu (normoglycémie ou hyperglycémie, normo-insulinémie ou hyperinsulinémie). Pour affiner le diagnostic, on utilise des injections de glucose et/ou d'insuline pour tester la fonction endocrine du pancréas et sa capacité à sécréter de l'insuline. Le test de tolérance au glucose évalue la réponse insulinémique à l'administration d'un bolus de glucose (IV ou oral) et la rapidité de l'organisme à revenir à une glycémie normale (sensibilité ou résistance à l'insuline). On peut lui ajouter une injection d'insuline au cours du test, qui permet de tester plus directement la sensibilité à l'insuline. Enfin, le clamp hyperinsulinémique euglycémique consiste à perfuser en continu une dose élevée d'insuline hypoglycémisante et à ajuster une perfusion simultanée de glucose pour obtenir une glycémie normale. Ce test évalue directement la réponse périphérique des organes à l'insuline (sensibilité à l'insuline) et est considéré comme le test le plus abouti de la sensibilité à l'insuline. Il est malgré tout peu utilisé du fait de la lourdeur de sa mise en place et de la durée prolongée du test (2 à 4 heures).

1.2. Origines développementales des maladies de l'adulte

Le fœtus est le produit génétique de la fusion de deux gamètes qui déterminent son génotype (= ses gènes). Cependant l'environnement anté-natal peut affecter les marques épigénétiques apposées sur les gamètes des parents, puis sur l'embryon, et enfin, par l'intermédiaire du placenta, affecter l'organogénèse et l'épigénèse chez le fœtus (Figure II). On aboutit à un phénotype néonatal qui est le résultat de la génétique du poulain, mais aussi des adaptations mises en œuvre au cours de son développement. En fonction de l'environnement post-natal, il présentera ou non une susceptibilité accrue à développer des pathologies d'ordre métabolique. Etant donné que le métabolisme osseux et le métabolisme énergétique sont liés, on peut par exemple envisager une "programmation" de la susceptibilité à développer des lésions d'ostéocondrose.



Adapté d'après Gluckman and Hanson, Science, 2004

Figure II : Principe des origines développementales des maladies de l'adulte
Figure II: Principles of the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)



2. Modifications expérimentales de la croissance fœtale et effets postnataux chez le poulain

En 1934 et 1936, Walton et Hammond croisent pour la première fois des grands chevaux de trait de race Shire avec des petits poneys Shetland par insémination artificielle. Lorsque le père est de race Shire et la mère de race Shetland, les poulains ont une taille proche de celle des Shetlands à la naissance. Lorsque le père est de race Shetland et la mère de race Shire, les poulains ont une croissance fœtale augmentée, sans pour autant atteindre la taille d'un poulain de race Shire. Ces différences sont exacerbées par la production laitière réduite des ponettes et abondante des juments de trait. De plus, elles persistent jusqu'à l'âge de trois ans (Walton & Hammond 1938).

En 1985, après avoir produit trois paires d'embryons (mêmes parents au sein de chaque paire) de race poney Konik, Tischner transfère un embryon de chaque paire dans une jument de trait tandis que l'autre est porté par sa mère biologique. A la naissance, les poulains issus des transferts sont plus grands et plus lourds que leurs frères et grandissent plus vite pendant la lactation (Tischner 1985). Après le sevrage et jusqu'à l'âge de quatre ans et demi, bien que les différences entre les individus aient diminué, les poulains issus des transferts sont toujours plus grands (hauteur au garrot, hauteur de l'antérieur et longueur du canon) (Tischner 1987). Ces travaux expérimentaux sont les premiers à illustrer la prévalence de l'environnement maternel sur le potentiel génétique du poulain : il est possible de moduler le potentiel de croissance normal de la race en faisant varier la taille de la jument.

Plus récemment, Allen et ses collègues ont utilisé le transfert d'embryons entre des races de différentes tailles (poneys et Pur-Sang anglais) comme modèle de restriction (Pur-Sang anglais dans poney) ou d'augmentation (poney dans Pur-Sang anglais) de l'apport nutritionnel au fœtus. Les poneys portés par des juments Pur-Sang sont plus lourds dès la naissance, avec des proportions augmentées jusqu'à l'âge de trois ans (Allen *et al.* 2004; Ousey *et al.* 2004). A l'âge de 2 jours, ces poneys présentent aussi une sensibilité au glucose des cellules β pancréatiques accrue (Forhead *et al.* 2004) et, à l'âge de 6 jours, une augmentation de la pression artérielle basale associée à une perturbation des mécanismes mis en jeu dans sa régulation ainsi qu'à une augmentation de la réponse en cortisol après stimulation pharmacologique (Giussani *et al.* 2003). A contrario, les nouveau-nés Pur-Sang portés par des ponettes présentent un retard de croissance intra-utérin à la naissance (Allen *et al.* 2002b; Ousey *et al.* 2004). L'homéostasie glucidique n'est pas affectée à 2 jours (Forhead *et al.* 2004), mais un hypercorticisme (augmentation des concentrations plasmatiques de cortisol, qui est l'hormone du stress) est observé pendant les 2 premiers jours après la naissance (Ousey *et al.* 2004). De plus, la sensibilité du baroréflexe et la sécrétion de catécholamines en réponse à une hypotension aiguë sont augmentées à l'âge de 6 jours (Giussani *et al.* 2003). A l'âge de trois ans, les poulains ont globalement rattrapé leur retard de croissance (Allen *et al.* 2004).

Ces résultats indiquent que l'augmentation, tout comme la réduction de la croissance du poulain durant la gestation, induisent des perturbations des hormones impliquées dans la régulation de la glycémie, de la réponse au stress et de l'hypotension artérielle. Ces perturbations ne sont pas complètement "en miroir" entre les deux conditions, mais sous-entendent la mise en place de mécanismes d'adaptation physiologique in utero aux conditions de développement fœtal. Bien que les poulains dont la croissance fœtale avait été réduite aient globalement rattrapé leur retard à l'âge de 3 ans, les auteurs n'ont pas exploré la persistance des effets métaboliques. Or ces effets pourraient potentiellement avoir des conséquences délétères sur les capacités sportives de l'individu (mobilisation de l'énergie, réponse au stress,...) voire même sur sa santé (syndrome métabolique équin, obésité, maladie de Cushing...) lorsque l'animal est mis dans une situation de challenge sportif (entraînement) ou nutritionnel (surnutrition).

3. Modification expérimentale de l'alimentation de la jument gestante et effets post-nataux chez le poulain

Dans le but d'optimiser la croissance fœtale, l'éleveur distribue souvent des rations riches en énergie aux poulinières, avec une teneur élevée en glucides tels que l'amidon. Or, les expériences de transfert d'embryons entre poneys et Pur-Sang ont démontré que l'augmentation des apports nutritionnels au fœtus amplifie la croissance fœtale et post-natale et la sensibilité au glucose des cellules β pancréatiques, c'est à dire la capacité à sécréter de l'insuline (hormone hypoglycémisante) en réponse au glucose (Allen *et al.* 2004; Forhead *et al.* 2004). Les conséquences à long terme de ces perturbations ne sont pas encore connues.

Ousey et ses collègues cherchent à explorer les effets de la nutrition maternelle en excès en utilisant deux lots de juments Pur-Sang recevant dès le 1er mois de gestation deux régimes différents à base de concentrés et de foin, pour obtenir un lot de juments « obèses » et un lot de juments à l'état corporel « modéré ». Dès le 1er jour après la naissance, un test intraveineux de tolérance au glucose démontre que les cellules β pancréatiques des poulains du lot « modéré » sont plus sensibles au glucose que les poulains du lot « obèse »,



c'est à dire que plus d'insuline est sécrétée pour une même quantité de glucose (Ousey *et al.* 2008). Ces observations sont cependant à nuancer : l'ensemble du troupeau développe en effet une infection à *Streptococcus equi* (gourme) occasionnant une perte d'appétit et donc une perte pondérale au 2nd trimestre de gestation. L'étude de George et ses collègues dans laquelle des juments Pur-Sang reçoivent un régime riche ou pauvre en amidon (maïs) à partir du 7ème mois de gestation. A l'âge de 5 mois, les poulains du lot « riche » ont tendance à être résistants à l'insuline par rapport aux poulains du lot « pauvre » (George *et al.* 2009). Les poulains nés de juments recevant une ration hivernale pauvre en énergie sont aussi plus résistants à l'insuline à l'âge de 2 semaines, avec une insulinémie à jeun plus élevée à 2 semaines, 4 et 10 mois (Dobbs *et al.* 2012). Enfin, l'étude de Cavinder et ses collègues dans laquelle des juments Quarter Horse sont conduites uniquement au pâturage (ration couvrant 100% des recommandations du NRC) ou conduites au pâturage et complémentées avec des céréales (ration couvrant 120% des recommandations du NRC) montre que les nouveau-nés du lot 100% ont des concentrations plasmatiques en leptine (reflétant la masse adipeuse) plus élevées, sans que la fonction surrénale (c'est à dire la sécrétion de cortisol) ne soit affectée à la naissance et à 1 an (Cavinder *et al.* 2012).

Les modèles expérimentaux de programmation du métabolisme du poulain par la nutrition maternelle exposés ci-dessus utilisent relativement peu d'individus, de races différentes et avec des rations différentes entre les études, rendant les généralisations difficiles. Cependant, on observe que la régulation de la glycémie et l'adiposité du poulain peuvent être modifiés au moins jusqu'à l'âge de 5 mois en fonction du niveau d'alimentation de la mère durant la gestation. L'expérience acquise dans d'autres espèces animales et chez l'homme suggère que ces animaux pourraient devenir plus susceptibles de développer des effets métaboliques à long terme (excès d'adiposité, obésité, résistance à l'insuline, syndrome métabolique).

4. Le projet FOETALIM

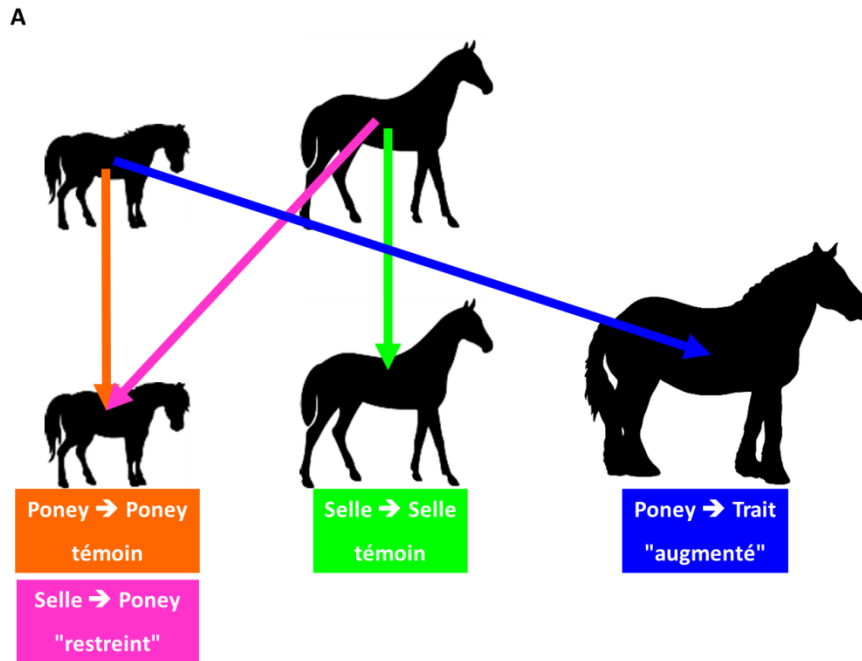
En 2013, une étude épidémiologique belge montre pour la première fois une augmentation de l'incidence des lésions d'ostéochondrose chez les poulains nés de 208 juments ayant reçu une ration à base de concentrés (céréales, granulés ou aliments complets du commerce), indépendamment de la présence de fibres (herbe, foin, ensilage ou paille), par rapport à des juments n'ayant reçu que des fourrages (Van der Heyden *et al.* 2013). Ces résultats confirment l'hypothèse d'une origine fœtale et plus précisément d'une programmation nutritionnelle de certaines pathologies du cheval.

La gestation et la croissance post-natale chez le cheval sont deux fenêtres de plasticité des tissus aux stimuli environnementaux. Elles constituent ainsi deux fenêtres potentielles d'intervention pour optimiser à long terme le bien-être, les aptitudes sportives et en particulier la santé du squelette de l'animal. En effet, le cheval athlète présente souvent des lésions d'ostéochondrose d'origine multifactorielle. Ces altérations ostéoarticulaires suscitent, voire mettent un terme à sa carrière, représentant de lourdes pertes économiques pour la filière équine. Entre autres facteurs, cette pathologie est liée à des troubles du métabolisme énergétique et notamment de la régulation de la glycémie, système sensible aux conditions intra-utérines.

Le projet FOETALIM a donc eu pour objectif d'explorer les origines développementales et plus précisément fœtales des anomalies de l'homéostasie glucidique et de la croissance osseuse susceptibles d'être associées au développement de lésions d'ostéochondrose chez les poulains entre la naissance et l'âge de 18 mois.

Au cours de ces travaux, nous avons induit des perturbations de la croissance fœtale et nous en avons évalué les effets post-nataux à long terme (18 mois) sur la sensibilité à l'insuline et le développement osseux des poulains. Nous nous sommes aussi attachés à caractériser le développement du placenta, organe clef de la communication entre la jument et son fœtus.

Un premier modèle de croissance fœtale augmentée versus restreinte a été obtenu par transferts d'embryons inter-races (« poneys dans traits » versus « selles dans poneys », respectivement). L'environnement maternel « enrichi » de la jument de trait versus restreint de la ponette s'est révélé déterminant dans la régulation de la croissance des différents segments osseux, de la fonction des cellules β pancréatiques, de la sensibilité à l'insuline de l'organisme et de la santé ostéoarticulaire du poulain de la naissance au sevrage (Peugnet *et al.* 2014) et même au-delà, jusqu'à 1 an 1/2 (Figure III). A 18 mois, les poulains "augmentés" restaient plus grands que leurs témoins de même race, avec des proportions qui restaient harmonieuses. En revanche, à 18 mois, bien que les poulains "restreints" aient rattrapé la taille de leurs témoins de même race, on observe une croissance disharmonieuse avec des mesures (largeur du canon, hauteur de l'antérieur) qui restent significativement réduites.



B

	Poneys transférés dans des juments de trait « augmentés »	Selles transférés dans des ponettes « restreints »
Environnement maternel	↗↗ capacité utérine ← environnement hypoglycémique ← ↗↗ production laitière ←	→ ↘↘ capacité utérine → environnement hyperglycémique → ↘↘ production laitière
Croissance foetale	AUGMENTEE ←	→ RESTREINTE
Croissance placentaire	Grands placentas ← Sans adaptation fonctionnelle ←	→ Petits placentas → Avec ↘↘ expression IGF-II et SNAT2
Croissance postnatale	AMPLIFIEE / HARMONIEUSE ←	→ RALENTIE / RATTRAPAGE DISHARMONIEUX
Homéostasie glucidique	Hypoglycémie ← ↗↗ concentration en AGNE ← Résistance néonatale à l'insuline ← Retour à des valeurs de type "poney" ←	→ Hyperglycémie → ↘↘ concentration en AGNE → Sensibilité néonatale à l'insuline → Retour à des valeurs de type "selle"
Ostéochondrose	Autant d'animaux atteints d'ostéochondrose ←	→ + d'animaux atteints à 6 mois

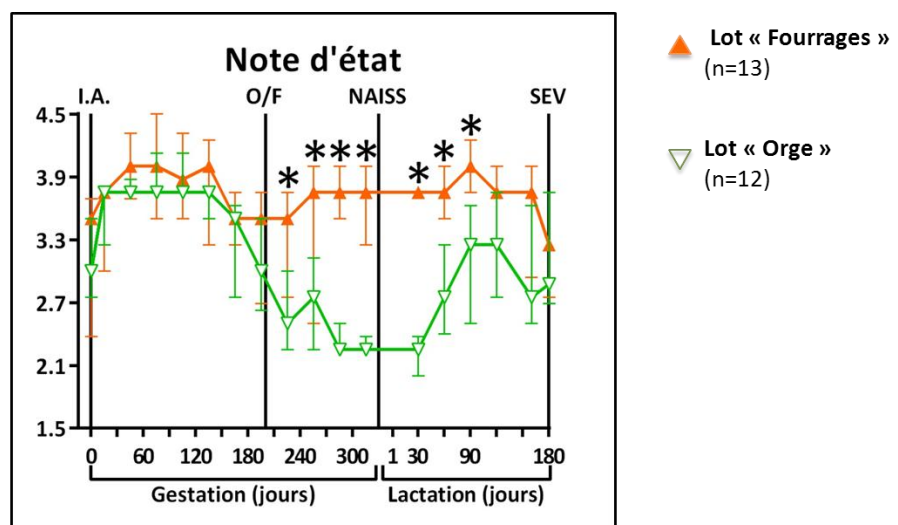
Figure III : Programme Foetalim "Transferts d'embryons" : A - Résumé des groupes comparés : B - Résumé d'une partie des observations faites chez les poulains issus de transfert d'embryon "augmentés" (embryons de race poney transférés dans des juments receveuses de trait) et "restreints" (embryons de race de selle transférés dans des ponettes receveuses) par rapport à leurs témoins respectifs de race poney et selle. On note des effets en miroir entre les poulains "augmentés" et les poulains "restreints".

Figure III: Foetalim project on embryo transfer. A. Summary of the experimental groups. B. Summary of part of the observations made on foals born after ET: "increased" (pony embryos transferred in draft mares) and "restricted" (saddlebred embryos transferred into pony mares) compared to their respective purebred controls. Mirror effects are observed between "increased" and "restricted" foals.

Tout en validant le concept de DOHaD chez l'équin, ce modèle souligne le soin qui doit être apporté à la sélection des juments receveuses dans la pratique du transfert d'embryons. En démontrant l'ampleur des effets post-nataux programmés in utero et pendant la lactation, ce modèle alerte aussi l'éleveur sur la gestion des poulinières et ses impacts à long terme.



Le second modèle testé est en adéquation avec les préoccupations d'élevage puisqu'une perturbation de l'environnement nutritionnel du fœtus a été induite en apportant un concentré (orge) dans la ration hivernale de la jument gravide versus des fourrages uniquement. Les juments du lot nourri uniquement avec des fourrages ont perdu de l'état au cours de la deuxième moitié de la gestation et n'ont rattrapé la condition des juments du lot supplémenté qu'après 3 mois de lactation (Figure 4). De plus, les juments recevant de l'orge présentaient une résistance à l'insuline par rapport aux juments nourries uniquement avec des fourrages. Bien qu'on observe quelques adaptations placentaires qui tendraient à favoriser les transferts transplacentaires dans le groupe nourri avec des fourrages (données non publiées), il a été étonnant d'observer que ces modifications de l'alimentation maternelle n'ont pas modifié l'homéostasie glucidique du poulain avant sevrage (en dehors d'une tendance à l'âge de 3 jours), ni sa croissance jusqu'à l'âge de 6 mois. En revanche, la prédisposition à l'ostéochondrose à l'âge de 6 mois semble être accrue dans le groupe des poulains dont les mères ont été supplémentées avec de l'orge (Peugnet *et al.* 2015). Ces données ne permettent pas de présager de la suite car le statut ostéoarticulaire du poulain âgé de 6 mois reste susceptible d'évoluer jusqu'à 1 an 1/2. Ces travaux toujours en cours devraient permettre d'ajuster les recommandations nutritionnelles chez les poulinières.



I.A. = Insémination Artificielle ; O/F = régime « Orge »/« Fourrages » ; NAISS = Naissance ; SEV = Sevrage

Figure IV : Note d'état de juments nourries uniquement avec des fourrages ou supplémentées avec de l'orge entre 180 jours de gestation et le terme (deuxième partie du projet Foetalim). Toutes les juments ont été mises au pré dans les mêmes conditions après le poulinage.

Figure IV: Body Condition Score in mares fed only with forage compared to mares supplemented with cracked barley between 180 of gestation and term (second part of the Foetalim project). All mares were sent to pasture in the same conditions after foaling.

Conclusion

Le concept des origines développementales de la santé et des maladies est maintenant bien établi chez l'homme (Barouki *et al.* 2012) et les animaux domestiques (Wu *et al.* 2006) et s'applique certainement au cheval (Rossdale et Ousey, 2002; Fowden *et al.* 2013). Les études utilisant le transfert d'embryon pour modifier la croissance fœtale montrent clairement l'impact des conditions de développement prénatales sur les paramètres importants pour la carrière sportive d'un animal comme l'homéostasie glucidique et la santé ostéoarticulaire. D'autres paramètres, comme la fonction immunitaire ou la résistance au parasitisme méritent d'être étudiés. Des études sur l'effet de la nutrition maternelle sont aussi en cours et devront être poursuivies sur de longues périodes afin de tester la persistance des effets observés sur le long terme, en particulier à l'âge où les animaux poursuivent une carrière sportive, mais aussi au moment où ils commencent la reproduction (Chavatte-Palmer *et al.* 2014). Ces travaux permettront de mieux déterminer les conditions optimales de développement afin de produire des poulains et des chevaux sains.



Remerciements

Les auteurs remercient l'IFCE et le département PhASE de l'INRA pour le soutien financier à ce projet. Ils remercient aussi l'ensemble des équipes au sein de l'INRA (BDR, UPEAO, PRC, URH), de l'IFCE (Station expérimentale des Haras Nationaux), de l'université de Liège (Faculté de Médecine Vétérinaire) et du Labéo Frank Duncombe de Caen. Les auteurs sont membres des actions européennes FA0702 GEMINI " Maternal Interaction with Gametes and Embryos", FA 1201 " Periconception environment as an epigenomic lever for optimising food production and health in livestock" et BM1308 "Sharing Advances on Large Animal Models (SALAAM)".

Références

- Allen, WR, S Wilsher, C Tiplady & RM Butterfield 2004 The influence of maternal size on pre- and postnatal growth in the horse: III Postnatal growth *Reproduction* 127 67-77.
- Barker, DJP & C Osmond 1986 Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *The Lancet* 327 1077-1081.
- Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M & Heindel JJ 2012 Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health* 11 42.
- Cavinder, CA, SA Burns, JA Coverdale, CJ Hammer, PAS Holub & K Hinrichs 2012 Late gestational nutrition of the mare and potential effects on endocrine profiles and adrenal function in the offspring. *The Professional Animal Scientist* 28 344-350.
- Chavatte-Palmer P, Debus N, Dupont C & Camous S 2014 Nutritional programming and the reproductive function of the offspring. *Anim Prod Sci* 54 1166-1176.
- Dobbs, TN, CE Foote, AJ Cawdell-Smith, DL Anderson, RC Boston & WL Bryden 2012. Glucose and insulin dynamics in mares and their foals. *Australasian Equine Science Symposium, Gold Coast, Australia.*
- Donabedian M, Fleurance G, Perona G, Robert C, Lepage O, Trillaud-Geyl C, Leger S, Ricard A, Bergero D & Martin-Rosset W 2006 Effect of fast vs. moderate growth rate related to nutrient intake on developmental orthopaedic disease in the horse. *Animal Research* 55 471-486.
- Forhead, AJ, JC Ousey, WR Allen & AL Fowden 2004 Postnatal insulin secretion and sensitivity after manipulation of fetal growth by embryo transfer in the horse *Journal of Endocrinology* 181 459-467.
- Fowden A, Jellyman JK, Valenzuela OA & Forhead AJ 2013 Nutritional Programming of Intrauterine Development: A Concept Applicable to the Horse? *J equine vet sci* 33 295-304.
- George, LA, WB Staniar, KH Treiber, PA Harris & RJ Geor 2009 Insulin sensitivity and glucose dynamics during pre-weaning foal development and in response to maternal diet composition *Domestic Animal Endocrinology* In Press, Corrected Proof.
- Giussani, DA, AJ Forhead, DS Gardner, AJW Fletcher & WR Allen 2003 Postnatal cardiovascular function after manipulation of fetal growth by embryo transfer in the horse. *J Physiol* 547 67-76.
- Ousey, JC, AL Fowden, S Wilsher & WR Allen 2008 The effects of maternal health and body condition on the endocrine responses of neonatal foals *Equine Veterinary Journal* 40 673-679.
- Ousey, JC, PD Rosedale, AL Fowden, L Palmer, C Turnbull & WR Allen 2004 Effects of manipulating intrauterine growth on post natal adrenocortical development and other parameters of maturity in neonatal foals *Equine Veterinary Journal* 36 616-621.
- Peugnet, P, M Robles, L Wimel, C Dubois, M Dahirel, D Guillaume, S Camous, V Berthelot, E Richard, C Sandersen, S Chaffaux, A Tarrade, D Sertheyn & P Chavatte-Palmer 2015 Effects of moderate amounts of barley in late pregnancy on growth, glucose metabolism and osteoarticular status of pre-weaning horses. *Plos One* in press.
- Peugnet, P, A Tarrade, M Dahirel, S Chaffaux, D Guillaume, L Wimel, G Duchamp, F Reigner, C Sandersen, D Sertheyn & P Chavatte-Palmer 2014. Programmation foetale des anomalies du métabolisme glucidique, de la croissance osseuse et de la prédisposition à l'ostéochondrose chez le poulain. 40ème Journée de la Recherche Equine, Paris, France, Institut Français du Cheval et de l'Équitation.
- Rogers, CW, CF Bolwell & EK Gee 2012 Proactive management of the equine athlete. *Animals* 2 640-655.
- Tischner, M 1985 Embryo recovery from Polish-pony mares and preliminary observations on foal size after



transfer of embryos to large mares. *Equine vet J* 3 96-98.

Rossdale PD & Ousey JC 2002 Fetal programming for athletic performance in the horse: potential effects of IUGR. *Equine Veterinary Education* 14 98-111.

Tischner, M 1987 Development of Polish-pony foals born after embryo transfer to large mares. *J Reprod Fert* 35 705-709.

Van der Heyden, L, JP Lejeune, I Caudron, J Detilleux, C Sandersen, P Chavatte, J Paris, B Deliege & D Serteyn 2013 Association of breeding conditions with prevalence of osteochondrosis in foals. *Vet Rec* 172 68.

Walton, A & J Hammond 1938 The maternal effects on growth and conformation in shire horse-shetland pony crosses. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 125 311-335.

Wu G, Bazer FW, Wallace JM & Spencer TE 2006 Intrauterine growth retardation: Implications for the animal sciences. *Journal of Animal Science* 84 2316-2337.