

En même temps que la soumission de la demande de projet dans l'application [Darese](#), les directeurs d'unité ou leur représentant y attachent ce formulaire.

Centre INRA	Jouy-en-Josas	
Unité	Codique	UMR 1198
	Intitulé	Biologie du développement et reproduction
Titre de la thèse*	Effet de la parité et de l'âge maternel sur la lactation et le développement post-natal chez le cheval	
Résumé (10 – 15 lignes)		
<p>La parité est un facteur très important dans le développement des fœtus équinés au cours de la gestation. Les juments primipares produisent des poulains plus petits et plus légers à la naissance que ceux des juments multipares (-8kg en moyenne). Dans une étude réalisée à la station expérimentale des haras nationaux, nous avons montré que les poulains des juments primipares, en comparaison aux poulains des juments multipares, étaient plus petits (-5 cm en moyenne) à l'âge de 1 an et demi, que leur métabolisme glucidique était modifié et que la maturation des testicules des mâles était retardée (article soumis). Ces différences biométriques sont en partie liées au développement restreint des placentas des juments primipares. Cependant, les rôles respectifs de la primiparité, de l'âge de la jument et de la lactation au moment de la fécondation constituent des facteurs confondants qui n'ont pas été déterminés.</p> <p>L'objectif de cette thèse est de comparer les embryons, la fonction placentaire, la lactation et le développement post-natal du poulain chez des juments primipares et multipares (en lactation ou non au moment de la fécondation) à âge équivalent, en utilisant le troupeau expérimental des haras nationaux.</p>		
Projet proposé à un métaprogramme ? si oui, lequel ? ⇨		NON
Si oui, intérêt pour le métaprogramme (1/2 page max) ↓		
Champs Thématiques du (des) département(s) concerné(s)		
<p>Le département concerné est PhASE et les thématiques sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les animaux : ce projet permettra une meilleure connaissance à la fois des mécanismes sous-jacents à l'élaboration du phénotype chez le cheval en identifiant les rôles respectifs de la parité, de l'âge et de l'état physiologique de la jument. - Les systèmes d'élevage : la connaissance des rôles de la parité, de l'âge et de la lactation de la jument sur le développement du poulain est importante pour déterminer les moments optimaux de mise à la reproduction des juments et la meilleure conduite d'élevage (moment de la première mise à la reproduction, choix d'une production annuelle avec juments suitées ou intervalle d'un an entre les mises à la reproduction pour éviter d'avoir une gestation et une lactation concomitantes). 		
Enjeu(x) transversal(aux) du (des) département(s) concerné(s) :		
<i>Si le département a défini des enjeux structurants, des défis ou des programmes dans son SSD, les indiquer ici</i>		
<p>Ce travail correspond au Défi 1 : Des leviers pour orienter précocement les phénotypes et les produits et favoriser la coadaptation des animaux et du milieu</p>		

* Le titre doit pouvoir être publié sur le site web du département et d'autres supports de communication pendant le déroulement de la thèse, sauf exception dûment argumentée

Financement envisagé

Financement(s) demandé(s) ou acquis (préciser l'organisme détenteur du co-financement si non INRA)		
Département INRA sollicité ou structure sollicitée (MétaP, autre)	Statut du financement : acquis ou demandé	% de financement concerné
IFCE	obtenu	50%
INRA	obtenu	50%
IFCE	obtenu	fonctionnement

Encadrement

Responsable(s) de la thèse	Pascale Chavatte-Palmer	HDR ? (O/N)	O
	Anne Couturier-Tarrade		N
Directeur(s) de la thèse (si différent du(des) responsable(s))		HDR ? (O/N)	
Nombre de doctorants dirigés actuellement par le(s) responsable(s) de la thèse	0	Nombre de post-docs ou CDD dirigés actuellement par le(s) responsable(s) de la thèse	1

Liste de 5 publications récentes du (des) responsable(s) de la thèse, en rapport avec le projet proposé

- Robles M, Gautier CA, Mendoza L, Peugnet P, Dubois C, Dahirel M, Lejeune J-P, Caudron I, Guenon I, Camous S, Tarrade A, Wimel L, Serteyn D, Bouraïma-Lelong H and Chavatte-Palmer P 2017. Maternal nutrition during pregnancy affects testicular and bone development, glucose metabolism and response to overnutrition in weaned horses up to two years. Plos One, e0169295.
- Peugnet P, Wimel L, Duchamp G, Sandersen C, Camous S, Guillaume D, Dahirel M, Dubois C, Reigner F, Berthelot V, Chaffaux S, Tarrade A, Serteyn D and Chavatte-Palmer P 2017. Enhanced or Reduced Fetal Growth Induced by Embryo Transfer Into Smaller or Larger Breeds Alters Postnatal Growth and Metabolism in Weaned Horses. Journal of Equine Veterinary Science 48, 153-163.
- Robles M, Peugnet PM, Valentino SA, Dubois C, Dahirel M, Aubriere MC, Reigner F, Serteyn D, Wimel L, Tarrade A and Chavatte-Palmer P 2017. Placental alterations in structure and function in intra-uterine growth-retarded horses. Equine Vet J. *in press - online version available*
- Valenzuela OA, Couturier-Tarrade A, Choi YH, Aubriere MC, Ritthaler J, Chavatte-Palmer P and Hinrichs K 2017. Impact of equine assisted reproductive technologies (standard embryo transfer or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with in vitro culture and embryo transfer) on placenta and foal morphometry and placental gene expression. Reprod Fertil Dev. *in press- online version available*
- Peugnet P, Robles M, Mendoza L, Wimel L, Dubois C, Dahirel M, Guillaume D, Camous S, Berthelot V, Toquet MP, Richard E, Sandersen C, Chaffaux S, Lejeune JP, Tarrade A, Serteyn D and Chavatte-Palmer P 2015. Effects of moderate amounts of barley in late pregnancy on growth, glucose metabolism and osteoarticular status of pre-weaning horses. Plos One 10, e0122596.

Université d'inscription de l'étudiant en thèse	Université Paris-Saclay
Ecole doctorale	ABIES
Composition prévue du comité de thèse <i>(nom, laboratoire)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Membre 1 : Laurence Wimel, IFCE, Chamberet • Membre 2 : Didier Sertheyn, Ecole vétérinaire de Université de Liège, Belgique • Membre 3 : Eric Palmer, membre de l'académie d'agriculture • Membre 4 : Madia Charlier, INRA, unité Génétique Animale et Biologie Intégrative

Description du projet (4 pages maximum)

Enjeux socio-économiques et scientifiques auxquels répond le projet

Enjeux socio-économiques :

La parité et l'âge sont des facteurs importants dans le développement des fœtus équins au cours de la gestation. Leur impact sur les performances des poulains dans le contexte des sports hippiques reste encore à établir. Peu d'études sont disponibles, la plupart montrent que la croissance fœtale est réduite chez les juments primipares comparées à des multipares, mais le rôle confondant de la lactation concomitante à la gestation chez les multipares n'a pas été étudié. Cette différence de taille peut être importante économiquement car la taille au garrot et la longueur des poulains à la naissance ont été corrélées avec la performance chez les chevaux Pur-Sang Anglais.

En pratique, les juments de sport poursuivent le plus souvent une carrière sportive avant d'être mises à la reproduction. Ce projet permettra de déterminer les rôles respectifs de l'âge de la jument et de sa parité pour aider les éleveurs à gérer au mieux la carrière sportive et reproductive de leurs juments (âge à la première mise à la reproduction, production annuelle ou bisannuelle de poulains). De plus, nous explorerons les fonctions affectées chez les juments primipares et/ou multipares allaitantes ou non (qualité de l'embryon, placenta, lactation) afin de proposer des leviers d'intervention (transfert d'embryon, suppléments chez la jument ou compléments alimentaires au poulain) pour améliorer la croissance et la santé des poulains issus de ces juments.

Enjeux scientifiques : Ce projet permettra d'analyser finement les différences liées à la parité et à l'âge en termes de qualité de l'embryon, de fonction placentaire, lactation, croissance, santé et métabolisme post-natal chez le cheval.

Etat de l'art scientifique – Originalité du projet

Situation du projet et état de l'art scientifique :

1. Effets de la primiparité et de l'âge sur la croissance du poulain.

Les juments primipares produisent des poulains plus petits et plus légers à la naissance que les juments multipares, quelle que soit la race³⁻¹². En général, le poids de naissance du poulain augmente avec l'âge de la mère, mais cette association est principalement liée à la parité de la jument^{3,8,9,12}, ces deux facteurs étant liés dans les études. Par la suite, les poulains issus des juments primipares restent plus petits que ceux nés de multipares jusqu'à 1 an et plus légers jusqu'à au moins 4 mois^{6,7,9,12}. Ces différences de croissance sont associées avec des concentrations sériques en IGF-1 diminuées chez les poulains issus de primipares⁷. Nous avons montré à la station expérimentale de l'IFCE que les poulains des primipares étaient toujours plus petits (-5 cm) que les poulains des multipares à l'âge de 9 mois (données non-publiées). Le métabolisme et la santé ostéo-articulaire peuvent être influencés par la croissance intra-utérine du poulain^{18,19} et notre étude indique aussi que le métabolisme glucidique est modifié chez les poulains issus de juments primipares¹⁴.

Quelle que soit la race, les poulains des jeunes juments (3-7 ans) sont plus petits jusqu'à 6 mois ou 1 an et demi que ceux produits par des juments plus âgées (>8 ans)^{10,12,13}. De même, les poulains nés de juments âgées (>14 ans) sont plus petits à 1 an et demi (-1 à -5 cm) que ceux nés de juments âgées de 8 ans^{10,13}.

2. Effets de la primiparité et de l'âge sur l'embryon et la fonction placentaire.

Il n'existe pas à notre connaissance de données comparant la qualité de l'ovocyte ou de l'embryon entre juments primipares et multipares. Les placentas des juments primipares sont plus légers, moins volumineux et ont une surface moins importante que les placentas des juments multipares^{3,8,12,14}. De plus, les placentas des juments primipares présentaient une surface microscopique d'échange réduite malgré une efficacité placentaire augmentée par rapport aux juments multipares^{8,12}. Suivant les études, le poids du placenta à terme augmente ou non avec l'âge de la jument^{3,8,12}. Les jeunes juments multipares (5-9 ans) produiraient des placentas avec une surface d'échange plus importante que les juments plus âgées (10-15 ans)⁸. De plus, les jeunes juments (4 à 8 ans) présentent des altérations de la structure microscopique du placenta par rapport aux juments plus âgées, sans modification de l'efficacité placentaire¹².

3. Effets de la primiparité et de l'âge sur la lactation

Les juments de trait primipares produisent un lait moins gras et moins riche que les juments multipares, sans différence de quantité produite⁴. En revanche, les juments Quarter Horse primipares produisent moins de lait que les juments multipares jusqu'à 60 jours de lactation (-10% environ) sans différence de composition⁶. Chez d'autres juments de même race, la quantité de lait produite ne varie pas entre la première et la deuxième lactation mais augmente à partir de la 3ème lactation (+10%)¹⁶.

Pour ce qui est de l'effet de l'âge, une étude brésilienne indique que la production laitière n'est pas différente entre des juments d'âge 8-11 ans et d'âge 16-19 ans, sans information sur la qualité du lait¹⁷. On sait aussi que l'âge de la jument influence peu la composition en acides gras du lait¹⁵. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'études traitant de la production laitière des juments en fonction de leur âge.

=> L'ensemble de ces études ne permet pas de trancher sur l'effet respectif de la parité et de l'âge de la jument sur la croissance du poulain.

=> Les effets observés peuvent être liés à la qualité de l'embryon, la fonction placentaire et/ou la qualité du lait.

=> La plupart des études comparant juments primipares et multipares ne tiennent pas compte du fait que les juments multipares allaitent lors de la mise à la reproduction (juments suitées).

Question de recherche proposée au candidat

L'objectif de cette étude est de comparer la qualité de l'embryon, la fonction placentaire, la lactation et la croissance du poulain

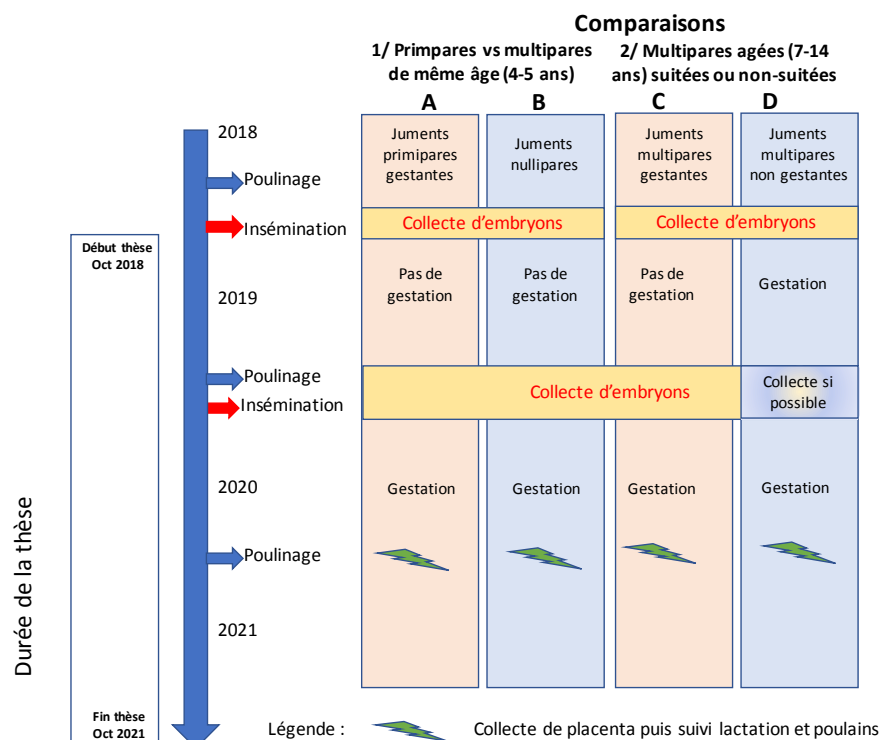
- dans deux groupes de juments de même âge (juments primipares vs multipares non-suitées)
- dans deux groupes de juments multipares suitées ou non-suitées

Hypothèses de travail

Notre hypothèse est que la primiparité et la physiologie de la jument (suitée ou non) de la jument affectent la qualité de l'embryon, la fonction placentaire, la lactation et la croissance du poulain, mais que la primiparité a des effets plus importants.

Matériel nécessaire (disponible et/ou à produire), et méthodes envisagées

Matériel nécessaire : Ce travail sera mené à la station expérimentale de l'IFCE à Chamberet en Corrèze. Il se basera sur la collecte de données sur trois années consécutives (poulinages 2018, 2019, 2020). Tous les animaux seront nourris de la même manière (maintenance de la note d'état à 3-3,5 durant la gestation, nutrition identique selon les tables INRA). Les juments, de génétique connue et répartie entre les groupes, seront inséminées avec le même étalon chaque année et, si possible, sur plusieurs années. Le protocole est résumé dans le schéma ci-dessous.



Démarrage du protocole avant le début de la thèse: Cette année, 11 juments jeunes (Lot A, 4-5 ans) sont gestantes alors qu'un autre groupe (Lot B, N=9) de même âge n'a pas été mis à la reproduction. Un groupe de juments multipares non-suitées (Lot C, N=15) plus âgées (âge > 7 ans) est gestant et un autre lot est non-gestant (Lot D, N=15).

<p>En mai-juin 2018, toutes les juments seront synchronisées et inséminées par le même étalon et les embryons seront collectés pour analyse transcriptomique. Les juments du lot D seront ensuite inséminées pour faire une gestation.</p> <p><i>Protocole suivi après le démarrage de la thèse en octobre 2018:</i></p> <p>En mars-avril 2019, toutes les juments non gestantes (lots A, B, C) seront synchronisées et inséminées par le même étalon et les embryons seront collectés pour analyse transcriptomique. Les juments du lot D poulineront et les embryons seront collectés si c'est possible en fonction du moment du poulinage. Toutes les juments (Lots A, B, C et D) seront inséminées pour obtenir une gestation. Le poulinage aura lieu en 2020 : le placenta sera collecté, la lactation et la croissance (taille, métabolisme, santé ostéoarticulaire) caractérisés.</p> <p>Méthodes envisagées : Les méthodes envisagées sont les méthodes déjà en place au laboratoire et, pour le suivi des animaux, en collaboration avec la station expérimentale de l'IFCE.</p> <ul style="list-style-type: none"> - analyse transcriptomique des embryons (analyse bioinformatique) - suivi de la croissance par mesures morphologiques régulières jusqu'à 12 mois. Tests de tolérance au glucose pour caractériser le métabolisme glucidique et radiographies pour la santé ostéoarticulaire. - Analyse de la fonction placentaire : analyses morphométriques (poids et surface), histologiques (stéréologie) et expression de gènes cibles par RT-qPCR - Analyse de la lactation : analyse quantitative (données fournies par la station expérimentale) et qualitative : protéines, lipides et acides gras, lactose et hormones (leptine, IGF1...).
<p>Programme de recherches</p>
<p>Ce programme de recherche vise à distinguer l'effet de la primiparité de façon indépendante de l'effet de l'âge maternel et de la lactation de la jument en cours au moment de la mise à la reproduction sur la qualité de l'embryon, la fonction placentaire, la lactation et la croissance du poulain jusqu'à 6 mois. Il comparera aussi la production entre juments multipares suitées et non-suitées.</p>
<p>Calendrier</p>
<p><u>Octobre 2018-mars 2019</u> : Synthèse bibliographique. Analyse des données de transcriptomique des embryons. Participation régulière au suivi des poulains et à la collecte d'échantillons.</p> <p><u>Mars-juin 2019</u> : Séjour à la station expérimentale, participation aux collectes des embryons et à la mise à la reproduction des animaux.</p> <p><u>Juillet 2019-mars 2020</u> : Analyse des données de transcriptomique des embryons. Rédaction et soumission d'un premier article comparant les embryons. Participation ponctuelle au suivi des juments.</p> <p><u>Avril-juillet 2020</u>: Séjour à la station expérimentale, participation aux expérimentations animales (poulinages), suivi des poulains et collecte des échantillons.</p> <p><u>Juillet 2020-avril 2021</u>: Analyse stéréologique et d'expression de gènes des placentas. Analyse de la composition du lait. Participation au suivi du métabolisme et de la santé des poulains et analyse de l'insuline. Analyse statistiques de l'ensemble des données obtenues.</p> <p><u>Mai 2021-septembre 2021</u>: Rédaction de la thèse et préparation de la soutenance.</p>
<p>Publications envisageables</p>
<p>Dans la presse spécialisée pour le cheval : Equine veterinary journal, Equine veterinary science, Dans la presse spécialisée par fonction: Placenta, Journal of dairy science Ou dans des journaux plus généralistes : Journal of Animal Science, Animal, PloS One.... De plus, des communications seront faites aux Journées de la Recherche Equine organisées par l'IFCE.</p>
<p>Compétences cognitives et techniques acquises par le doctorant</p>
<p>Compétences cognitives acquises par le doctorant : synthèse bibliographique, organisation des travaux de recherche, intégration dans plusieurs équipes et travail en équipe (INRA, IFCE), communication, sens critique, autonomie, discussion des résultats avec les acteurs de la filière.</p> <p>Compétences techniques acquises par le doctorant : expérimentation animale, histologie, RT-qPCR, analyses biochimiques, analyses hormonales, intégration de données biologiques.</p>
<p>Partenariat scientifique et industriel dans lequel s'inscrit le travail</p>
<p>Ce travail implique les partenaires suivants :</p>

- 1/ INRA- UMR 1198 Biologie du Développement et Reproduction**, Jouy-en-Josas
Equipe de P. Chavatte-Palmer (collecte des embryons, analyses placentaires et endocrinologie)
- 2/ IFCE- Station Expérimentale de Chamberet.**
Equipe de L. Wimel (suivi des animaux)
- 3/ ETH Zürich, Suisse**
Equipe du Dr. Susan Ulbrich (transcriptomique de l'embryon)
- 4/ INRA- UMR 1313 Génétique animale et biologie intégrative**, Jouy-en-Josas
Equipe de M. Charlier (analyses de la lactation et du lait)
- 5/ Ecole Vétérinaire de l'université de Liège, Belgique-**
Equipe de D. Serteyn (analyse de la croissance osseuse)

Références bibliographiques

- 1 Barron, J. K. The effect of maternal age and parity on the racing performance of thoroughbred horses. *Equine vet J* **27**, 73-75 (1995).
- 2 Wilsher, S., Allen, W. R. & Wood, J. L. Factors associated with failure of thoroughbred horses to train and race. *Equine Vet J* **38**, 113-118 (2006).
- 3 Elliott, C., Morton, J. & Chopin, J. Factors affecting foal birth weight in Thoroughbred horses. *Theriogenology* **71**, 683-689, doi:10.1016/j.theriogenology.2008.09.041 (2009).
- 4 Doreau, M. Le lait de jument. *INRA Prod. Anim.* **4**, 297-302 (1991).
- 5 Lawrence, L. *et al.* Changes in body weight and condition of gestating mares. *J Equine Vet sci* **12**, 355-358 (1992).
- 6 Pool-Anderson, K., Raub, R. H. & Warren, J. A. Maternal influences on growth and development of full-sibling foals. *Journal of animal science* **72**, 1661-1666 (1994).
- 7 Cymbaluk, N. F. & Laarveld, B. The ontogeny of serum insulin-like growth factor-I concentration in foals: Effects of dam parity, diet, and age at weaning. *Domestic Animal Endocrinology* **13**, 197-209, doi:10.1016/0739-7240(96)00014-8 (1996).
- 8 Wilsher, S. & Allen, W. R. The effects of maternal age and parity on placental and fetal development in the mare. *Equine vet J* **35**, 476-483 (2003).
- 9 Fernandes, C. *et al.* Which paternal, maternal and placental parameters influence foal size and vitality? *J Equine Vet sci* **34**, 225-227 (2014).
- 10 Klewitz, J. *et al.* Effects of age, parity, and pregnancy abnormalities on foal birth weight and uterine blood flow in the mare. *Theriogenology* **83**, 721-729, doi:10.1016/j.theriogenology.2014.11.007 (2015).
- 11 Vazquez, J., Esteller-Vico, A., Irizarri, A., Liu, I. & Troedsson, M. H. in *14th International Congress of the World Equine Veterinary Association WEVA*.
- 12 Meirelles, M. G. *et al.* Influence of maternal age and parity on placental structure and foal characteristics from birth up to two years of age. *Journal of Equine Veterinary Science*, in press, doi:http://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.03.226 (2017).
- 13 Hintz, H. F., Hintz, R. L. & Van Vleck, L. D. Growth rate of thoroughbreds, effect of age of dam, year and month of birth, and sex of foal. *Journal of animal science* **48**, 480-487 (1979).
- 14 Robles, M. *et al.* Maternal parity affects placental development, growth and metabolism of foals until 1 year and a half., soumis (2017).
- 15 Pikul, J., Wojtowski, J., Dankow, R., Kuczynska, B. & Lojek, J. Fat content and fatty acids profile of colostrum and milk of primitive Konik horses (*Equus caballus gmelini* Ant.) during six months of lactation. *The Journal of dairy research* **75**, 302-309 (2008).
- 16 Gibbs, P. G., Potter, G. D., Blake, R. W. & McMullen, W. C. Milk production of Quarter horse mares during 150 days of lactation. *J. Anim. sci.* **54**, 496- (1982).
- 17 Santos, E. *et al.* Lactação em éguas da raça Mangalarga Marchador: Produção e composição do leite e ganho de peso dos potros lactentes. *Revista Brasileira de Zootecnia* **34**, 627-634 (2005).
- 18 Peugnet P, Wimel L, Duchamp G, Sandersen C, Camous S, Guillaume D, Dahirel M, Dubois C, Jouneau L, Reigner F, Berthelot V, Chaffaux S, Tarrade A, Serteyn D and Chavatte-Palmer P. Enhanced or reduced fetal growth induced by embryo transfer into smaller or larger breeds alters post-natal growth and metabolism in pre-weaning horses. *Plos One* **9**, e102044. (2014)
- 19 Peugnet P, Mendoza L, Wimel L, Duchamp G, Dubois C, Reigner F, Caudron I, Delière B, Toquet M-P, Richard E, Chaffaux S, Tarrade A, Lejeune J-P, Serteyn D and Chavatte-Palmer P. Longitudinal Study of Growth and Osteoarticular Status in Foals Born to Between-Breed Embryo Transfers. *Journal of Equine Veterinary Science* **37**, 24-38. (2016)

Candidat

Candidat pressenti (O/N)		Nom, Prénom	
---------------------------------	--	--------------------	--

Si le candidat est déjà connu, joindre un CV complet (études, diplômes, expériences professionnelles)

Autres informations (1/2 page maximum)

Ce type de projet sur les juments gestantes et le suivi des poulains a déjà fait l'objet de deux thèses (Pauline Peugnet et Morgane Robles) dirigées par Pascale Chavatte-Palmer, la dernière ayant été soutenue en octobre 2017 et ayant donné lieu à 6 publications originales dans des revues internationales à comité de lecture.

Le projet de l'étudiant s'intègre dans un projet plus complet impliquant plusieurs collaborations internationales (Université de Liège et ETH Zürich).

L'unité expérimentale de l'IFCE est autonome dans le suivi des animaux et le/la doctorant(e) n'aura pas à être présent lors de toutes les manipulations des animaux. Les analyses de la croissance et de la santé osseuse seront entièrement pris en charge par l'équipe du Professeur Serteyn (Université de Liège) comme cela a déjà été le cas pour les deux thèses précédentes.

De plus, des étudiants en Master 2 seront recrutés pour participer à certaines analyses (analyses des laits, analyses placentaires) en complément du travail du doctorant.

Avis du directeur d'unité

Avis du directeur de l'unité

1. **Priorité accordée au projet, en cas de demandes multiples**
2. **Avis sur le projet scientifique**
3. **Avis sur le candidat (si connu au moment du dépôt du projet)**

Date et nom du DU

--