



## 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 : 17297

**To cite this version :**

Autourde, Gwendoline. *Nutrition et programmation fœtale chez les Ruminants (bovins, ovins et caprins) : point bibliographique*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2016, 155 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr)

# **NUTRITION ET PROGRAMMATION FŒTALE CHEZ LES RUMINANTS (BOVINS, OVINS ET CAPRINS) – POINT BIBLIOGRAPHIQUE**

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

*par*

**AUTOURDE Gwendoline**  
Née, le 28 novembre 1991 à MONTLUÇON (03)

---

**Directeur de thèse : M. Francis ENJALBERT**

---

## **JURY**

PRESIDENT :  
**M. Jean PARINAUD**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**M. Francis ENJALBERT**  
**M. Fabien CORBIERE**

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



*Répartition des Enseignants-Chercheurs par Département.*

Mise à jour : 06/09/2016

**DIRECTRICE : ISABELLE CHMITELIN**

ELEVAGE ET PRODUITS/SANTÉ PUBLIQUE VÉTÉRINAIRE	SCIENCES BIOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES	SCIENCES CLINIQUES DES ANIMAUX DE COMPAGNIE, DE SPORT ET DE LOISIRS
<p><b>Responsable : M. SANS</b></p> <p><u>ALIMENTATION ANIMALE :</u> M. ENJALBERT Francis, PR Mme PRIYMENKO Nathalie, MC Mme MEYNADIER Annabelle, MC</p> <p><u>EPIDEMIOLOGIE :</u> Mme Mathilde PAUL, MC</p> <p><u>MALADIES REGLEMENTEES-ZOONOSES- MEDECINE PREVENTIVE DES CARNIVORES DOMESTIQUES-DROIT VETERINAIRE :</u> M. PICAUVET Dominique, PR</p> <p><u>PARASITOLOGIE-ZOOLOGIE :</u> M. FRANC Michel, PR M. JACQUIET Philippe, PR M. LIENARD Emmanuel, MC Mme BOUHSIRA Emilie, MC</p> <p><u>HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS :</u> M. BRUGERE Hubert, PR M. BAILLY Jean-Denis, PR Mme BIBBAL Delphine, MC Mme COSTES Laura, AERC Mme DAVID Laure, MCC</p> <p><u>PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION :</u> M. BERTHELOT Xavier, PR M. BERGONIER Dominique, MC Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, PR Mme HAGEN-PICARD Nicole, PR M. NOUVEL Laurent-Xavier, MC Mme MILA Hanna, MC</p> <p><u>PATHOLOGIE DES RUMINANTS :</u> M. SCHELCHER François, PR M. FOUCRAS Gilles, PR M. CORBIERE Fabien, MC M. MAILLARD Renaud, MC M. MEYER Gilles, PR</p> <p><u>PRODUCTION ET PATHOLOGIE AVIAIRE ET PORCINE :</u> Mme WARET-SZKUTA Agnès, MC M. JOUGLAR Jean-Yves, MC M. GUERIN Jean-Luc, PR M. LE LOC'H Guillaume, MC</p> <p><u>PRODUCTIONS ANIMALES AMELIORATION GENETIQUE ECONOMIE :</u> M. DUCOS Alain, PR M. SANS Pierre, PR M. RABOISSON Didier, MC</p>	<p><b>Responsable : Mme GAYRARD</b></p> <p><u>ANATOMIE :</u> M. MOGICATO Giovanni, MC M. LIGNEREUX Yves, PR Mme DEVIERS Alexandra, MC</p> <p><u>ANATOMIE PATHOLOGIQUE - HISTOLOGIE :</u> M. DELVERDIER Maxence, PR Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, MC Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, PR Mme LACROUX Caroline, PR</p> <p><u>BIOLOGIE MOLECULAIRE :</u> Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, MC</p> <p><u>MICROBIOLOGIE – IMMUNOLOGIE - MALADIES INFECTIEUSES :</u> M. MILON Alain, PR M. BERTAGNOLI Stéphane, PR M. VOLMER Romain, MC Mme BOULLIER Séverine, MC Mme DANIELS Hélène, MC</p> <p><u>BIostatISTIQUES :</u> M. CONCORDET Didier, PR M. LYAZRHI Faouzi, MC</p> <p><u>PHARMACIE-TOXICOLOGIE :</u> M. PETIT Claude, PR Mme CLAUW Martine, PR M. GUERRE Philippe, PR M. JAEG Philippe, MC</p> <p><u>PHYSIOLOGIE –PHARMACOLOGIE THERAPEUTIQUE :</u> M. BOUSQUET-MELOU Alain, PR Mme GAYRARD-TROY Véronique, PR Mme FERRAN Aude, MC M. LEFEBVRE Hervé, PR</p> <p><u>BIOCHIMIE :</u> Mme BENNIS-BRET Lydie, MC</p> <p><u>ANGLAIS :</u> M. SEVERAC Benoît, PLPA Mme MICHAUD Françoise, PCEA</p>	<p><b>Responsable : Mme CADIERGUES</b></p> <p><u>ANESTHESIOLOGIE</u> M. VERWAERDE Patrick, MC</p> <p><u>CHIRURGIE :</u> M. AUTEFAGE André, PR M. ASIMUS Erik, MC M. MATHON Didier, MC Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, MC Mme PALIERNE Sophie, MC</p> <p><u>MEDECINE INTERNE :</u> Mme DIQUELOU Armelle, MC M. DOSSIN Olivier, MC Mme LAVOUE Rachel, MC Mme GAILLARD-THOMAS Elodie, MCC</p> <p><u>OPHTALMOLOGIE :</u> M. DOUET Jean-Yves, MC</p> <p><u>DERMATOLOGIE :</u> Mme CADIERGUES Marie-Christine, PR</p> <p><u>IMAGERIE MEDICALE</u> M. CONCHOU Fabrice, MC</p> <p><u>BIOLOGIE MOLECULAIRE :</u> Mme TRUMEL Catherine, PR</p> <p><u>PATHOLOGIE DES EQUIDES :</u> M. CUEVAS RAMOS Gabriel, MC Mme PRADIER Sophie, MC Mme LALLEMAND Elodie, AERC</p>



## **REMERCIEMENTS AU JURY**

**À notre Président de thèse,**

**Monsieur le Professeur Jean PARINAUD**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

*Biologie de la Reproduction*

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Hommages respectueux.

**À notre jury de thèse,**

**Monsieur le Professeur Francis ENJALBERT**

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Alimentation*

Qui nous a fait l'honneur de diriger cette thèse.

Pour son enseignement, son encadrement, ses conseils et sa disponibilité tout au long de la rédaction de cette thèse. Pour la liberté et la confiance accordées dans ce travail.

Sincères remerciements.

**Monsieur le Docteur Fabien CORBIÈRE**

Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Pathologie des ruminants*

Qui a très aimablement accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Sincères remerciements.

*A ma famille, pour m'avoir permis d'en être là aujourd'hui, m'avoir soutenue et endurée pendant toute la rédaction de cette thèse, merci.*

## SOMMAIRE

Introduction.....	15
<b>I- La programmation fœtale et ses implications en élevage de ruminants.....</b>	<b>15</b>
1- <i>Le concept de programmation fœtale.....</i>	15
a. Historique.....	15
b. Les causes de programmation fœtale.....	17
c. Les mécanismes de la programmation fœtale.....	17
2- <i>Les modèles animaux au service de la recherche dans l'espèce humaine.....</i>	21
3- <i>L'importance du concept de programmation fœtale en élevage de ruminants.....</i>	23
a. Nécessité d'optimisation zootechnique et économique.....	23
b. Des conditions ou pratiques d'élevage pouvant entraîner une nutrition du fœtus non optimale pendant la gestation.....	24
i. Le pâturage et les fourrages : variabilité saisonnière des ressources disponibles.....	24
ii. Les sécheresses.....	25
iii. Les pratiques d'élevage.....	25
iv. La lactation de la mère.....	27
<b>II- La programmation fœtale nutritionnelle de la croissance.....</b>	<b>29</b>
1- <i>Le poids de naissance : importance relative pour la compréhension de la croissance fœtale et la prédiction de la croissance future.....</i>	29
a. Effets des manipulations nutritionnelles sur le poids de naissance des descendants.....	30
b. Effets des manipulations nutritionnelles sur la durée de gestation.....	40
i. Analyse des données de la littérature.....	40
ii. Relation entre une modification de la durée de gestation et le poids de naissance.....	44
iii. Possibles mécanismes impliqués.....	45
c. Le poids de naissance : reflet partiel de la cinétique de croissance fœtale.....	46
d. Altérations de la croissance fœtale et adaptations placentaires et maternelles.....	53
i. Le placenta : interface embryo/foeto-maternelle indispensable à la bonne croissance fœtale.....	53
ii. Les modifications métaboliques et hormonales de la mère en relation avec une perturbation de la croissance fœtale.....	56
iii. Les modifications de la vascularisation utérine et placentaire.....	59
iv. Les altérations morphologiques et fonctionnelles du placenta.....	60

2- La programmation fœtale de la croissance post-natale.....	66
a. Données chiffrées de la littérature.....	67
i. Poids vif.....	67
ii. Gain moyen quotidien.....	70
b. Programmation fœtale des facteurs intervenant dans la régulation de la croissance.....	76
i. L'axe somatotrope.....	76
ii. Le rôle de la thyroïde.....	79
iii. Le comportement alimentaire.....	81
iv. Système digestif et alimentation.....	85
<b>III- La programmation fœtale nutritionnelle de la composition corporelle.....</b>	<b>89</b>
1- Programmation fœtale du développement musculaire et des caractéristiques de la viande.....	89
a. Les mécanismes de différenciation des cellules mésenchymateuses du muscle squelettique.....	89
i. Myogenèse.....	90
ii. Adipogenèse et fibrogenèse.....	92
iii. Relation de compétition entre la myogenèse, l'adipogenèse et la fibrogenèse.....	93
b. Effets sur la myogenèse.....	95
c. Effets sur l'adipogenèse et programmation du marbré de la viande.....	97
d. Effets sur la fibrogenèse et programmation de la tendreté de la viande.....	98
2- Programmation fœtale de la régulation de l'adiposité.....	100
a. Programmation de l'adiposité générale et des caractéristiques des dépôts adipeux.....	101
i. Adiposité générale de la carcasse.....	101
ii. Répartition des dépôts adipeux.....	104
b. Les modifications au niveau des adipocytes.....	105
c. Programmation du tissu adipeux brun et de la thermogenèse.....	108
<b>IV- La programmation fœtale nutritionnelle de la reproduction.....</b>	<b>114</b>
1- Effets de l'alimentation de la mère sur la reproduction de la descendance femelle.....	114
a. Effets sur les ovaires et leurs différentes populations cellulaires chez les filles.....	116
b. Programmation fœtale de la réserve ovarienne.....	118
c. Programmation fœtale du contrôle endocrinien de la fonction ovarienne.....	119
d. Effets sur la puberté, la fertilité, la production laitière et la reproduction des filles.....	120
e. Effets sur la deuxième génération (F2).....	122

<i>2- Effets des manipulations nutritionnelles de la mère pendant la gestation sur la reproduction des descendants mâles</i> .....	123
a. Effets sur la morphologie testiculaire.....	124
b. Impact sur les cellules de Sertoli.....	124
c. Effets sur la testostérone.....	125
d. Modifications de l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	125
e. Effets sur la spermatogenèse.....	126
Conclusion.....	128

## LISTE DES ILLUSTRATIONS

### *Liste des figures*

<b>Figure 1</b> : Les différents types de placenta chez les ovins, d'après Osgerby <i>et al.</i> 2004.....	63
<b>Figure 2</b> : Développement précoce du mésoderme et différenciation des précurseurs mésenchymateux en deux lignées myogéniques ou fibro-adipogénique au cours du développement musculaire fœtal, d'après Du <i>et al.</i> 2015.....	90
<b>Figure 3</b> : Chronologie du développement musculaire et adipeux chez les vaches allaitantes, d'après Du <i>et al.</i> 2015.....	94
<b>Figure 4</b> : Morphologie des adipocytes blancs et bruns, d'après Martin <i>et al.</i> 1997.....	110
<b>Figure 5</b> : Morphologie des différents follicules ovariens, d'après Asmad <i>et al.</i> 2015.....	115

### *Liste des tableaux*

<b>Tableau 1</b> : Relation entre la programmation fœtale nutritionnelle des grands systèmes de l'organisme et une atteinte éventuelle du poids de naissance.....	31
<b>Tableau 2</b> : Absence de modification du poids de naissance lors de manipulations nutritionnelles chez les femelles gestantes et atteinte éventuelle de la croissance post-natale des descendants.....	32
<b>Tableau 3</b> : Effet d'une modification des apports alimentaires totaux pendant la gestation sur le poids de naissance.....	34
<b>Tableau 4</b> : Effet d'une modification des apports en énergie pendant la gestation sur le poids de naissance.....	36
<b>Tableau 5</b> : Effet d'une modification des apports en protéines pendant la gestation sur le poids de naissance.....	38
<b>Tableau 6</b> : Effet des manipulations nutritionnelles sur la durée de gestation.....	41
<b>Tableau 7</b> : Relation entre une modification de la durée de gestation et une modification du poids de naissance suite à une manipulation nutritionnelle de la mère pendant la gestation.....	44
<b>Tableau 8</b> : Effets des différents traitements alimentaires sur le poids du fœtus ovin selon le stade de gestation.....	47
<b>Tableau 9</b> : Les différentes catégories de modification du poids du fœtus induites par une altération de l'alimentation de la mère pendant la gestation.....	49
<b>Tableau 10</b> : Modifications du poids vif pendant différentes périodes de la vie chez des descendants nés de mères ayant subi une manipulation nutritionnelle pendant la gestation.....	68

<b>Tableau 11</b> : Modifications du GMQ pendant différentes périodes de la vie chez des descendants nés de mères ayant subi une manipulation nutritionnelle pendant la gestation.....	71
<b>Tableau 12</b> : Modifications simultanées de l'insuline, de la leptine et du poids vif suite à une manipulation nutritionnelle de la mère pendant la gestation.....	85
<b>Tableau 13</b> : Effets des traitements alimentaires de la mère pendant la gestation sur la masse musculaire des descendants.....	95
<b>Tableau 14</b> : Effets de l'alimentation de la mère sur la mesure de la WBSF de la viande des descendants.....	98
<b>Tableau 15</b> : Altérations de l'adiposité totale des descendants lors de restriction globale des mères pendant la gestation.....	103
<b>Tableau 16</b> : Altérations de l'adiposité totale du descendant lors d'excès d'énergie dans le régime alimentaire de la mère pendant la gestation chez les ovins.....	103
<b>Tableau 17</b> : Altérations de l'adiposité totale du descendant lors de restriction énergétique de la mère pendant la gestation.....	103
<b>Tableau 18</b> : Modifications de la répartition du tissu adipeux chez les descendants de mères ayant subi une manipulation nutritionnelle pendant la gestation.....	105
<b>Tableau 19</b> : Altérations du poids de naissance en F2 lorsque la grand-mère a subi une manipulation nutritionnelle pendant la gestation.....	122

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ABP</b>	androgen binding protein
<b>ACC</b>	acetyl-coA carboxylase
<b>ADN</b>	acide désoxyribonucléique
<b>AFC</b>	antral follicle count
<b>AGNE</b>	acides gras non estérifiés
<b>Akt</b>	sérine/thréonine protéine kinase
<b>AMH</b>	hormone anti-Müllérienne
<b>AMPc</b>	adénosine monophosphate cyclique
<b>AMPK</b>	AMP-activated protein kinase
<b>ARNm</b>	acide ribonucléique messenger
<b>ARNmi</b>	microARN
<b>AUC</b>	area under the curve
<b>bPAG</b>	pregnancy associated glycoprotein
<b>bPL</b>	lactogène placentaire
<b>Bv</b>	bovins
<b>CD36</b>	cluster de differenciation CD36
<b>Cp</b>	caprins
<b>CRL</b>	crown-rump lenght
<b>DEXA</b>	dual x-ray absorptiometry
<b>DIO2</b>	iodothyronine désiodase de type 2
<b>DNMT</b>	ADN méthyltransférase
<b>DNMT1</b>	ADN méthyltransférase
<b>DNMT3a</b>	ADN méthyltransférase
<b>DNMT3b</b>	ADN méthyltransférase
<b>EM</b>	énergie métabolisable
<b>ERK1</b>	extracellular signal regulated kinase 1
<b>ERK2</b>	extracellular signal regulated kinase 2
<b>F2</b>	deuxième génération
<b>FAP</b>	précurseurs fibro-adipogéniques
<b>FASN</b>	fatty acids synthases
<b>FATP1</b>	fatty acid transport protein 1
<b>FATP4</b>	fatty acid transport protein 4
<b>FSH</b>	follicle stimulating hormone

<b>FT3</b>	free tri-iodothyroxin
<b>GDF9</b>	growth differenciation factor 9
<b>GH</b>	growth hormone
<b>GHR</b>	growth hormone receptor
<b>GHRH</b>	growth hormone releasing hormone
<b>GLUT-1</b>	glucose transporter 1
<b>GLUT-3</b>	glucose transporter 3
<b>GLUT-4</b>	glucose transporter 4
<b>GMQ</b>	gain moyen quotidien
<b>GnRH</b>	gonadotropin releasing hormone
<b>GR</b>	glucocorticoid receptor
<b>GSH</b>	Glutathion
<b>H2A</b>	histone 2A
<b>H2B</b>	histone 2B
<b>H3</b>	histone 3
<b>H4</b>	histone 4
<b>HGF</b>	hepatocyte growth factor
<b>HGFR</b>	hepatocyte growth factor receptor
<b>HPS</b>	hypothalamo-surrénalien
<b>IGF</b>	Insulin-like growth factor
<b>IGFBP</b>	insulin-like growth factor binding protein
<b>IGF-I</b>	insulin-like growth factor I
<b>IGF-II</b>	insulin-like growth factor II
<b>IGF-IIR</b>	insulin-like growth factor II receptor
<b>IGF-IR</b>	insulin-like growth factor I receptor
<b>IgG</b>	immunoglobuline G
<b>IUGR</b>	intra uterin growth restriction
<b>j1</b>	jour de gestation 1
<b>j-2</b>	jour 2 avant la conception
<b>JNK</b>	c-Jun Nterminal kinase
<b>KPH</b>	kidney pelvic heart
<b>LH</b>	luteinizing hormone
<b>MMP</b>	métalloprotéinase de matrice
<b>MPF</b>	Mphase promotion factor

<b>MRF</b>	facteurs régulateurs de la myogenèse
<b>mTOR</b>	mammalian target of rapamycin
<b>Myf-5</b>	myogenic factor 5
<b>MyoD</b>	myogenic differentiation 1
<b>NEC</b>	note d'état corporel
<b>NF-κB</b>	nuclear factor κB
<b>NorAd</b>	Noradrénaline
<b>Ov</b>	Ovins
<b>PB</b>	protéines brutes
<b>PGF2α</b>	prostaglandine F2α
<b>POMC</b>	Proopiomelanocortine
<b>PPARγ</b>	peroxisome proliferator-activated receptor γ
<b>PRLR</b>	prolactin receptor
<b>PV</b>	poids vif
<b>SAM</b>	S-adénosylméthionine
<b>Se</b>	Sélénium
<b>SHBG</b>	sex hormone-binding protein
<b>SSR</b>	sex-ratio secondaire
<b>T</b>	apports totaux
<b>T3</b>	tri-iodothyroxine
<b>T4</b>	Thyroxine
<b>TAB</b>	tissu adipeux brun
<b>TGF-β</b>	transforming growth factor β
<b>TIMP</b>	inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases
<b>TR</b>	thyroid hormone receptor
<b>TRH</b>	thyrotropin releasing hormone
<b>TRHB</b>	TRH β
<b>UCP-1</b>	uncoupling protein 1
<b>UCP-2</b>	uncoupling protein 2
<b>VEGF</b>	vascular endothelium growth factor
<b>WBSF</b>	Warner-Bratzler shear force
<b>Wnt</b>	wingless and int
<b>β3ADR</b>	récepteurs β3 adrénergiques
<b>β-cat</b>	β-caténine

## **INTRODUCTION**

La programmation fœtale est un sujet de plus en plus étudié chez les ruminants. Il s'agit d'étudier les conséquences à long terme des adaptations ayant eu lieu chez le fœtus suite à une modification de son environnement prénatal. Après une présentation générale du sujet, nous nous intéresserons spécifiquement à la programmation fœtale induite par une modification de l'alimentation de la mère, chez les ruminants domestiques (bovins, ovins et caprins).

La programmation fœtale par l'alimentation concerne toutes les fonctions organiques et tous les grands systèmes chez les ruminants. Nous nous intéresserons uniquement à la programmation des facteurs importants en productions animales que sont la croissance, la composition musculaire et adipeuse de la carcasse et la reproduction au sens large, en incluant la production laitière.

Cette programmation fœtale a lieu lors de modification de l'alimentation de la mère pendant la gestation, mais aussi pendant les semaines précédant la conception, pendant lesquelles a lieu le développement du follicule préovulatoire. On étudiera donc aussi cette période appelée périconception. Les données concernant des modifications nutritionnelles se prolongeant au cours de la lactation ont été écartées.

Dans une première partie, nous verrons les implications de la programmation fœtale en élevage de ruminants. Ensuite nous synthétiserons les données de la littérature concernant la programmation nutritionnelle de la croissance, puis du développement des muscles et des différents tissus adipeux. Et enfin nous terminerons avec l'impact de l'alimentation de la mère pendant la gestation sur la reproduction des descendants.

## **I- LA PROGRAMMATION FŒTALE ET SES IMPLICATIONS EN ELEVAGE DE RUMINANTS**

### **1- LE CONCEPT DE PROGRAMMATION FŒTALE**

#### **a- HISTORIQUE**

Le concept de programmation fœtale a été développé suite à des observations épidémiologiques chez l'Homme initiées par l'équipe de David Barker dans les années 1990.

Une sous-nutrition de la mère pendant la gestation lors de périodes de famines en Angleterre entre 1910 et 1930 a entraîné un faible poids de naissance des enfants associé à une augmentation de l'incidence des maladies métaboliques et cardio-vasculaires à l'âge adulte. Barker (1992 ; 1998) a alors formulé l'hypothèse selon laquelle la nutrition de la mère et/ou du fœtus est susceptible d'influer sur l'incidence du syndrome métabolique à l'âge adulte (hypothèse de Barker). Ce retard de croissance intra-utérin (IUGR : 'intra uterin growth restriction') s'accompagne de reprogrammation de tissus fœtaux pour permettre au fœtus de survivre à un environnement utérin défavorable (Barker *et al.* 1999). Le fœtus ajusterait notamment son métabolisme fœtal et aussi futur pour avoir un phénotype économe (ou 'thrifty phenotypic hypothesis' de Hales and Barker, 2001).

Les tissus et les organes, pendant leur période critique de développement, sont susceptibles d'être reprogrammés sous l'influence de *stimuli* maternels ce qui entraîne des effets à long terme en plus des adaptations pendant la vie fœtale. Ces observations ont été confirmées par l'étude de la famine causée par le blocus nazi de la ville d'Amsterdam pendant l'hiver 1944-1945 ('the Dutch Hunger Winter'). Le blocus a entraîné une restriction alimentaire chez des femmes enceintes sur une durée de six mois, dans des conditions quasi-expérimentales, on parle alors de cohorte d'Amsterdam (Barker *et al.* 2002 ; Painter *et al.* 2005). L'étude de cette cohorte a renforcé l'hypothèse de Barker en montrant une incidence plus élevée d'hypertension, d'intolérance au glucose et de surpoids chez les descendants de mères sous-nourries. Les effets diffèrent selon la période de la grossesse pendant laquelle l'alimentation de la mère a été restreinte et ont été retrouvés dans la génération des petits enfants (F2).

C'est ainsi qu'a été élaboré le concept de programmation fœtale (Barker 2007) : des événements ayant lieu pendant le développement du fœtus, voire de l'embryon et de l'oocyte pré-ovulatoire, entraînent des adaptations physiologiques pour permettre la survie du fœtus, qui persistent toute la vie de l'individu et peuvent avoir des conséquences sur son développement post-natal et sa santé à long terme.

Par la suite, on a montré que les implications de la programmation fœtale concernaient tous les grands systèmes et fonction organiques, et conditionnaient la santé des descendants. On a alors formulé le concept de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD : 'developmental origins of health and disease'). Dans l'espèce humaine, la programmation fœtale et la DOHaD sont devenus un thème de recherche tellement important qu'il existe des centres de recherche exclusivement dédiés à ce sujet (par exemple : Center for Fetal Programming, Copenhague ; Center of the Study of Fetal Programming, Université du Wyoming).

En productions animales, le terme qui reflète le mieux les phénomènes mis en jeu reste la programmation fœtale, car il existe certes des effets sur la santé, mais aussi des effets importants sur la croissance et le développement de l'animal.

## **b- LES CAUSES DE PROGRAMMATION FŒTALE**

Historiquement, la première cause de programmation fœtale mise en évidence dans l'espèce humaine a été la nutrition pendant la gestation. Chez les ruminants domestiques, l'alimentation est le principal facteur responsable de programmation fœtale, mais il est loin d'être le seul. En effet, il a été montré que le stress thermique chez des brebis gestantes pâturant pendant l'hiver entraîne une accélération de la croissance fœtale ainsi qu'une programmation du développement et de la fonction hépatique (métabolisme énergétique, axe GH-IGF et ghréline – Hyatt et al. 2008). Certaines affections de la mère (par exemple : stress ; obésité ; diabète uniquement dans l'espèce humaine) peuvent conduire à une programmation de certains organes ou fonctions, de même que la présence de molécules normalement absentes ou très rares chez la mère au cours de la gestation (testostérone, toxiques, glucocorticoïdes). L'altitude et le manque d'oxygène chez des troupeaux de vaches pâturant à haute altitude pendant la gestation entraînent une programmation cardiovasculaire chez les brouards, ce qui est d'autant plus aggravé que la mère a été nourrie de façon à combler 75% de ses besoins en énergie et en protéines en début de gestation (Han et al. 2008).

Les gestations gémellaires (voire triples chez les chèvres) sont à l'origine d'une programmation fœtale physiologique. La mère avec les mêmes apports alimentaires ou presque doit nourrir deux à trois fois plus de fœtus. De nombreuses adaptations physiologiques métaboliques et endocriniennes ont lieu pour subvenir aux besoins en nutriments des fœtus. Cependant, le poids de naissance des multiples est diminué par rapport aux gestations uniques, montrant qu'un retard de croissance intra-utérin a eu lieu, et ce poids va rester plus faible tout au long de la vie de l'animal. De plus, cet IUGR s'accompagne de conséquences à long terme sur la santé des descendants, avec notamment des altérations du métabolisme énergétique via l'axe insuline-glucose et de la physiologie cardiovasculaire (Ross et al. 2005 ; Rumball et al. 2008b ; Jaquier et al. 2011 ; Laporte-Broux et al. 2011 ; Van der Linden et al. 2013 ; Casellas and Caja 2014). Cette programmation physiologique peut contribuer à expliquer que lors de certaines restrictions et sur certains traits physiologiques, on observe un effet de la taille de la portée.

## **c- LES MECANISMES DE LA PROGRAMMATION FŒTALE**

Les mécanismes de la programmation fœtale demeurent à ce jour largement incompris même s'ils semblent reposer en grande partie sur des phénomènes épigénétiques.

L'épigénétique se définit comme des modifications héritables d'expression du génome dues à une altération de la structure de la chromatine en l'absence de modifications de la séquence d'ADN (Funston and Summers 2013). Il existe 3 grands mécanismes pour ces changements épigénétiques qui régulent à la fois l'intensité et le timing de l'expression des gènes pendant la différenciation cellulaire : la méthylation de l'ADN, la modification des histones et les microARN non codants.

Les modifications épigénétiques ont lieu sous l'influence de stimuli environnementaux. Lors d'altération de l'alimentation de la mère, le fœtus voit son environnement (hormonal et métabolique par exemple) modifié et s'adapte pour améliorer ses chances de survie, notamment dans certains cas en ralentissant sa croissance ou en modifiant des traits physiologiques. Cette programmation fœtale a lieu grâce à différents signaux, maternels ou fœtaux et c'est dans ce contexte qu'on pense que des modifications épigénétiques peuvent être un des supports mécanistiques à la programmation fœtale.

On a développé le modèle des 4 R pour l'épigénétique nutritionnelle : les stimuli sont en premier lieu reçus (Received) et enregistrés (Recorded) par le génome. Puis ils sont mémorisés à travers les générations cellulaires successives (Remembered) et enfin révélés (Revealed) lors d'une modification de l'expression d'un gène, d'une fonction cellulaire ou de la santé en général (Funston and Summers 2013).

Les modifications épigénétiques peuvent être transmises d'une génération cellulaire à une autre et peuvent être le support des effets transgénérationnels de la programmation fœtale que nous aborderons plus tard et qui se manifestent par des modifications des performances chez la deuxième génération lors de manipulations nutritionnelles.

### Méthylation de l'ADN

La majeure partie de l'ADN, dont les exons, l'ADN intergénique et les transposons, est méthylée. Les sites de méthylation sont localisés quand une base cytosine est suivie d'une guanosine (CpG). Même si la majorité des sites CpG est méthylée, il existe des zones du génome riches en régions CpG, qu'on appelle des îlots CpG et qui ne sont pas méthylées. Les îlots CpG se retrouvent à l'extrémité 5' d'une région de régulation d'un gène (Funston and Summers 2013).

Le mode de méthylation des îlots CpG varie selon le type de tissus et cette variation entraîne une expression des gènes différente d'un tissu à l'autre. La famille des ADN méthyltransférases (DNMT) joue un rôle important dans la méthylation de l'ADN, les DNMT1, 3a et 3b catalysant la méthylation de la cytosine (Funston and Summers 2013). Les méthyltransférases utilisent la S-adénosylméthionine (SAM) comme donneur de méthyle, et

la SAM peut être influencée de façon directe par l'alimentation. Les donneurs de méthyle pour la SAM comprennent la choline et la méthionine, donc une carence alimentaire peut avoir des conséquences sur la fonction des DNMT et donc sur la méthylation des îlots CpG. De même les folate et vitamine B12 en participant au 'one-carbon metabolism' (ensemble de réactions basées sur l'échange d'un groupement méthyle pour aboutir à la formation de bases puriques constituant l'ADN) sont des donneurs de méthyle pour la SAM (Funston and Summers 2013).

La quantité de donneurs de groupement méthyle, en défaut ou en excès, dans l'alimentation des mères influe sur les effets épigénétiques chez les descendants (Lan *et al.* 2013 ; Wang *et al.* 2015 ; Saadi *et al.* 2016). Sinclair *et al.* (2007) renforcent cette idée en imposant un régime carencé en donneurs de méthyle (conçu pour diminuer les concentrations en B12, folate et méthionine) à des brebis entre 8 semaines avant et 6 jours après la conception. Dans le foie, le statut de méthylation de 4% des CpG est modifié et surtout il existe des conséquences à long terme, avec des agneaux plus lourds et plus gras, qui présentaient aussi des altérations de l'immunité, de la pression artérielle et de l'insuline. Ils ont aussi montré que plus de la moitié des *loci* affectés étaient spécifiques aux mâles. Ces différences épigénétiques observées entre les sexes lors de manipulations nutritionnelles de la mère pendant la gestation peuvent être à l'origine des programmations fœtales sexe-dépendantes observées tout au long de cette thèse.

La méthylation du promoteur d'un gène entraîne l'impossibilité de transcription de ce gène, et donc son expression. C'est un phénomène qu'on rencontre aussi dans le concept de l'empreinte parentale ('parental imprinting') : pour les gènes soumis à empreinte parentale, les deux allèles sont exprimés différemment selon l'origine parentale, avec un allèle qui est exprimé et l'autre qui est silencieux (Lan *et al.* 2013). Cela permet une variabilité phénotypique malgré la même identité génomique.

Les gènes à empreinte parentale peuvent jouer un rôle important dans la programmation fœtale. C'est très étudié dans l'espèce humaine, notamment grâce au modèle murin. Les recherches concernant les ruminants et les effets sur la croissance n'en sont pour l'instant qu'au commencement (Lan *et al.* 2013). Chez des ovins, on a étudié l'effet de la nature de la source d'énergie pendant la mi-fin de gestation sur des gènes soumis à empreinte (Lan *et al.* 2013). Les brebis étaient nourries avec de l'enrubanné de luzerne (riche en fibre), de l'ensilage de maïs (riche en amidon) ou des drêches sèches de maïs de distillerie (fibre, protéines et graisse). La source d'énergie a des effets prouvés sur 9 gènes à empreinte et 3 DNMT chez le fœtus. On observe notamment une augmentation du niveau de méthylation des îlots CpG de l'IGF-2R et H19 lors de l'utilisation de l'enrubanné ou des drêches par rapport à l'ensilage dans le muscle et le tissu adipeux. Cela peut s'expliquer par le fait que l'ensilage de maïs est plus pauvre en acides aminés donneurs de méthyle. Etant donné le

rôle important des IGF, des modifications de la croissance peuvent être associées à ces altérations mais les effets à long terme n'ont pas encore été évalués.

Wang *et al.* (2015) ont réalisé une étude similaire chez des bovins, avec comme source d'énergie de l'enrubané et de l'ensilage de maïs. Les gènes H19, MEG8, PEG1, DLK1 et IGF-2R, gènes impliqués dans le développement musculaire ont été évalués. Dans le *longissimus dorsi* des veaux dont les mères ont été nourries à l'ensilage, les gènes H19, MEG8, IGF-2R ainsi que la DNMT3a sont augmentés. Les mécanismes à l'origine de cette modification d'expression ne sont pas connus, même si on peut penser qu'une augmentation de la méthylation de l'ADN peut avoir eu lieu, *via* l'augmentation de la DNMT3a. Mais comme on l'a dit plus tôt, une augmentation des DNMT peut être cause ou conséquence de mécanismes épigénétiques. Leur modification pourrait être à l'origine des différences de croissance et de développement musculaire constatées.

### La modification des histones

L'ADN se présente de façon condensée dans le noyau, sous forme de chromatine. L'unité constitutive de la chromatine est le nucléosome, qui est un octamère des 4 histones (H3, H4, H2A et H2B), entouré de 147 paires de bases. Ces histones peuvent subir selon l'environnement un certain nombre de modifications, dont des méthylations mais pas uniquement. Cela peut faire varier la structure du nucléosome et surtout l'accessibilité de certains gènes pour la transcription, modulant ainsi l'expression du gène (Funston and Summers 2013).

### Les microARN

Des centaines de microARN (ARNmi), d'une longueur de 22 nucléotides, sont encodés dans le génome et peuvent modifier l'expression des gènes. Ces ARNmi se lient à certaines séquences cibles de l'ARNm et peuvent modifier sa traduction. Les rôles des ARNmi sont multiples et peuvent en plus renforcer les deux mécanismes de modifications épigénétiques précédents, car il a été montré que des ARNmi contrôlent la méthylation de l'ADN et les modifications des histones. La réciproque est vraie car la méthylation d'un promoteur ou une modification des histones peut affecter l'expression d'ARNmi (Funston and Summers 2013).

Même si les aspects épigénétiques ne sont encore que peu étudiés chez les ruminants, il est indéniable que les modifications épigénétiques suite à des *stimuli* d'origine nutritionnels font partie des mécanismes mis en jeu lors de programmation fœtale. Les modifications épigénétiques peuvent avoir lieu chez l'oocyte pré-ovulatoire ou chez l'embryon préimplantatoire. Donc même s'il ne s'agit pas de gestation à proprement parler, les dernières semaines précédant la fécondation sont très importantes pour la programmation fœtale.

Nous verrons dans la suite de ce travail différents exemples de programmation fœtale par l'alimentation de la mère basés sur des phénomènes épigénétiques. Il est intéressant de noter que la taille de la portée module les phénomènes épigénétiques induits par l'alimentation de la mère pendant la gestation. En effet, les jumeaux nés de brebis sous-alimentées ou non en périconception ont un profil épigénétique identique à celui des agneaux uniques issus de mères restreintes. Cela renforce le fait que la gémellité induit une programmation fœtale de certaines fonctions : ici les jumeaux comme les agneaux uniques nés de mères sous-alimentées sont plus susceptibles de devenir obèses plus tard (Begum *et al.* 2012).

## **2- LES MODELES ANIMAUX AU SERVICE DE LA RECHERCHE SUR LA PROGRAMMATION FŒTALE DANS L'ESPECE HUMAINE**

Les modèles animaux sont indispensables pour la recherche sur la programmation fœtale humaine, compte tenu des nombreux problèmes éthiques engendrés et permettent d'étudier différents types d'affections de la mère pendant la gestation qui peuvent conduire à une programmation du fœtus (nutrition, statut métabolique de la mère (obésité, diabète), polluants alimentaires, stress de la mère) (Chavatte-Palmer *et al.* 2016). Le Gold standard pour ce type de recherches serait l'utilisation de grands primates, mais cela soulève trop de problèmes éthiques, de comportement, de hiérarchie et d'espérance de vie en plus du coût très important.

Les modèles rongeurs et lagomorphes sont très couramment utilisés (faible coût, facilité de manipulation, d'élevage, impact éthique moindre). Cependant les mécanismes physiologiques pendant la période prénatale ne sont pas du tout comparables à ceux de l'espèce humaine, notamment au vu du grand nombre de fœtus (espèces polytociques), de la courte durée de gestation, qui ne permet pas d'étudier les effets de perturbations chroniques à différents stades de gestation, et de la petite taille ne permettant pas de suivi échographique chez la souris (Morel *et al.* 2012, Chavatte-Palmer *et al.* 2016).

L'utilisation de « grandes » espèces (porc et ruminants, surtout les ovins) offre de nombreux avantages pour la recherche sur la programmation fœtale (Moore *et al.* 2012). Le porc est un

modèle intéressant car c'est un modèle d'IUGR physiologique : spontanément dans la plupart des portées il y a une restriction de croissance fœtale d'un ou plusieurs porcelets et de plus son régime omnivore est proche de celui de l'Homme. Cependant, il n'est pas le plus utilisé à cause de son caractère polytocique, de la placentation différente, de l'aspect coûteux, de la difficulté de manipulation des adultes et du faible poids des fœtus par rapport aux ruminants (Chavatte-Palmer et al. 2016).

Le modèle ovin s'est imposé comme modèle expérimental pour la programmation fœtale grâce à sa taille et son poids comparables à ce qu'on trouve dans l'espèce humaine, à sa gestation longue (5 mois), à son caractère généralement monotocique (1 ou 2 agneaux par portée, comme dans l'espèce humaine) et au poids des agneaux qui est comparable au poids des nourrissons. Même si la placentation est différente (épithéliochoriale de type cotylédonaire), que le mouton est un polygastrique, que sa glycémie est plus faible que chez les monogastriques et que son utilisation est très régulée par des agences gouvernementales en Europe et aux Etats-Unis, c'est une espèce très facilement manipulable, qui tolère les manipulations invasives et dont la physiologie fœtale est très bien connue (Huang et al. 2012 ; Chavatte-Palmer et al. 2016).

L'utilisation du modèle ovin a de très nombreux avantages quant à l'aspect purement expérimental :

- Il est possible de retirer chirurgicalement les caroncules endométriales, ce qui permet d'induire une insuffisance placentaire et donc de mimer les effets d'un retard de croissance intra-utérin.
- Le suivi échographique de la croissance fœtale, de la fonction placentaire et de la vascularisation utérine est facile.
- Les outils génomiques deviennent de plus en plus disponibles pour ces espèces.
- Il est possible de monitorer *via* des cathéters des paramètres fœtaux comme la pression artérielle carotidienne, la pression trachéale, la pression amniotique, les flux sanguins fémoraux et carotidiens (pour exemple, Burrage *et al.* 2009 ont étudiés grâce à des cathéters la réponse cardiovasculaire du fœtus à une hypoglycémie de la mère, après une restriction alimentaire pendant la période péri-implantatoire).

Pour étudier les conséquences à long terme d'une malnutrition pendant ce qui correspond au dernier tiers de gestation chez la femme, Nielsen *et al.* ont élaboré en 2012 le modèle ovin de Copenhague. Les brebis au cours des six semaines *pre partum* sont nourries soit de façon à couvrir leur besoin alimentaire (selon les normes NRC), soit 50% des besoins totaux ou 150% des besoins en énergie et 110% des besoins en protéines. Autour de la puberté, leurs descendants sont alors soumis à un régime modéré ou riche en graisse et les réponses métaboliques et endocriennes au jeûne sont mesurées. Grâce à ce modèle, on a pu montrer qu'une sous-nutrition en fin de gestation augmente le risque d'obésité abdominale après une exposition à un régime dense en énergie et riche en graisse (Khanal *et al.* 2014).

La suralimentation des brebis à 150% des besoins de j-60 à terme constitue un très bon modèle pour l'étude des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ('inflammatory bowel disease'). Il a été montré que cette suralimentation induit une inflammation et augmente l'expression de cytokines pro-inflammatoires (TGF- $\beta$  ou transforming growth factor  $\beta$  et interleukine 17) dans le gros intestin du fœtus et des descendants adultes (Yan et al. 2011).

Le modèle bovin est assez peu utilisé, sauf pour ce qui concerne la programmation de la reproduction. Les vaches sont un bon modèle pour l'étude de la fonction ovarienne chez la femme : même durée de gestation, en général monotociques, disponibilité de semence sexée pour éliminer un effet sexe du fœtus et espèce polyoestrienne, avec des vagues folliculaires multiples et une ovulation unique (Mossa et al. 2013).

On dispose de nombreux moyens expérimentaux pour provoquer une programmation fœtale (Vuguin *et al.* 2007) :

- les manipulations nutritionnelles (restrictions, suralimentations, supplémentation ou modification de la source de nutriments), qui feront l'objet de ce travail de thèse,
- l'administration de glucocorticoïdes,
- l'embolisation utéro-placentaire et la caronculectomie,
- le stress thermique et les chambres à hypoxie,
- la ligature de l'artère ombilicale et l'embolisation de la veine ombilicale, utilisée par exemple par Cock *et al.* (2004) pour étudier la programmation de l'élastine pulmonaire.

### **3- L'IMPORTANCE DU CONCEPT DE PROGRAMMATION FŒTALE EN ELEVAGE DE RUMINANTS**

#### **a. NECESSITE D'OPTIMISATION ZOOTECHNIQUE ET ECONOMIQUE**

Les enjeux auxquels est confronté le monde de l'élevage actuellement demandent d'optimiser tous les postes dans le processus de production animale et le critère le plus essentiel est l'alimentation. En effet, c'est l'alimentation qui est un des facteurs limitant des productions animales et représente le principal coût. Dans un contexte économique difficile depuis quelques années en France, il est nécessaire d'optimiser ce poste en distribuant la quantité d'aliment suffisante pour la bonne production. De plus, face à l'augmentation de la population mondiale, les besoins pour l'alimentation augmentent pour une surface disponible pour l'agriculture qui a tendance à se restreindre. Et enfin, le réchauffement climatique entraîne des changements de pratiques agricoles progressifs. Ainsi, il devient nécessaire d'optimiser l'alimentation des animaux afin de produire plus avec une alimentation identique voire moins riche ou du moins différente. C'est ainsi que le concept

de programmation fœtale a pris de l'importance en productions animales. En effet, modifier l'alimentation de la mère pendant la gestation peut permettre dans certains cas de modifier des paramètres de production. Cela apparaît comme une solution d'optimisation zootechnique et économique possible.

Dans les années soixante, des études qu'on pourrait qualifier de zootechniques, étudiaient l'effet de l'alimentation de la mère pendant la gestation sur des caractères morphologiques à la naissance (Hight 1966). Puis, comme dans l'espèce humaine, on s'est aperçu que l'étude du poids de naissance seul ne suffisait pas à prédire la performance de la production et peu à peu on a basculé sur des études orientées sur les conséquences au long cours. Ainsi, depuis une quinzaine d'années et la reconnaissance du concept de programmation fœtale, les équipes de chercheurs en productions animales se sont vraiment intéressées à ce sujet et maintenant les données concernant la programmation fœtale sont assez importantes avec un intérêt mondial et pour tous les types de production. En effet, même si la recherche sur la programmation fœtale, du point de vue productions animales et pas comme modèle animal, concerne essentiellement les ruminants, elle concerne aussi de nombreuses espèces et types de productions comme :

- la filière porcine avec Karunaratne *et al.* (2005) qui se sont intéressés à la programmation fœtale du gras et du collagène dans les muscles de porcs,
- la filière volaille, avec notamment l'effet de la température de ponte sur la croissance des poulets et l'indice de conversion (Al-Musawi *et al.* 2011, Velleman 2007, Loyau *et al.* 2013, Piestun *et al.* 2013), l'effet de la température d'incubation des œufs sur le développement musculaires des embryons (Al-Musawi *et al.* 2012), ou encore sur l'effet d'un régime pauvre en protéines donné à la poule sur le poids à l'éclosion et la croissance des poussins (Rao *et al.* 2009),
- les chevaux, avec l'étude par Peugnet *et al.* (2015) de la programmation des anomalies de l'homéostasie glucidique, de la croissance osseuse et de la prédisposition à l'ostéochondrose chez le poulain.

## **b. DES CONDITIONS OU PRATIQUES D'ELEVAGE POUVANT ENTRAINER UNE NUTRITION DU FŒTUS NON OPTIMALE PENDANT LA GESTATION**

### **i. LE PATURAGE ET LES FOURRAGES : VARIABILITE SAISONNIERE DES RESSOURCES DISPONIBLES**

L'alimentation des ruminants est principalement basée sur la consommation d'herbe en pâture et de fourrages conservés en bâtiment. Compte tenu de la saisonnalité de la reproduction des ruminants, que ce soit physiologique comme chez les ovins ou les caprins, ou dû à des pratiques d'élevages comme chez les bovins allaitants, les ruminants sont

fréquemment soumis à une période de restriction herbagère ou fourragère pendant leur période de gestation. En effet, selon les systèmes d'élevage, les femelles gestantes peuvent pâturer une herbe de faible qualité nutritionnelle en fin de gestation ou dans le cas de mises bas hivernales ou printanières, le stock de fourrage va conditionner la distribution aux animaux. De plus, même si on a plus fréquemment des périodes de restriction, le pâturage de printemps, avec une herbe riche en protéines et énergie peut entraîner une suralimentation transitoire. Donc on voit bien qu'il existe des variations saisonnières de la qualité et de la quantité d'herbe et de fourrages ingérée par les femelles.

## **ii. LES SECHERESSES**

Avec le réchauffement climatique, les sécheresses deviennent de plus en plus fréquentes et même sur des périodes assez restreintes, elles peuvent mettre en danger les stocks fourragers pour la saison hivernale à venir, tant en qualité, qu'en quantité.

La sécheresse a des conséquences sur l'approvisionnement en énergie des animaux, que ce soit pendant la période hivernale où les animaux mangent des fourrages, ou en période estivale quand les animaux pâturent. Mais la sécheresse peut aussi entraîner une restriction hydrique chez les animaux. En théorie, celle-ci ne doit pas arriver puisque les éleveurs doivent veiller au bien être de leurs animaux, mais dans certaines régions du globe, sous certains climats et systèmes de production, l'accès à l'eau pour les animaux peut être freiné en cas de sécheresse. Chez les brebis, une hypernatrémie induite par une restriction hydrique en fin de gestation (augmentation de l'ordre de 8 à 10 mEq/L de sodium) programme l'osmorégulation et a pour conséquence une hypertension hypernatrémique chez des agneaux de 21 jours (Ross *et al.* 2005). Ainsi, le système endocrinien régulant la tonicité plasmatique et/ou le sodium (dont la soif) peut être programmé lors de sécheresse. On ne connaît cependant pas les répercussions sur les caractères de productions de ces animaux-là.

## **iii. LES PRATIQUES D'ELEVAGE**

Dans les systèmes où les animaux gestants sont en bâtiment pendant l'hiver, il est fréquent dans certaines zones géographiques et selon les systèmes de productions, de procéder à une sous-alimentation hivernale en fin de gestation afin d'économiser les fourrages. Cela concerne uniquement les femelles allaitantes, en fin de gestation quand l'appétit est assez faible, puisqu'il ne faut pas compromettre le début de la lactation chez les laitières. La quantité de fourrages peut être diminuée, avec dans certains cas, mais pas systématiquement, une augmentation des concentrés pour compenser.

Certains articles s'intéressant à des critères de poids de naissance voire de croissance post-natale ont montré que cette solution n'avait pas de conséquences sur la production future, et ont renforcé cette pratique (Freetly *et al.* 2000 par exemple : une perte d'état pendant le deuxième trimestre de gestation suivie d'une reprise au dernier trimestre chez des vaches allaitantes n'a pas de conséquences sur la productivité des veaux (poids de naissance et croissance) ; idem pour des génisses : Freetly *et al.* 2005). Or maintenant, il existe de nombreuses preuves que cette pratique a des conséquences négatives à long terme, nous en verrons dans la suite de ce travail (notamment en termes de reproduction et de conformation de la carcasse).

Enfin, avec les difficultés économiques, certains éleveurs pourraient être amenés à réaliser des sous-alimentations légères plus ou moins chroniques.

Il existe aussi un type de système d'élevage particulier qui peut entraîner une programmation fœtale, il s'agit de l'élevage sur prés salés. Il existe en France deux AOP (Appellation d'Origine Protégée) d'agneaux sur prés salés, l'une au Mont-Saint-Michel et l'autre en baie de Somme. Il s'agit de faire pâturer les moutons sur des prés en bord de mer, riches en plantes halophiles. Les agneaux dont les mères ont été nourries comme dans des conditions de prés salés pendant la gestation montrent des adaptations osmotiques et cardiovasculaire grâce notamment à une programmation de l'aldostérone (Digby *et al.* 2010). De plus, il a été montré chez des ovins qu'une alimentation riche en sodium a pour conséquence une augmentation de la prise hydrique et une diminution de la prise alimentaire (Digby *et al.* 2010). Ainsi, si les mères pâturent ces prés salés pendant la gestation, on peut avoir en plus des adaptations osmotiques un niveau énergétique plus faible chez les mères avec des conséquences possibles pour le devenir boucher des agneaux.

La programmation fœtale peut intervenir lors de toute modification du régime alimentaire pendant la gestation par rapport aux besoins. Une restriction alimentaire a des conséquences, ainsi qu'une suralimentation. Dans certains cas, faire varier la source d'énergie, de glucides ou de lipides, pour une même couverture des besoins suffit à entraîner une programmation de certaines fonctions. En élevage, on peut rencontrer toutes ces situations. Par exemple, l'utilisation de coproduits de maïs dans l'alimentation des vaches allaitantes peut entraîner une supplémentation en protéines lorsque la ration est élaborée pour combler les besoins en énergie. La grande teneur en protéines des coproduits de maïs excède très facilement les relativement faibles besoins en protéines des vaches en fin de gestation (Wilson *et al.* 2016).

La qualité et la quantité des aliments jouent un rôle majeur dans la programmation fœtale, mais le jeûne aussi à des conséquences majeures, même s'il est de courte durée, s'il a lieu

pendant des périodes critique de l'embryogenèse par exemple (Shen *et al.* 2005). Sur le terrain, cette situation ne devrait pas exister dans le cadre des bonnes pratiques d'élevage.

Et enfin, la ration des animaux est très fréquemment mise au point pour un lot d'animaux, donc s'ils ne sont pas homogènes, certains animaux seront suralimentés alors que les autres ne couvrent pas leurs besoins. Ceci peut être aggravé par l'existence d'une compétition à l'auge au sein des lots.

#### **iv. LA LACTATION DE LA MERE**

Chez les femelles laitières, il existe chez les multipares une compétition entre les besoins en nutriments pour le développement du fœtus et ceux nécessaires à la production laitière qui a lieu en même temps. De plus, pendant la lactation, le bilan énergétique des femelles peut être négatif avec une exportation massive de nutriments vers la mamelle, ce qui diminue les nutriments disponibles pour le fœtus. Swali and Wathes (2006) ont montré grâce à une étude rétrospective que les vaches laitières hautes productrices donnent naissance à des veaux plus légers que celles avec une production plus faible.

Chez les femelles en lactation, il existe des adaptations homéorhétiques en début de lactation qui conduisent physiologiquement à un bilan énergétique négatif. Ainsi des résultats obtenus chez des primipares, encore en croissance, ne sont pas extrapolables à des multipares (Speigler *et al.* 2014).

La gestation et la lactation sont indispensables au développement du descendant et peuvent compromettre la croissance des primipares (Speigler *et al.* 2014). Pendant les premiers stades de gestation, les réserves énergétiques maternelles doivent subvenir aux besoins du fœtus en cas de sous-nutrition. Or ces réserves sont très minces chez les primipares en comparaison des multipares.

La programmation fœtale est donc un sujet d'importance pour les aspects de productions animales de ruminants. On dispose maintenant de nombreuses preuves que tous les grands systèmes et les grandes fonctions peuvent être sujets à la programmation fœtale. Dans ce travail, nous nous intéresserons uniquement aux critères de production majeurs que sont la production de viande et la reproduction au sens large, les deux piliers de base des productions de ruminants. Les données concernant la programmation foetale de la production laitière sont rares et seront abordées avec la reproduction. On ne s'intéressera ici qu'aux traits physiologiques d'intérêt zootechniques.

Pour les différents essais sur la programmation fœtale par l'alimentation chez les ruminants, les besoins alimentaires des femelles ont été calculés selon les références existant dans chaque pays (les plus fréquemment utilisées étant les normes américaines NRC ou National Research Council). Le besoin a été réévalué tout au long de la gestation grâce à des pesées pouvant être hebdomadaires dans certains articles. Les restrictions sont toutes calculées par rapport à la référence utilisée et sont ajustées selon le stade de gestation. Compte tenu de la diversité des références pour le calcul des besoins et de leur caractère dynamique, il est impossible d'homogénéiser l'expression des restrictions ou suralimentations en unité internationales. Les manipulations seront donc transcrites en pourcentage de couverture des besoins. Les besoins les plus souvent utilisés sont le besoin énergétique, le besoin protéique et le besoin alimentaire général, c'est-à-dire en l'ensemble des nutriments. Pour le dernier, nous parlerons de restriction ou de suralimentation globale, c'est-à-dire que la quantité d'aliments distribuée est modifiée mais sans changement dans la proportion des différents nutriments. Pour certaines manipulations qui consistent à supplémenter des vaches en protéines, on dispose uniquement des quantités de suppléments distribués mais pas du pourcentage de couverture du besoin protéique induit.

La durée de gestation des chèvres et des brebis étant de 147 à 150 jours en moyenne, on divisera la gestation en trois périodes : début, milieu et fin. Pour les bovins, les 282 jours de gestation seront divisés en trois trimestres. La période de périconception est définie comme allant de quelques jours à plusieurs semaines avant la conception jusqu'à quelques jours après. Les périodes de manipulations alimentaires seront exprimées en jour de gestation (j) ou en jour avant la conception (j-).

Afin de tirer des conclusions à partir des résultats obtenus dans différents articles, les protocoles expérimentaux ont été comparés, et les facteurs de variation suivants ont été systématiquement analysés : l'espèce, la race et le type (laitier, allaitant, lainier, mixte) de la mère ; l'âge et la parité de la mère ; le nombre et le sexe des fœtus ou descendants ; la période, le type de manipulation (énergétique, protéique, globale ou autre) et sa sévérité.

Nous verrons d'abord les effets sur la croissance des animaux, puis nous nous intéresserons aux caractéristiques de la carcasse et enfin nous aborderons la reproduction, dont le bon déroulement conditionne tous les événements en productions animales.

## II- LA PROGRAMMATION FŒTALE NUTRITIONNELLE DE LA CROISSANCE

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux effets de modifications de l'alimentation de la mère pendant tout ou partie de la gestation, y compris en étudiant la période de périconception, sur la croissance globale des ruminants. Ici le terme de croissance renverra à la morphologie globale du descendant, c'est-à-dire à son poids total et à sa taille. La taille est évaluée grâce à différents outils :

- La CRL (crown-rump length) : distance entre le sommet du crâne et l'articulation sacro-coccygienne.
- La hauteur au garrot.
- La circonférence thoracique (mesure prise juste derrière les membres thoraciques).
- La circonférence abdominale (prise juste devant les membres pelviens).
- La longueur fémorale.

Pour cette partie, nous en resterons au poids global de l'individu. C'est un élément phénotypique facilement mesurable, même s'il ne renseigne pas sur la composition corporelle (muscle et gras), qui sera abordée dans la deuxième partie.

### 1- LE POIDS DE NAISSANCE : IMPORTANCE RELATIVE POUR LA COMPREHENSION DE LA CROISSANCE FŒTALE ET LA PREDICTION DE LA CROISSANCE FUTURE

Même si la croissance fœtale ne relève pas *stricto sensu* de la programmation fœtale puisqu'il s'agit d'un effet à court terme de modifications des apports en nutriments au fœtus, il est intéressant de l'étudier dans le contexte de la programmation fœtale. En effet, lors de manipulations nutritionnelles, des perturbations ayant lieu dans l'environnement du fœtus (modifications des apports en nutriments mais aussi modifications métaboliques et endocriniennes de la mère) conduisent à des adaptations chez le fœtus pour soutenir son développement et sa croissance. Ce sont ces adaptations qui peuvent avoir des conséquences à long terme conduisant à une programmation fœtale.

Le poids de naissance étant le reflet final de la croissance fœtale, l'analyse du poids de naissance permet d'avoir une idée, même si imprécise à cause de phénomènes de croissance compensatoire que nous détaillerons, des modifications de la croissance fœtale et des adaptations ayant eu lieu.

Historiquement, on pensait que le poids de naissance était le témoin de la programmation fœtale. Nous verrons que cela est faux. De plus, de très nombreux articles présentent des données en termes de poids de naissance mais sans les analyser. Ici nous ferons une synthèse des données de la littérature pour essayer de mieux comprendre les facteurs de variations du poids de naissance dans le cas de manipulation nutritionnelle de la mère pendant la gestation.

Dans cette partie traitant de la croissance fœtale de façon générale, nous aborderons en premier lieu le poids de naissance, puis nous verrons comment la durée de gestation peut être influencée lors de manipulations nutritionnelles, ce qui peut traduire une modification de la croissance du fœtus ou de la maturation de certains organes. Nous nous intéresserons ensuite aux modifications du développement du fœtus à différentes périodes de la vie utérine et enfin, nous verrons les adaptations ayant lieu lors de manipulations nutritionnelles, tant chez la mère que chez le fœtus, et qui peuvent conditionner la bonne croissance fœtale et avoir des effets à long terme, relevant ainsi de la programmation fœtale.

#### **a- EFFETS DES MANIPULATIONS NUTRITIONNELLES DE LA MERE PENDANT LA GESTATION SUR LE POIDS DE NAISSANCE DES DESCENDANTS**

Historiquement, on s'est beaucoup attaché au poids de naissance comme principale conséquence d'une altération de la nutrition pendant la vie fœtale et comme étant à l'origine de la programmation de certaines fonctions. Or, comme on peut le voir dans le tableau n°1, dans de très nombreux cas de traitements alimentaires de la mère pendant tout ou partie de la gestation, le poids de naissance n'est pas affecté, mais des conséquences existent bien au cours de la vie et elles sont variées, peuvent concerner tous les grands systèmes.

**Tableau 1 : Relation entre la programmation fœtale nutritionnelle des grands systèmes de l'organisme et une atteinte éventuelle du poids de naissance (Bv : bovins ; Cp : caprins ; Ov : ovins).**

<b>Grands systèmes programmés par l'alimentation de la mère pendant la gestation</b>	<b>Articles montrant une programmation et une absence de modification du poids de naissance</b>	<b>Articles montrant une programmation et une modification du poids de naissance</b>
<b>adiposité</b>	Daniel <i>et al.</i> 2007 (Ov); Sinclair <i>et al.</i> 2007 (Ov); Long <i>et al.</i> 2009b (Ov); Long <i>et al.</i> 2009c (Ov); Sébert <i>et al.</i> 2009 (Ov); Underwood <i>et al.</i> 2010 (Bv); Long <i>et al.</i> 2011 (Ov); Debus <i>et al.</i> 2012 (Ov); Ojha <i>et al.</i> 2013 (Ov); Long <i>et al.</i> 2015 (Ov); Wilson <i>et al.</i> 2016 (Bv)	Edwards <i>et al.</i> 2005 (Ov) ; Rooke <i>et al.</i> 2010 (Ov); Jaquiery <i>et al.</i> 2011 (Ov); Nielsen <i>et al.</i> 2013 (Ov) ; Yunusova <i>et al.</i> 2013 (Ov); Khanal <i>et al.</i> 2014 (Ov)
<b>axe glucose - insuline</b>	Gardner <i>et al.</i> 2005 (Ov); Oliver <i>et al.</i> 2005 (Ov); Sinclair <i>et al.</i> 2007 (Ov); Long <i>et al.</i> 2009c (Ov); Rhodes <i>et al.</i> 2009 (Ov); Todd <i>et al.</i> 2009 (Ov); Long <i>et al.</i> 2010a (Bv); Long <i>et al.</i> 2010b (Ov); Smith <i>et al.</i> 2010 (Ov); Zhang <i>et al.</i> 2011 (Ov); George <i>et al.</i> 2012 (Ov); Long <i>et al.</i> 2015	Sébert <i>et al.</i> 2011 (Ov); Hoffman <i>et al.</i> 2014 (Ov)
<b>axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien</b>	Whorwood <i>et al.</i> 2001 (Ov); Bloomfield <i>et al.</i> 2004 (Ov); Chadio <i>et al.</i> 2007 (Ov); Poore <i>et al.</i> 2010 (Ov)	Bloomfield <i>et al.</i> 2003 (Ov)
<b>comportement</b>	Long <i>et al.</i> 2010b (Ov); Abecia <i>et al.</i> 2015 (Ov); Kleeman <i>et al.</i> 2015 (Ov)	Dwyer <i>et al.</i> 2003 (Ov) ; Laporte-Broux <i>et al.</i> 2012 (Cp) ; Nielsen <i>et al.</i> 2013 (Ov)
<b>foie</b>	Hyatt <i>et al.</i> 2007b (Ov)	
<b>fonction cardiovasculaire</b>	Gopalakrishnan <i>et al.</i> 2004 (Ov); Gilbert <i>et al.</i> 2005 (Ov); Khan <i>et al.</i> 2005 (Ov) ; Cleal <i>et al.</i> 2007a (Ov); Sinclair <i>et al.</i> 2007 (Ov); Mossa <i>et al.</i> 2013 (Bv)	Ross <i>et al.</i> 2005 (Ov); Yunusova <i>et al.</i> 2013 (Ov)
<b>fonction rénale</b>	Lloyd <i>et al.</i> 2012 (Ov)	Gopalakrishnan <i>et al.</i> 2005 (Ov)
<b>IGF</b>		Jaquiery <i>et al.</i> 2011 (Ov) ; Hoffman <i>et al.</i> 2014 (Ov)
<b>immunité</b>	Jacometo <i>et al.</i> 2015 (Bv); McGovern <i>et al.</i> 2016 (Ov)	Hammer <i>et al.</i> 2011 (Ov) ; Osorio <i>et al.</i> 2013 (Bv)
<b>laine</b>		Kelly <i>et al.</i> 2006 (Ov)
<b>muscles</b>	Daniel <i>et al.</i> 2007 (Ov); Underwood <i>et al.</i> 2010 (Bv) ; Nudda <i>et al.</i> 2015 (Ov); Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov)	Fahey <i>et al.</i> 2005b (Ov)
<b>pancréas</b>	Ford <i>et al.</i> 2009 (Ov)	
<b>reproduction</b>	Rae <i>et al.</i> 2002c (Ov); Martin <i>et al.</i> 2006 (Bv); Kotsampasi <i>et al.</i> 2009a (Ov); Funston <i>et al.</i> 2010a (Bv); Debus <i>et al.</i> 2012 (Ov); Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv); Abecia <i>et al.</i> 2015 (Ov)	Abecia <i>et al.</i> 2014 (Ov)
<b>système digestif</b>	Meyer <i>et al.</i> 2014 (Bv)	Sébert <i>et al.</i> 2011(Ov) ; Meyer <i>et al.</i> 2013 (Ov) ; Yunusova <i>et al.</i> 2013 (Ov)
<b>thyroïde</b>	McGovern <i>et al.</i> 2016 (Ov)	Rooke <i>et al.</i> 2010 (Ov) ; Hoffman <i>et al.</i> 2014 (Ov)

De même, la croissance au cours de la vie peut être affectée par l'alimentation de la mère pendant la gestation, même si le poids de naissance n'est pas modifié (cf tableau n°2). Dans ce tableau sont prises des données en termes de poids ou de GMQ (gain moyen quotidien), qui seront précisées dans le paragraphe II2a. Ici, il apparaît que dans un grand nombre de cas, la croissance n'est pas affectée, mais certains articles mentionnent seulement des poids pris à quelques voire à une seule date. Le poids de naissance ne permet pas à lui seul de prédire la performance de croissance post-natale.

**Tableau 2 : Absence de modification du poids de naissance lors de manipulations nutritionnelles chez les femelles gestantes et une atteinte éventuelle de la croissance post-natale des descendants (GMQ : gain moyen quotidien ; PV : poids vif ; Bv : bovins ; Ov : ovins).**

Articles montrant une absence de modification du poids de naissance	Impact éventuel sur la croissance future (GMQ et PV)
Martin <i>et al.</i> 2006 (Bv); Cleal <i>et al.</i> 2007a (Ov); Daniel <i>et al.</i> 2007 (Ov); Todd <i>et al.</i> 2009 (Ov); Underwood <i>et al.</i> 2010 (Bv) ; McGovern <i>et al.</i> 2015 (Ov) ; Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov)	Impact sur la croissance
Rae <i>et al.</i> 2002c (Ov) ; Gopalakrishnan <i>et al.</i> 2004 (Ov) ; Gardner <i>et al.</i> 2005 (Ov) ; Gilbert <i>et al.</i> 2005 (Ov) ; Khan <i>et al.</i> 2005 (Ov) ; Chadio <i>et al.</i> 2007 (Ov) ; Hyatt <i>et al.</i> 2007b (Ov) ; Sinclair <i>et al.</i> 2007 (Ov) ; Kotsampasi <i>et al.</i> 2009a (Ov) ; Long <i>et al.</i> 2009c (Ov) ; Sébert <i>et al.</i> 2009 (Ov) ; Long <i>et al.</i> 2010a (Bv) ; Long <i>et al.</i> 2010b (Ov) ; Smith <i>et al.</i> 2010 (Ov) ; Debus <i>et al.</i> 2012 (Ov) ; Lloyd <i>et al.</i> 2012 (Ov); Peel <i>et al.</i> 2012 (Ov); Mossa <i>et al.</i> 2013 (Bv) ; Ojha <i>et al.</i> 2013 (Ov) ; Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv) ; Meyer <i>et al.</i> 2014 (Bv) ; Van Emon <i>et al.</i> 2014 (Ov) ; Abecia <i>et al.</i> 2015 (Ov) ; Jacometo <i>et al.</i> 2015 (Bv) ; Nudda <i>et al.</i> 2015 (Ov) ; Wilson <i>et al.</i> 2015 (Bv) ; Wilson <i>et al.</i> 2016 (Bv)	Absence d'impact

De plus, de façon générale, même si le poids de naissance n'est pas affecté par une modification de l'alimentation de la mère pendant la gestation, il peut exister d'autres modifications de la composition du corps, avec notamment une morphométrie différente, voire une teneur adipeuse modifiée, comme démontrée par Long *et al.* (2009b) : des brebis soumises à un régime obésogène (150% des besoins) de 60 jours avant la conception jusqu'à l'agnelage donnent naissance à des agneaux de poids similaires à ceux des brebis témoins, mais avec une taille diminuée et une teneur en tissu adipeux augmentée.

Le poids de naissance peut être influencé par :

- La taille : son implication dans les modifications de poids observées n'est pas constante. He *et al.* (2013) observent chez des chèvres restreintes de 60% en énergie ou en protéines pendant la deuxième moitié de gestation un poids de naissance diminué avec une taille du nouveau-né diminuée. Cependant, une augmentation du poids de naissance (Rooke *et al.* 2010, Ov, 75% EM, j1-90) ou une diminution (Laporte-Broux *et al.* 2012, Cp, 70% EM, j90-terme) peuvent avoir lieu en l'absence de modification de la taille.
- La musculature et le gras : Ford *et al.* (2009) arrivent à la même conclusion que Long *et al.* (2009b, *cf supra*), c'est-à-dire qu'une suralimentation globale de 50% ou en énergie de 50% de j-60 à j75 ou de j-60 au terme produit des agneaux de même poids que ceux nés de mères nourries pour combler strictement leurs besoins, mais de taille diminuée avec une adiposité plus forte.
- Les organes : il paraît peu probable qu'une différence de poids soit attribuable au poids des organes seuls. Ainsi, Whorwood *et al.* (2001) montrent une augmentation du poids des reins de 2g seulement lors de restriction de 50% en énergie pendant la première moitié de gestation chez des brebis.

Il apparaît donc que les modifications du poids de naissance sont principalement dues à des modifications des dépôts musculaires et adipeux.

Nous allons à présent grâce aux tableaux 3, 4 et 5 étudier de façon spécifique les différentes manipulations nutritionnelles de la mère pendant toute ou partie de la gestation et les possibles modifications du poids de naissance qu'elles induisent.

**Tableau 3 : Effet d'une modification des apports alimentaires totaux pendant la gestation sur le poids de naissance (effet : + : augmentation du poids de naissance, - : diminution du poids de naissance, = : poids de naissance inchangé par rapport aux descendants de mères nourries au besoin pendant toute la gestation ; Ov : ovins ; Bv : bovins ; PV : poids vif ; x% : pourcentage de couverture des besoins totaux sans modification de l'équilibre entre les nutriments).**

Type	Effet	Périsconception	Début gestation	Mi-gestation	Fin gestation	Gestation totale
Excès	+			Micke <i>et al.</i> 2010a (Bv, 130%)		
	=	Kleeman <i>et al.</i> 2015 (Ov, 150%)		Meyer <i>et al.</i> 2013 (Ov, 140%); Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv, 125%); Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov, 175%)	Meyer <i>et al.</i> 2013 (Ov, 140%); Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv, 125%); Hoffman <i>et al.</i> 2014 (Ov, 130%)	Long <i>et al.</i> 2009c (Ov, 150%); Zhang <i>et al.</i> 2011 (Ov, 150%); Peel <i>et al.</i> 2012 (Ov, 120%); Long <i>et al.</i> 2015 (Ov, 150%)
	-			Neville <i>et al.</i> 2010b (Ov, 140%); Hammer <i>et al.</i> 2011 (Ov, 140%); Yunusova <i>et al.</i> 2013 (Ov, 140%)	Neville <i>et al.</i> 2010b (Ov, 140%); Hammer <i>et al.</i> 2011 (Ov, 140%); Yunusova <i>et al.</i> 2013 (Ov, 140%)	
Déficit	+	Jaquiery <i>et al.</i> 2011 (Ov, -15% PV)				
	=	Bloomfield <i>et al.</i> 2004 (Ov, -15% PV); Oliver <i>et al.</i> 2005 (Ov, -15% PV); Todd <i>et al.</i> 2009 (Ov, -15% PV); Smith <i>et al.</i> 2010 (Ov, 70%); Debus <i>et al.</i> 2012 (Ov, 50%); Abecia <i>et al.</i> 2015 (Ov, 50%); Kleeman <i>et al.</i> 2015 (Ov, 70%)	Steyn <i>et al.</i> 2001 (Ov, 85%); Gilbert <i>et al.</i> 2005 (Ov, 50%); Chadio <i>et al.</i> 2007 (Ov, 50%); Cleal <i>et al.</i> 2007a (Ov, 50%); Cleal <i>et al.</i> 2007b (Ov, 50%); Hyatt <i>et al.</i> 2007b (Ov, 50%); Kotsampasi <i>et al.</i> 2009a (Ov, 50%); Rhodes <i>et al.</i> 2009 (Ov, 70%); Poore <i>et al.</i> 2010 (Ov, 50%); George <i>et al.</i> 2012 (Ov, 50%); Mossa <i>et al.</i> 2013 (Bv, 60%); Spiegler <i>et al.</i> 2014 (Bv, 60%)	Daniel <i>et al.</i> 2007 (Ov, 50%); Kotsampasi <i>et al.</i> 2009a (Ov, 50%); Rhodes <i>et al.</i> 2009 (Ov, 70%); Long <i>et al.</i> 2010a (Bv, 55%); Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv, 75%); Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov, 50%)	Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv, 75%); Spiegler <i>et al.</i> 2014 (Bv, 60%)	
	-			Fahey <i>et al.</i> 2005b (Ov, 50%); Sen <i>et al.</i> 2013 (Ov, 50%);	Neville <i>et al.</i> 2009b (Ov, 60%); Nielsen <i>et al.</i> 2013 (Ov, 50%); Hoffman <i>et al.</i> 2014 (Ov, 60%)	Dwyer <i>et al.</i> 2003 (Ov, 65%); Kelly <i>et al.</i> 2006 (Ov, -15% PV)

Un excès global de nutriments en milieu et/ou fin de gestation n'entraîne pas de modifications du poids de naissance des descendants chez des vaches (Cushman *et al.* 2014 : couverture de 125% des besoins globaux) ou des brebis multipares (Hoffmann *et al.* 2014 : 130% ; Sen *et al.* 2015 : 175%). Il semblerait qu'une suralimentation globale chez des agnelles en milieu et fin de gestation diminue le poids de naissance des agneaux mais les différentes observations ne permettent pas d'aboutir à un consensus. En effet, une suralimentation de 140% chez des agnelles Rambouillet de j50 à terme diminue le poids de naissance des agneaux (Neville *et al.* 2010b ; Hammer *et al.* 2011 ; Yunusova *et al.* 2013). Or la même manipulation mais réalisée entre j40 et le terme ne modifie pas le poids de naissance (Meyer *et al.* 2013). Cette différence pourrait s'expliquer par la différence de 10 jours dans la période de suralimentation.

Une suralimentation globale sur l'ensemble de la gestation ne modifie pas le poids de naissance chez les ovins, primipares (Peel *et al.* 2012) ou multipares (Long *et al.* 2009c ; Zhang *et al.* 2011 ; Long *et al.* 2015). Or on a vu précédemment que chez les primipares une restriction en mi-fin de gestation diminuerait globalement le poids de naissance. Cette différence pourrait être expliquée par le niveau de la suralimentation imposée par Peel *et al.* (2012) plus faible (122%) rapport aux 140% imposés par Neville *et al.* (2010b), Hammer *et al.* (2011) et Yunusova *et al.* (2013).

Lors de restriction globale en périconception chez des brebis, le poids de naissance des agneaux n'en général pas modifié. Ainsi, en imposant une perte de poids de 10 à 15% du poids vif chez des brebis âgées de 5 ans et de race Romney entre j-61 et j30, on n'observe pas de modifications du poids de naissance dans la majeure partie des cas (Bloomfield *et al.* 2004 ; Oliver *et al.* 2005 ; Todd *et al.* 2009) mais dans un article avec les mêmes contraintes expérimentales, le poids est diminué (Jaquiery *et al.* 2011) sans qu'on ne puisse expliquer la différence observée.

Une sous-nutrition globale en début de gestation chez brebis ou des génisses, quelle que soit la sévérité de la restriction, n'a pas de conséquence sur le poids de naissance de l'agneau ou du veau.

Sous-alimenter de 40% des agnelles Rambouillet pendant les deux derniers tiers de gestation (j50-terme) a pour conséquence une diminution du poids de naissance des agneaux (Neville *et al.* 2010b ; Hammer *et al.* 2011 ; Meyer *et al.* 2013 ; Yunusova *et al.* 2013).

En fin de gestation, il semblerait que les conséquences sur le poids de naissance après un déficit global en nutriments dépendent de l'espèce. En effet, Spiegler *et al.* (2014) et Cushman *et al.* (2014) en étudiant des vaches soumises à une restriction comprise entre 35 et 40% ont montré que le poids de naissance était inchangé. Chez les ovins, on observe une diminution du poids de naissance chez des agneaux nés de brebis restreintes de 40% (Neville

*et al.* 2010a ; Hoffmann *et al.* 2014) ou 50% (Nielsen *et al.* 2013). La différence observée entre les deux espèces pourrait s'expliquer par le nombre de fœtus différent : les essais sur les brebis ont été réalisés avec des portées doubles alors que les vaches n'étaient gestantes que d'un seul veau.

Et enfin, une restriction globale en nutriments sur la totalité de la gestation chez des brebis (-15% PV ; Kelly *et al.* 2006) ou des agnelles (-35% des apports globaux ; Dwyer *et al.* 2003) diminue le poids de naissance.

**Tableau 4 : Effet d'une modification des apports en énergie pendant la gestation sur le poids de naissance (Ov : ovins ; Bv : bovins ; Cp : caprins ; PV : poids vif ; x% : pourcentage de couverture du besoin énergétique).**

Type	Effet	Périsconception	Début gestation	Mi-gestation	Fin gestation	Gestation totale
Excès	+					
	=	Ford <i>et al.</i> 2009 (Ov, 150%)			Khanal <i>et al.</i> 2014 (Ov, 150%); McGovern <i>et al.</i> 2015 (Ov, 120%)	Long <i>et al.</i> 2010b (Ov, 150%); Long <i>et al.</i> 2011 (Ov, 150%)
	-				Osorio <i>et al.</i> 2013 (Bv, 120%)	
Déficit	+			Gopalakrishnan <i>et al.</i> 2005 (Ov, 50%)		
	=	Edwards <i>et al.</i> 2005 (Ov, 70%)	Whorwood <i>et al.</i> 2001 (Ov, 50%); Rae <i>et al.</i> 2002c (Ov, 50%); Gopalakrishnan <i>et al.</i> 2004 (Ov, 50%); Gardner <i>et al.</i> 2005 (Ov, 50%); Khan <i>et al.</i> 2005 (Ov, 50%)	Sébert <i>et al.</i> 2009 (Ov, 50%); Meyer <i>et al.</i> 2014 (Bv, 70%)	Gardner <i>et al.</i> 2005 (Ov, 50%); Ojha <i>et al.</i> 2013 (Ov, 60%); McGovern <i>et al.</i> 2015 (Ov, 80%)	
	-		Rooke <i>et al.</i> 2010 (Ov, 75%)	Bloomfield <i>et al.</i> 2003 (Ov, 2%); Peine <i>et al.</i> 2013 (Ov, 60%)	Borwick <i>et al.</i> 2003 (Ov, 70%); Tygesen <i>et al.</i> 2008a (Ov, 50%); Laporte-Broux <i>et al.</i> 2011 (Cp, 70%); Sébert <i>et al.</i> 2011 (Ov, 60%); He <i>et al.</i> 2013 (Cp, 60%); Peine <i>et al.</i> 2013 (Ov, 60%); Khanal <i>et al.</i> 2014 (Ov, 50%)	Edwards <i>et al.</i> 2005 (Ov, 70%)

L'excès d'énergie ne semble pas modifier le poids de naissance chez les ovins et ce quelle que soit la période de suralimentation. Une suralimentation de 20% chez des bovins en fin de gestation entraîne une diminution du poids de naissance du veau par rapport à des veaux nés de mères nourries de façon adéquate (Osorio *et al.* 2013). Mais on dispose de trop peu d'articles pour pouvoir réellement conclure.

Un excès (Ford *et al.* 2009 : 150% des besoins énergétiques) ou un déficit énergétique (Edwards *et al.* 2005 : 50%) en périconception n'influence pas le poids de naissance.

Un déficit énergétique de 50% en début de gestation chez des brebis (de race Welsh mountain (Whorwood *et al.* 2001 ; Khan *et al.* 2005), Scottish blackface (Rae *et al.* 2002c ; Gopalakrishnan *et al.* 2004 ; Rooke *et al.* 2010) ou Leicester x Swaledale (Gardner *et al.* 2005) n'a pas d'effet sur le poids de naissance des agneaux, mais une restriction de 25% chez des brebis Suffolk diminue le poids de naissance (Rooke *et al.* 2010). Cette modification peut être attribuée soit à la sévérité de la restriction qui est différente, mais cela paraît peu probable vu que les effets négatifs s'observent pour une sévérité moindre, soit à la race des brebis, ce qui est plus probable.

Concernant les restrictions en milieu de gestation, on ne peut pas conclure. On observe différents effets pour des protocoles différents, sans arriver à faire ressortir de facteur communs. De plus, pour une restriction de 50% chez des brebis de race Welsh mountain entre j28 et j80, on observe tantôt une augmentation du poids de naissance (Gopalakrishnan *et al.* 2005) tantôt une absence de modification (Sébert *et al.* 2009) sans qu'on ne puisse l'expliquer.

On ne peut pas évaluer les conséquences d'une restriction énergétique en fin de gestation, car on observe soit une absence d'atteinte du poids de naissance soit une diminution de celui-ci sans qu'on ne puisse identifier de facteurs de variation.

Une restriction énergétique de 30% chez des brebis sur l'ensemble de la gestation diminue le poids de naissance (Edwards *et al.* 2005).

Bloomfield *et al.* (2003) ont imposé une restriction extrêmement sévère en énergie (-98%) pendant une courte durée (10 ou 20 jours) en milieu de gestation à des brebis. Ils ont constaté une diminution du poids de naissance de 14%. Cela renforce l'importance à la fois de la nature de la restriction alimentaire, de sa durée et de la période à laquelle elle a lieu.

**Tableau 5 : Effet d'une modification des apports en protéines pendant la gestation sur le poids de naissance (Ov : ovins ; Bv : bovins ; Cp : caprins ; PV : poids vif ; x% : pourcentage de couverture du besoin protéique, nev : non évalué).**

Type	Effet	Périsconception	Début gestation	Mi-gestation	Fin gestation
Excès	+				Gunn <i>et al.</i> 2014 (Bv, nev%)
	=		McPherson <i>et al.</i> 2012 (Ov, 175%)	Underwood <i>et al.</i> 2010 (Bv, 200%)	Martin <i>et al.</i> 2006 (Bv, nev%); Funston <i>et al.</i> 2010a (Bv, nev%); Wilson <i>et al.</i> 2015 (Bv, nev%); Wilson <i>et al.</i> 2016 (Bv, 130%)
	-				
Déficit	+				Martin <i>et al.</i> 1997 (Bv, 65%); Lloyd <i>et al.</i> 2012 (Ov, 50%); Van Emon <i>et al.</i> 2014 (Ov, 60 ou 80%)
	=	Copping <i>et al.</i> 2014 (Bv, 50%)	Lloyd <i>et al.</i> 2012 (Ov, 50%); Copping <i>et al.</i> 2014 (Bv, 50%)	Lloyd <i>et al.</i> 2012 (Ov, 50%)	
	-				He <i>et al.</i> 2013 (Cp, 60%)

Pour les protéines, un excès ou un déficit ne semble pas influencer le poids de naissance, sauf en fin de gestation. Nous disposons de peu d'articles, mais Gunn *et al.* (2014) pour un excès de protéines (non quantifiable : distribution de drêches sèches de maïs de distillerie en remplacement de l'ensilage de maïs, ration de même niveau énergétique mais très excédentaire en protéines) obtiennent un poids de naissance supérieur à celui des veaux nés de vaches nourries de façon à combler strictement leur besoin protéique. He *et al.* (2013) lors de déficit protéique de 40% chez des chèvres en fin de gestation montrent que le poids de naissance des chevreaux est diminué par rapport aux chevreaux nés de mères nourries de façon adéquate. Lors de supplémentation en protéines en fin de gestation (non quantifiable, *cf supra*) chez les génisses, le poids de naissance des veaux est augmenté par rapport aux veaux nés de mères non supplémentées (Gunn *et al.* 2014) alors qu'il n'est pas modifié chez les multipares (Martin *et al.* 2006, Funston *et al.* 2010a, Wilson *et al.* 2015 : supplémentation non quantifiée avec précision ; Wilson *et al.* 2016 : 130%).

Ainsi, même s'il est difficile de conclure, il apparaît que ce sont avant tout des modifications d'alimentation pendant la fin de gestation qui conditionnent le plus le poids de naissance. Cela est compatible avec le fait que la majorité de la croissance fœtale a lieu en fin de gestation et donc que les besoins du fœtus sont les plus élevés. Il apparaît aussi que contrairement à ce qu'on pourrait penser, suralimenter la mère pendant la gestation n'augmente pas le poids de naissance. De même dans certains cas, une suralimentation produit les mêmes effets qu'une sous-alimentation, à savoir une diminution du poids (Yunusova *et al.* 2013, Neville *et al.* 2010b). Il faut rester prudent quant à ces interprétations car on traite uniquement du poids de naissance et pas de la composition corporelle.

Il est intéressant de noter que l'effet des manipulations nutritionnelles de la mère pendant la gestation peut dans certains cas dépendre de l'espèce, de la race et de rang de parité de la mère. En étudiant des vaches restreintes en énergie au deuxième et/ou au troisième trimestre de gestation, Freetly *et al.* (2005) montrent qu'en première gestation, une sous-alimentation pendant les deux derniers trimestres entraîne un poids de naissance diminué de 11% par rapport à des veaux nés de mères nourries de façon adéquate ou ayant subi une sous-alimentation au cours du deuxième trimestre suivie par une réalimentation au cours de dernier trimestre. Cet effet n'est pas retrouvé lors de la deuxième gestation de ces mêmes vaches. On peut expliquer cette différence de croissance fœtale par le fait que chez les primipares, les besoins de croissance de la mère tendent à diminuer les apports de nutriments au fœtus.

Les éventuelles modifications du poids de naissance induites par des manipulations nutritionnelles de la mère au cours de la gestation peuvent être dépendantes du nombre et du sexe du fœtus. D'une part, l'effet de la nutrition maternelle sur le poids de naissance du descendant peut être modulé par le nombre de fœtus, et ce de façon différente selon la période des manipulations : Todd *et al.* (2009) montrent chez des brebis ayant perdu 10 à 15% de poids vif en périconception que le poids de naissance des agneaux n'est pas modifié, ni chez les agneaux uniques, ni chez les jumeaux. Edwards *et al.* (2005) retrouvent ce résultat pour une restriction de 30% en énergie chez des brebis pendant la période de périconception, mais lorsque la restriction touche l'ensemble de la gestation, les jumeaux restreints pèsent 35% de moins à la naissance par rapport à des jumeaux bien nourris, alors que les agneaux uniques, nés de mères restreintes ou non, pèsent le même poids.

D'autre part, le sexe du fœtus peut moduler l'effet d'une sur ou sous-alimentation de la mère pendant la gestation sur le poids de naissance du descendant. Chez des chèvres restreintes de 30% en énergie en fin de gestation, les mâles nés de mères restreintes pèsent moins lourd à la naissance que les mâles nés de mères bien nourries et le poids de naissance des femelles n'est pas modifié par le traitement alimentaire de la mère (Laporte-Broux *et al.* 2011). Neville *et al.* (2010b), montrent que les femelles et les mâles réagissent différemment à une sous ou suralimentation de la brebis, entre j50 et j147. Chez les mâles, une suralimentation globale de 40% et une sous alimentation de 40% entraînent un même poids de naissance, qui est lui-même inférieur à celui des agneaux nés de brebis nourries de façon à combler leurs besoins. Chez les femelles, la sous-alimentation entraîne une diminution du poids de naissance par rapport aux agneaux nés de mères suralimentées, qui eux pèsent le même poids que les agneaux nés de mères nourries de façon adéquate.

Il semblerait que l'effet d'une manipulation nutritionnelle de la mère pendant la gestation sur le poids de naissance puisse dépendre de l'interaction entre la taille de la portée et le nombre de fœtus : une perte de 10 à 15% du poids vif de la mère en périconception n'influence pas le poids de naissance des femelles, quelle que soit la taille de la portée, mais

augmente de 16% le poids de naissance des mâles en portée unique alors que le poids des mâles jumeaux n'est pas modifié (Jaquiery *et al.* 2011).

L'analyse de ces 3 articles (Neville *et al.* 2010b ; Jaquiery *et al.* 2011 ; Laporte-Broux *et al.* 2011) ne permet pas de conclure quant à l'effet du sexe du fœtus sur les modifications du poids de naissance induit par une manipulation nutritionnelle de la mère pendant la gestation. L'espèce (caprine ou ovine) pourrait entrer en jeu, mais les données sont trop peu nombreuses pour pouvoir conclure.

La période de la restriction est importante pour le poids de naissance : Fahey *et al.* (2005b) ont restreint de 50% le régime global de brebis pendant 40 jours, en commençant à j30, 55 ou 85. Seuls les agneaux nés de mères restreintes à partir de j85 qui montrent un poids de naissance inférieur à ceux de j30 et 55 qui ont un poids identique à celui des agneaux nés de mères nourries de façon adéquate. Cela tient au fait que la croissance fœtale n'est pas linéaire et montre des périodes de plus grandes croissance, notamment en fin de gestation.

Des tentatives de supplémentation, notamment en minéraux et oligo-éléments ont été réalisées mais n'ont démontré aucun effet sur le poids de naissance :

- McGovern *et al.* 2016 : supplémentation en iode en fin de gestation et Yunusova *et al.* 2013 : supplémentation en sélénium en mi-fin de gestation chez des brebis.
- Jacometo *et al.* 2015 : supplémentation en zinc, manganèse, cuivre et cobalt en fin de gestation chez des vaches.

Une hypernatrémie chez des brebis en fin de gestation fait diminuer le poids de naissance des agneaux de 18%, avec de fortes conséquences au niveau cardiovasculaire (Ross *et al.* 2005). Une modification de la source de lipides avec l'utilisation de graines de lin en fin de gestation chez des brebis n'a pas d'impact sur le poids de naissance (Nudda *et al.* 2015), de même qu'une carence en vitamine B12, folate et méthionine en périconception (Sinclair *et al.* 2007).

#### **b- EFFETS DES MANIPULATIONS NUTRITIONNELLES DE LA MERE PENDANT LA GESTATION SUR LA DUREE DE GESTATION**

La durée de gestation peut aussi être modifiée lors de manipulations nutritionnelles. Elle est fonction de la croissance fœtale et de la fonction surrénalienne du fœtus. Nous essaierons dans cette partie de voir dans les cas de manipulations nutritionnelles pendant la gestation comment elle est modifiée et nous verrons que même si elle semble ne traduire que la croissance du fœtus, elle peut aussi relever d'une altération de la fonction surrénalienne qui peut être elle programmée à long terme.

#### **i. ANALYSE DES DONNEES DE LA LITTERATURE**

**Tableau 6 : Effet des manipulations nutritionnelles sur la durée de gestation : +/- x% : modifications de la durée de gestation (EM : énergie métabolisable ; PB : protéines brutes ; Péri : périconception ; x% : pourcentage de couverture des besoins ; nev : sévérité de la restriction ou suralimentation non évaluée avec précision ; PV : poids vif ; Bv : bovins ; Cp : caprins ; Ov : ovins).**

Genre	Type	Effet	Péri + début	Début gestation	Mi-gestation	Fin gestation	Gestation totale	
globale	excès	=	Kleeman <i>et al.</i> 2015 (Ov, 150%)				Peel <i>et al.</i> 2012 (Ov, 120%)	
		-			Hammer <i>et al.</i> 2011 : -2% (Ov, 140%)		Long <i>et al.</i> 2009c : -4% (Ov, 150%) ; Peel <i>et al.</i> 2012 : -3% (Ov, 120%)	
	déficit	+	Debus <i>et al.</i> 2012 : +1% (Ov, 50%)	Cleal <i>et al.</i> 2007b : +1.3% (Ov, 50%)				
		=	Mossa <i>et al.</i> 2013 (Bv, 60%) ; Abecia <i>et al.</i> 2015 (Ov, 50%) ; Kleeman <i>et al.</i> 2015 (Ov, 70%)	Spiegler <i>et al.</i> 2014 (Bv, 60%)	Ford <i>et al.</i> 2007 (Ov, 50%) ; Long <i>et al.</i> 2010a (Bv, 55%) ; Hammer <i>et al.</i> 2011 (Ov, 60%) ; George <i>et al.</i> 2012 (Ov, 50%)	Spiegler <i>et al.</i> 2014 (Bv, 60%)		
		-						Kelly <i>et al.</i> 2006 : -1% (Ov, -15% PV)
EM	excès	=				Osorio <i>et al.</i> 2013 (Bv, 120%)		
		-	Ford <i>et al.</i> 2009 : -3% (Ov, 150%)				Long <i>et al.</i> 2010b : -4% (Ov, 150%)	
	déficit	+		Rooke <i>et al.</i> 2010 (Ov, 75%)				
=						Hyatt <i>et al.</i> 2007a (Ov, 50%) ; Laporte-Broux <i>et al.</i> 2011 (Cp, 70%) ; Sébert <i>et al.</i> 2011 (Ov, 60%)		
PB	excès	+				Gunn <i>et al.</i> 2014 : +1% (Bv, nev)		
		=				Martin <i>et al.</i> 2006 (Bv, nev) ; Wilson <i>et al.</i> 2015 (Bv, nev)		
		-				Funston <i>et al.</i> 2010a : -2% (Bv, nev)		
	déficit	=				Van Emon <i>et al.</i> 2014 (Ov, 60 ou 80%)		

Le tableau n°6 reprend les effets des différentes manipulations nutritionnelles sur la durée de gestation.

Une suralimentation globale de 40% chez les ovins diminue la durée de gestation de 2% (Hammer *et al.* 2011). Plus généralement, un excès global de nutriments pendant toute la durée de la gestation tend à faire diminuer la durée de gestation, avec notamment un effet de la parité de la mère. Peel *et al.* (2012) ont montré une absence d'effet sur les primipares, mais un effet lors de la deuxième gestation de ces mêmes brebis (diminution de la durée de gestation avec un poids de naissance constant) ; Long *et al.* (2009c) retrouvent aussi cet effet sur les multipares (-3-4%).

Une sous-alimentation globale de la mère en périconception ou en périconception et début de gestation ne produit pas d'effet consensuel sur la durée de gestation et on ne peut identifier aucun facteur de variation.

Une restriction globale en début de gestation produit un effet différent sur la durée de gestation selon l'espèce : chez les bovins, la durée de gestation n'est pas modifiée (Speigler *et al.* 2014), alors qu'elle est augmentée chez les bovins (Cleal *et al.* 2007b).

Sous-alimenter de façon globale des brebis ou des vaches en milieu ou fin de gestation ne modifie pas la durée de gestation (Ford *et al.* 2007 ; Long *et al.* 2010a ; Hammer *et al.* 2011 ; George *et al.* 2012 ; Speigler *et al.* 2014).

Kelly *et al.* (2006) montrent que lorsque des brebis sont restreintes de façon globale sur l'ensemble de la gestation, la durée de celle-ci est diminuée d'1%.

La durée de la gestation n'est pas modifiée lors de suralimentation énergétique de 20% en fin de gestation chez des bovins (Osorio *et al.* 2013) ou de restriction énergétique en fin de gestation chez des ovins (Hyatt *et al.* 2007a : 50% ; Sébert *et al.* 2011 : 40%) ou des caprins (Laporte-Broux *et al.* 2011 : 30%). Une restriction de 25% en énergie chez des brebis en début de gestation augmente la durée de gestation (Rooke *et al.* 2010) et une suralimentation de 50% chez des ovins en périconception (Ford *et al.* 2009) ou sur l'ensemble de la gestation (Long *et al.* 2010b) diminue la durée de gestation. Les données ne sont pas assez nombreuses pour permettre de généraliser les effets observés.

L'effet d'un excès de protéines (non quantifié de façon précise) en fin de gestation n'est pas clairement défini chez les vaches : la durée de gestation varie entre +1 et -2% selon les articles (Gunn *et al.* 2014, Martin *et al.* 2006, Wilson *et al.* 2015, Funston *et al.* 2010a) et il est impossible de faire ressortir de grandes tendances, car ni la race, la parité, le sexe, la durée et la nature de la supplémentation ne semblent intervenir. Un déficit protéique de 60% ou 80% chez des brebis en fin de gestation ne modifie pas la durée de la gestation (Van Emon *et al.* 2014).

Un régime riche en NaCl (10,5% au lieu de 1,5%) en milieu et fin de gestation n'a pas de conséquence sur la durée de la gestation chez des brebis (Tay *et al.* 2012). McGovern *et al.* (2016) se sont intéressés à l'effet d'une supplémentation en iode et de sa nature (CaI<sub>2</sub> ou KI) sur des brebis. Ils ont démontré une diminution de la durée de gestation (-0.8%) chez les brebis complémentees, sans effet de la nature de la supplémentation. Le poids de naissance quant à lui n'était pas modifié.

Hammer *et al.* (2011) ont étudié des agnelles soumises à 2 types de traitements alimentaires : d'abord une supplémentation ou non en sélénium depuis à la mise à la reproduction et tout le long de la gestation, puis un régime qui couvrait 60, 100 ou 140% des besoins des brebis de j50 à terme. La restriction alimentaire contribue à diminuer la durée de gestation (-2%), alors que la complémentation en sélénium n'a aucun effet. Meyer *et al.* (2010a) ont utilisé le même protocole à partir de j40 et ont conclu qu'une supplémentation en sélénium interagissait avec le traitement alimentaire sur la durée de gestation :

- parmi les brebis supplémentees en sélénium, celles soumises à une sous-alimentation ont une durée de gestation plus grande que les brebis nourries de façon adéquate, qui elles ont une gestation plus longue que les brebis sous-alimentées.
- les brebis supplémentees et sous-alimentées ont une durée de gestation plus longue que les suralimentées sans supplémentation.
- pour un régime pauvre en nutriments, une complémentation en sélénium induit une gestation plus longue qu'en l'absence de supplémentation.

Il semblerait qu'il existe un effet de la taille de la portée sur la durée de gestation des femelles soumises à un traitement alimentaire pendant la gestation (une diminution physiologique de la durée de gestation existe chez les portées multiples, Cleal *et al.* (2007)). Cleal *et al.* (2007) ont montré que chez des brebis multipares subissant une restriction globale de 50% en début de gestation, la durée de gestation est plus importante (+1.9 jours soit +1.3%) chez les jumeaux de sexes différents que chez les jumeaux de même sexe ou les portées uniques. Debus *et al.* (2012), dans des conditions expérimentales identiques, trouvent un résultat contradictoire avec une durée qui est augmentée, uniquement chez les agneaux uniques (+1.6 jours, soit 1%).

Une restriction de 25% en énergie durant les 3 premiers mois de gestation chez des brebis multipares de race Suffolk ou Scottish blackface (Rooke *et al.* 2010) entraîne globalement une augmentation de la durée de gestation (+1 jours). La race est un facteur de variation de la durée de gestation physiologique des animaux mais ici, aucune interaction n'existe entre la race et la restriction alimentaire.

**ii. RELATION ENTRE UNE MODIFICATION DE LA DUREE DE GESTATION ET LE POIDS DE  
NAISSANCE LORS DE MANIPULATIONS NUTRITIONNELLES DE LA MERE**

**Tableau 7 : Relation entre une modification de la durée de gestation et une modification du poids de naissance suite à une manipulation nutritionnelle de la mère pendant la gestation (Bv : bovins ; Ov : ovins).**

		Modification du poids de naissance		
		augmentation	absence de modification	diminution
<b>Modification de la durée de gestation</b>	augmentation	Gunn <i>et al.</i> 2014 (Bv)	Cleal <i>et al.</i> 2007b (Ov) ; Debus <i>et al.</i> 2012 (Ov)	Rooke <i>et al.</i> 2010 (Ov)
	absence de modification		x	Hammer <i>et al.</i> 2011 (Ov) ; Sébert <i>et al.</i> 2011 (Ov) ; Osorio <i>et al.</i> 2013 (Bv)
	diminution		Ford <i>et al.</i> 2009 (Ov) ; Long <i>et al.</i> 2009c (Ov) ; Long <i>et al.</i> 2010b (Ov) ; Funston <i>et al.</i> 2010a (Bv) ; McGovern <i>et al.</i> 2016 (Ov)	Kelly <i>et al.</i> 2006 (Ov) ; Hammer <i>et al.</i> 2011 (Ov)

Si la durée de gestation est augmentée, on ne peut statuer sur une possible relation avec le poids de naissance à cause de résultats contradictoires (*cf* tableau n°7):

- Des vaches soumises à une supplémentation en protéines en fin de gestation donnent naissance à des veaux plus lourds que les vaches supplémentées, avec notamment une corrélation entre le poids de naissance et la durée de gestation (Gunn *et al.* 2014).
- Cleal *et al.* (2007b) et Debus *et al.* (2012) étudient l'effet sur des brebis multipares portant des jumeaux ou des agneaux uniques d'une restriction globale de 50% en début de gestation : il apparaît que le poids de naissance n'est pas impacté.
- Rooke *et al.* (2010) montrent une augmentation de la durée de gestation chez des brebis restreintes de 25% en énergie pendant les trois premiers mois de gestation avec une diminution du poids de naissance chez les brebis Suffolk.

Il en est de même pour une diminution de la durée de gestation : on observe des résultats contradictoires sans réussir à identifier des facteurs de variation. Il n'existe donc aucun lien clair à ce jour entre une modification du poids de naissance et une modification de la durée de gestation suite à des manipulations nutritionnelles.

### iii. POSSIBLES MECANISMES IMPLIQUES

L'ajustement de la durée de gestation pourrait être une stratégie pour améliorer la santé et la survie postnatale dans le cas de sous-nutrition pendant la gestation, en ajustant la vitesse de croissance et la durée de la vie utérine (Cleal *et al.* 2007b). De plus, l'activation *pre partum* de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPS) et l'augmentation de la concentration du cortisol plasmatique sont essentiels pour le bon timing de la parturition.

Ainsi, une durée de gestation modifiée pourrait s'expliquer d'une part grâce à un fœtus ayant une croissance plus rapide (ou plus lente) et atteignant plus rapidement (ou plus lentement) le poids suffisant pour déclencher le pic de cortisol et ainsi la mise bas. Cela aurait pour effet une diminution ou une augmentation de la durée de gestation sans que le poids du fœtus ne soit modifié. Cette hypothèse est renforcée par le fait qu'on ait montré précédemment qu'il n'existait pas de lien démontrable entre une modification de la durée de gestation et une modification du poids de naissance. D'autre part, la durée de gestation peut être modifiée par une altération du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Dans ce cas-là, le pic de cortisol peut être plus précoce (entraînant une mise bas plus précoce) ou plus tardif (augmentation de la durée de gestation). Le poids de naissance est alors indépendant de la longueur de gestation et peut être augmenté, diminué ou inchangé.

Williams-Wyss *et al.* (2014) ont montré qu'une restriction globale de 30% chez une brebis entre j-60 et j6 de gestation conduit à une activation précoce de l'axe pituitaire-surrénalien chez les fœtus avec une augmentation de la croissance surrénalienne fœtale (suite à des modifications épigénétiques). Ces effets sont dépendants du nombre d'embryons avec une activation de l'axe HPS plus faible chez les jumeaux que chez les agneaux uniques, ce qui pourrait expliquer les résultats obtenus par Cleal *et al.* (2007b), mais pas par Debus *et al.* (2012). Ainsi, il semblerait que d'autres mécanismes pourraient être en jeu dans la durée de gestation que la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien seul, mais pour l'instant ils restent inconnus.

Il semblerait aussi, comme précisé ci-dessous avec les travaux de Peel *et al.* (2012) et de Long *et al.* (2009c), que la parité ait un effet sur la durée de gestation. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les primipares n'ont pas encore achevé leur croissance lors de leur première gestation, et qu'il existe une compétition entre la croissance de la mère et la croissance du fœtus. Une multipare suralimentée pendant toute la gestation a tendance à avoir une gestation plus courte, ce qui nous renvoie aux deux mécanismes ci-dessus. Pour une primipare, on peut envisager que la suralimentation globale de 22% comble les besoins de croissance et que les effets soient estompés chez le fœtus, au moins pour ce qui concerne la durée de gestation.

On peut s'interroger sur l'importance de l'effet de l'alimentation maternelle pendant la gestation sur la durée de la gestation. Les différences observées sont minimales et d'après McGovern *et al.* (2016), ces durées de gestation différentes restent dans les normes d'espèces. Cependant, une modification de la durée de gestation même si en soi c'est assez peu intéressant, d'intérêt pratique nul et éloigné de la programmation fœtale, peut nous renseigner dans certains cas sur une activation précoce ou retardée de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, qui traduit des adaptations ayant lieu chez le fœtus pour accroître sa survie et indique qu'une programmation fœtale de cet axe a pu avoir lieu. De nombreux articles s'intéressent à la programmation fœtale de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et ne sont pas abordés dans cette thèse. Une modification de la durée de gestation peut aussi être due à des altérations de la croissance fœtale à la suite des manipulations nutritionnelles des mères pendant la gestation, que nous allons étudier dans le prochain paragraphe.

### **C- LE POIDS DE NAISSANCE : REFLET PARTIEL DE LA CINÉTIQUE DE CROISSANCE FŒTALE**

L'analyse des données brutes concernant la croissance fœtale est très difficile. Compte tenu du faible nombre d'articles concernant les bovins et les caprins, nous ne pourrions pas les inclure dans l'analyse globale. Ensuite, les mesures sont prises à différents stades de gestation, et bien souvent à des dates différentes, pour des traitements alimentaires différents.

Pour essayer de dégager des grandes tendances, nous analyserons les données obtenues chez les ovins en regroupant les périodes d'études (*cf* tableau n°8).

**Tableau 8 : Effets des différents traitements alimentaires sur le poids du fœtus ovin selon le stade de gestation (P - : diminution du poids du fœtus ; P + : augmentation du poids du fœtus ; T : besoin alimentaire total ; EM : énergie métabolisable ; PB : protéines brutes ; x% : pourcentage de couverture des besoins).**

Dates	Aucun effet	Effet sur poids fœtus
50-65	McLaughlin <i>et al.</i> 2010, j-42-7, 70% T	
	Osgerby <i>et al.</i> 2002, j22-135, 70% T	
	Osgerby <i>et al.</i> 2003, j22-65, 70% T	
	Ozaki <i>et al.</i> 2000, j0-70, 50 ou 85% T	
	Quigley <i>et al.</i> 2008, j-89-133, 50 ou 150% EM	
	Rae <i>et al.</i> 2001, j0-50 / j65-110, 50% EM	
70-80	Dunford <i>et al.</i> 2014, j0-65, 50% PB	
	George <i>et al.</i> 2010, j-70-78, 125 ou 150% T	Dong <i>et al.</i> 2008, j28-78, 50% T, P -
	Cleal <i>et al.</i> 2007b, j1-31, 50% T	Dong <i>et al.</i> 2008, j28-78, 150% T, P +
	Dong <i>et al.</i> 2005, j28-78, 50% T	Tong <i>et al.</i> 2009, j-60-75, 150% T, P +
	Ma <i>et al.</i> 2011, j28-78, 50% T	Tuersunjiang <i>et al.</i> 2013, j-60-28, 150% T, P +
	Nishina <i>et al.</i> 2003, j-12-70, 30% T ou 30% PB	Vonnahme <i>et al.</i> 2003, j28-78, 50% T, P -
90-95	Brameld <i>et al.</i> 2009, j28-80, 60 ou 140% EM	Ford <i>et al.</i> 2009, j-60-75, 150% EM, P +
	McCrabb <i>et al.</i> 1991, j30-96, -8 kg PV	
	Osgerby <i>et al.</i> 2002, j22-135, 70% T	
110	Quigley <i>et al.</i> 2008, j-89-133, 50 ou 150% EM	
	Rae <i>et al.</i> 2001, j0-50 / j65-110, 50% EM	
120-130	Braddick <i>et al.</i> 2011, j0-31 ou 104-127, 50%T	
	Burrage <i>et al.</i> 2009, j1-31 ou 104-127, 40 ou 50% T	
	Hawkins <i>et al.</i> 2009, j0-70, 85% T	
	Oliver <i>et al.</i> 2005, j-61-30, -15% PV	Lekatz <i>et al.</i> 2011, j50-90 / j91-132, 60% T, P -
	Ozaki <i>et al.</i> 2000, j0-70, 50 ou 85% T	
	Rumball <i>et al.</i> 2008a, j-60-0 / j2-30 / j-60-30, -15% PV	
	Shukla <i>et al.</i> 2014, j50-130, 60% T	
j135-140	Rae <i>et al.</i> 2002b, j0-119, 50% ME	
	Long <i>et al.</i> 2012b, j-60-135, 150% T	
	Zhang <i>et al.</i> 2009, j-60-135, 150% T	
	Zhang <i>et al.</i> 2011, j-60-135, 150% T	
	Dong <i>et al.</i> 2005, j28-78, 50% T	
	Ma <i>et al.</i> 2011, j28-78, 50% T	Long <i>et al.</i> 2009b, j-60-135, 150% T, P -
	Martin <i>et al.</i> 2012, j21-50 ou 50-140, -15% PV	Reed <i>et al.</i> 2007, j64-135, 60% T, P -
	McCrabb <i>et al.</i> 1991, j30-96, -8 kg PV	Edwards <i>et al.</i> 2005, j0-135, 70% ME, P -
	Osgerby <i>et al.</i> 2002, j22-135, 70% T	Quigley <i>et al.</i> 2008, j-89-133, 50% ou 150% ME, P -
	Mühlhäusler <i>et al.</i> 2002, j115-140, 150% EM	
	Brameld <i>et al.</i> 2009, j28-80, 60 ou 140% EM	
Edwards <i>et al.</i> 2005, j-60-7, 70% EM		

Ainsi, les effets des modifications de l'alimentation de la mère pendant la gestation sur la croissance fœtale sont dépendants de l'avancement dans le développement du fœtus :

- Une restriction de 30 à 50% des apports totaux, en énergie ou en protéines depuis le début de la gestation n'entraîne aucun effet sur le poids du fœtus entre j50 et j65.
- Entre j70 et 80, on ne peut pas conclure car les données obtenues sont trop contradictoires et sans facteurs de variation identifiables, même si un excès global aurait tendance à faire augmenter le poids du fœtus (Tong *et al.* 2009, Tuersunjiang *et al.* 2013, Dong *et al.* 2008).
- Une restriction globale entre le premier et le troisième mois n'entraîne pas d'effet entre j 90-95.
- Entre j120 et 130, une restriction globale n'a pas d'effet chez les brebis, qu'elle soit continue depuis le début de la gestation ou qu'elle n'ait lieu qu'à certaines périodes. Chez les agnelles, une restriction de 40% en milieu de gestation induit un retard de croissance fœtale (Lekatz *et al.* 2011).
- Une restriction globale en milieu de gestation n'entraîne pas de modification du poids du fœtus entre j135 et j140 chez des multipares (McCraab *et al.* 19991 ; Dong *et al.* 2005), mais diminue le poids du fœtus chez les primipares (Reed *et al.* 2007). Une suralimentation globale de 50% chez des brebis Rambouillet croisées Columbia de j-60 à j135 n'entraîne dans la majorité des cas pas de modifications de la croissance fœtale visibles à j135-140 (Zhang *et al.* 2009 et 2011 ; Long *et al.* 2012b) mais peut induire une diminution du poids du fœtus par rapport à des fœtus issus de mères nourries de façon adéquate (Long *et al.* 2009b) sans qu'on ne puisse identifier de facteurs de variation. Les données concernant les manipulations énergétiques sont trop peu nombreuses et obtenues avec des protocoles différents donc on ne peut pas conclure quant à l'effet des manipulations énergétiques sur le poids du fœtus entre j135 et j140.

Ainsi, chez les brebis, il est difficile de conclure quant aux effets de manipulations nutritionnelles de la mère pendant la gestation sur le développement du fœtus même si de grandes tendances se dessinent. On peut raisonnablement penser qu'une restriction en énergie, continue ou n'ayant lieu que pendant une période de la gestation, n'entraîne aucun effet visible sur le seul critère du poids du fœtus entre j50 et 130 chez des multipares, en revanche au-delà, on ne peut pas conclure.

Même si globalement, en reprenant la majorité des articles qui existent sur le sujet, il semble n'y avoir que peu d'impact de l'alimentation de la mère sur la croissance du fœtus, des modifications existent tout de même. On peut classer les modifications observées en trois catégories (*cf* tableau n°9) :

- un effet ponctuel de l'alimentation de la mère sur le poids du fœtus, observé à un seul moment de la gestation, qui peut soit découler du fait qu'une seule mesure ait été prise, ou que l'effet ne s'exerce qu'à ce moment précis de la gestation,

- un effet au cours de la gestation et pour lequel on dispose du poids de naissance,
- un effet qui est inconstant dans le temps au cours de la gestation.

**Tableau 9 : Effets sur le poids du fœtus d'une altération de l'alimentation de la mère pendant la gestation (Bv : bovins ; Cp : caprins ; Ov : ovins ; PV : poids vif ; EM : énergie métabolisable ; PB, protéines brutes ; T : besoins totaux ; x% : pourcentage de couverture des besoins ; suppl. Se : supplémentation en sélénium à différentes concentration ; NanoSe : nanosélénium ; *ad lib* : *ad libitum*).**

Effets	Articles
<b>Absence de modification du poids du fœtus</b>	McCrabb <i>et al.</i> 1991 (Ov, -8 kg PV, j30-96) ; Ozaki <i>et al.</i> 2000 (Ov, 50 ou 85% T, j0-70) ; Rae <i>et al.</i> 2001 (Ov, j0-110, 50 ou 150% EM) ; Mühlhäusler <i>et al.</i> 2002 (Ov, j115-140, 155% EM) ; Osgerby <i>et al.</i> 2002 (Ov, j22-135, 70% T) ; Rae <i>et al.</i> 2002b (Ov, j0-119, 50% EM) ; Nishina <i>et al.</i> 2003 (Ov, j-12-70, 30% T ou 30% PB) ; Osgerby <i>et al.</i> 2003 (Ov, j22-65, 70% T) ; Dong <i>et al.</i> 2005 (Ov, j28-78, 50% T) ; Oliver <i>et al.</i> 2005 (Ov, j-61-30, -15% PV) ; Cleal <i>et al.</i> 2007b (Ov, j1-31, 50% T) ; Zhu <i>et al.</i> 2007a (Bv, j30-125, 150% T) ; Neville <i>et al.</i> 2008 (Ov, j50-134, suppl. Se) ; Rumball <i>et al.</i> 2008a (Ov, j-60-0 ou j-2-30 ou j-60-30, -15% PV) ; Brameld <i>et al.</i> 2009 (Ov, j28-80, 60 ou 140% EM) ; Burrage <i>et al.</i> 2009 (Ov, j1-31 ou j104-127, 40 ou 50% T) ; Hawkins <i>et al.</i> 2009 (Ov, j0-70, 85% T) ; Zhang <i>et al.</i> 2009 (Ov, j-60-terme, 150% T) ; George <i>et al.</i> 2010 (Ov, j-70-78, 125 ou 150% T) ; McLaughlin <i>et al.</i> 2010 (Ov, j-42-7, 70% T) ; Meyer <i>et al.</i> 2010b (Bv, j30-125, 70% EM) ; Braddick <i>et al.</i> 2011 (Ov, j0-31 ou j104-127, 50% T) ; Zhang <i>et al.</i> 2011 (Ov, j-60-terme, 150% T) ; Long <i>et al.</i> 2012b (Ov, j-60-135, 150% T) ; Martin <i>et al.</i> 2012 (Ov, j21-50 ou j50-140, -100g/j PV) ; Dunford <i>et al.</i> 2014 (Ov, j0-65, 50% PB) ; Shukla <i>et al.</i> 2014 (Ov, j50-130, 60% T)
<b>Effet ponctuel</b>	Edwards and McMillen 2002 (Ov, j-60-7 ou j8-140, 70% T) ; Vonnahme <i>et al.</i> 2003 (Ov, j28-78, 50% T) ; Reed <i>et al.</i> 2007 (Ov, j64-135, 60% T) ; Dong <i>et al.</i> 2008 (Ov, j28-78, 50 ou 150% T) ; Tong <i>et al.</i> 2009 (Ov, j-60-75, 150% T) ; Lekatz <i>et al.</i> 2011 (Ov, j50-90 ou j91-132, 60% T) ; Wu <i>et al.</i> 2011 (Cp, j-30-110, +0.5 mg/kg NanoSe) ; Tuersunjiang <i>et al.</i> 2013 (Ov, j-60-0 ou j-60-28, 150% T)
<b>Effet au cours de la gestation sans modification du poids de naissance</b>	Edwards <i>et al.</i> 2005 (Ov, j-60-7 ou j7-147, 70% EM) ; Ford <i>et al.</i> 2009 (Ov, j-60-75, 150% EM) ; Long <i>et al.</i> 2009b (Ov, j-60-135 ou j-60-terme, 150% T) ; Copping <i>et al.</i> 2014 (Bv, j23-98, 50% PB)
<b>Effets inconstants au cours de la gestation</b>	Rae <i>et al.</i> 2002a (Ov, j0-30 ou j31-50 ou j51-65, ou j65-110, 50% EM) ; Quigley <i>et al.</i> 2008 (Ov, j-89, 133, 50% ME) ; Long <i>et al.</i> 2009a (Bv, j30-125, 70% EM) ; Ma <i>et al.</i> 2011 (Ov, j28-78, 50% T) ; Duarte <i>et al.</i> 2013a (Bv, j47-269, <i>ad lib</i> )

Concernant les effets ponctuels, les articles existants étudient tous l'effet d'une restriction ou d'une suralimentation globale, à j75-78 ou j135. Il apparaît qu'une suralimentation induit un poids du fœtus plus grand ponctuellement (Dong *et al.* 2008 ; Tong *et al.* 2009 ; Wu *et al.* 2011 ; Tuersunjiang *et al.* 2013) et une sous-alimentation diminue le poids du fœtus (Edwards and McMillen 2002 ; Vonnahme *et al.* 2003 ; Reed *et al.* 2007 ; Dong *et al.* 2008 ; Lekatz *et al.* 2011). Mais la valeur de ces informations est minime car on ne dispose que d'un point de mesure.

On dispose de peu d'articles qui reprennent à la fois le poids du fœtus et le poids à la naissance. Mais tous montrent qu'à un moment ou un autre une modification du poids du fœtus a eu lieu et a été compensée pendant le reste de la gestation avec un poids de naissance qui était semblable à celui des descendants nés de mère nourries de façon adéquate. Cela concerne les bovins et les ovins, pour des traitements alimentaires variés :

- Long *et al.* 2009b : suralimentation globale de 50% sur l'ensemble de la gestation chez des brebis, avec un poids diminué à 135 jours (-11%),
- Edwards *et al.* 2005 : restriction énergétique de 30% sur l'ensemble de la gestation chez des brebis, avec poids diminué à 140 jours (-35%),
- Ford *et al.* 2009 : suralimentation énergétique de 50% en début de gestation chez des brebis, avec poids augmenté de 30% à j75,
- Copping *et al.* 2014 : restriction protéique de 50% chez des génisses en début de gestation, augmentant le poids du fœtus à j 98.

Certaines études montrent des effets inconstants des manipulations nutritionnelles au cours de la gestation que l'on peut distinguer en deux types. D'une part, on observe un effet qui se produit uniquement en fin de gestation alors que le poids du fœtus pendant le début et la mi-gestation était identique pour les fœtus issus de mères manipulées et les fœtus issus de mères nourries de façon adéquate. En effet, lors de restriction de 50% en énergie chez des brebis (Rae *et al.* 2002a ; Quigley *et al.* 2008) ou de suralimentation globale (distribution *ad libitum*) chez des vaches (Duarte *et al.* 2013a) depuis le début de la gestation, le poids du fœtus en fin de gestation est diminué. On peut expliquer la diminution du poids lors de restriction énergétique par le fait qu'en fin de gestation s'opère la majorité de la croissance fœtale, c'est donc à ce moment que les besoins en nutriments du fœtus sont les plus grands. On peut supposer que des adaptations ont eu lieu pour soutenir la croissance fœtale en début et mi-gestation, mais ces mécanismes ne sont plus suffisants pour répondre à l'augmentation des besoins du fœtus en fin de gestation. Une diminution du poids du fœtus a lieu en fin de gestation alors que les vaches sont nourries *ad libitum* (Duarte *et al.* 2013a), sans qu'on en connaisse les mécanismes.

D'autre part, après une restriction énergétique de 50% chez des brebis (Ma *et al.* 2011) ou globale de 70% chez des vaches (Long *et al.* 2009a) en milieu de gestation, on observe une diminution du poids du fœtus à la fin de la période de restriction de la mère, suivi en fin de

gestation par un poids du fœtus, comparable à celui des fœtus provenant de mères nourries de façon adéquate. On peut conclure qu'il existe une croissance compensatrice en fin de gestation lors de manipulations nutritionnelles de la mère pendant la gestation. Dans la majorité des cas, elle a lieu après la fin de la période de restriction alimentaire (Copping *et al.* 2014, Long *et al.* 2009a, Ma *et al.* 2011). Mais une croissance compensatrice, qui n'est pas facilement explicable existe aussi lorsque la restriction est toujours en place en fin de gestation et implique des poids de naissance identiques à ceux des animaux nés de mères nourries de façon adéquate (Long *et al.* 2009b, Edwards *et al.* 2005). Il semblerait que la croissance soit aussi régulée dans le sens de l'excès : un excès de 30% du poids à j75 est compensé jusqu'à atteindre un poids de naissance normal (Ford *et al.* 2009, Ov, 150% ME, j-60-75). Les mécanismes à l'origine de cette croissance compensatrice différentielle ne sont pas clairement connus.

Un effet sur le poids du fœtus s'accompagne dans la majeure partie des cas par un effet sur la taille du fœtus, soit dans les mêmes proportions (Quigley *et al.* 2008, Ford *et al.* 2009 : dans ces cas-là, c'est la croissance dans sa globalité qui est affectée) ; soit en proportions moindres (Ma *et al.* 2011 : -26% en poids contre -9% en taille, Vonnahme *et al.* 2003 : -32 et -8%, Dong *et al.* 2008 : -30% vs -8% pour une restriction globale, +22% vs +12% lors de suralimentation), et dans ce cas, il semblerait que d'autres mécanismes (atteinte de la masse grasseuse, musculaire, organes) soient en jeu.

Il existe des données sur la croissance des organes, qui sont encore plus difficiles à interpréter en raison du faible nombre de mesures et du peu d'articles par organes. Ce qu'il apparaît néanmoins, c'est qu'une modification de l'alimentation de la mère agit sur le développement organique, pouvant être à l'origine de dysfonctionnement lors de la vie future. La croissance des organes importants pour la survie (cœur et cerveau) sont favorisées, et les organes ou tissus moins importants ont une croissance diminuée (Long *et al.* 2009a).

Des modifications de la composition corporelle existent, même si le poids de naissance n'est pas modifié, avec une tendance à l'augmentation de l'adiposité et ce quelle que soit la nature du traitement alimentaire (Edwards *et al.* 2005 : Ov, 70% EM sur toute la gestation ; Long *et al.* 2012b : Ov, 150% régime global de j-60 à j 1135 ; Osgerby *et al.* 2003 : Ov, 70% des besoins totaux de j22-65).

Une complémentation en sélénium augmente le poids du fœtus : Wu *et al.* l'ont démontré en 2011 sur des chèvres complémentées de j-30 à j110 avec du nanosélénium ; à j110, les fœtus pesaient 26% de plus que les non supplémentés.

Pour la croissance fœtale, l'effet de la taille de la portée lors de manipulations nutritionnelles de la mère ne peut pas être objectivé, car nous ne disposons que de deux articles aux protocoles expérimentaux non comparables :

- McLaughlin *et al.* 2010 : aucun effet de la gémellité sur le poids à j55 chez des brebis restreintes globalement de 30% en tout début de gestation.
- Edwards et McMillen (2002b) : chez des brebis restreintes de 30% globalement sur toute la gestation : absence d'effets observables à j140 chez les simples, mais les jumeaux restreints pèsent 38% de moins que leur homologues dont les mères ont reçu une ration couvrant les besoins.

Et enfin, dans un essai étudiant les effets d'une restriction à la fois en protéines et en énergie sur des vaches multipares Angus x Gelbvieh de j30 à terme, Long *et al.* (2009a) ont montré qu'il existait deux types de réaction lors de sous-nutrition. Des vaches présentaient des veaux à croissance fœtale ralentie (dites IUGR) alors que d'autres dans les mêmes conditions ne montraient pas cette affection du développement (dites non-IUGR). Les auteurs ont expliqué cette différence par l'âge des vaches dans les deux groupes. Les vaches IUGR avaient en moyenne 3.5 ans (+/-0.3 ans) et les non-IUGR 5 +/- 0.6 ans. On peut alors faire l'hypothèse que les jeunes vaches sont plus sensibles aux restrictions alimentaires que les vaches plus âgées (Long *et al.* 2009a). Les vaches allaitantes continuant leur croissance jusqu'à 3-4 ans, les réserves énergétiques des génisses et vaches encore en croissance sont plus faibles et les besoins en nutriments pour la croissance sont encore importants, ce qui tend à diminuer les nutriments disponibles pour la croissance du fœtus.

La croissance et le développement fœtal sont très souvent affectés lors de manipulations nutritionnelles de la mère pendant la gestation. Certains effets sont encore visibles à la naissance, mais il existe un certain nombre de cas de figure où le poids de naissance n'est pas affecté, et ce à cause d'une croissance compensatrice ou régulatrice, qui a lieu en fin de gestation. Le développement organique est lui aussi impacté, ainsi que la composition corporelle même si on a un poids de naissance identique à celui des descendants de mères nourries de façon adéquate. Ainsi, il est donc nécessaire de s'intéresser aux conséquences au long cours des traitements nutritionnels car le poids de naissance seul est insuffisant, même si c'est un caractère facilement mesurable, tant en recherche que par les éleveurs. Ce n'est pas le propos de la thèse, mais un poids de naissance modifié a des conséquences à court voire moyen terme sur la survie des descendants, avec pour les poids de naissance trop importants une forte incidence de dystocies, et pour les plus chétifs, une survie aux infections néonatales moindre.

#### **d- ALTERATIONS DE LA CROISSANCE FŒTALE ET ADAPTATIONS PLACENTAIRES ET MATERNELLES LORS DE MANIPULATIONS NUTRITIONNELLES**

Nous allons maintenant nous intéresser aux mécanismes pouvant expliquer ces différences de croissance fœtale, en s'axant sur deux grands items, liés l'un avec l'autre : d'abord les modifications métaboliques et hormonales chez la mère, puis les altérations morphologiques et fonctionnelles du placenta.

##### **i. LE PLACENTA : INTERFACE EMBRYO/FOETO-MATERNELLE INDISPENSABLE A LA BONNE CROISSANCE FŒTALE**

En début de gestation a lieu l'organogénèse et la majeure partie de la croissance placentaire. En effet, pendant les premiers mois de gestation a lieu une croissance placentaire rapide et importante qui prépare la mère à l'augmentation des besoins du fœtus et à la phase de croissance fœtale majoritaire qui a lieu au cours du dernier tiers de gestation chez les ruminants (pour exemple, chez les bovins, au cours des 100 derniers jours de gestation, pour une moyenne de 280 jours) (Greenwood and Café 2007, Spiegler et al. 2014).

C'est après la mi-gestation que le prélèvement de nutriments par le fœtus devient quantitativement important pour la mère. Contrairement aux ovins chez qui la majorité de la croissance placentaire a lieu entre j28 et j77 de gestation (Whorwood *et al.* 2001), chez les bovins, le placenta continue de se développer jusqu'aux alentours du terme. Physiologiquement chez les bovins, le poids du fœtus et du placenta sont fortement corrélés. Cependant plus que le poids du placenta, c'est avant tout la perfusion placentaire qui importe pour le bon approvisionnement en nutriment du fœtus.

L'établissement d'une bonne vascularisation fœto-placentaire est un des premiers impératifs au développement du conceptus. Il faut aussi que la vascularisation utérine soit suffisamment développée (Zhu *et al.* 2007a). La période entre 30 et 125 jours de gestation chez les bovins est une période importante pour la vascularisation caronculaire, qui prépare pour la future augmentation des besoins du fœtus lors de sa période de croissance maximale en fin de gestation. Pour permettre cette bonne perfusion, les flux sanguins utérins et ombilicaux augmentent exponentiellement pendant la deuxième moitié de la gestation (Greenwood and Café 2007, Spiegler *et al.* 2014). Si ce système vasculaire est impacté, par exemple par une restriction alimentaire de la mère, cela peut compromettre la bonne délivrance d'O<sub>2</sub> et de nutriments au fœtus. Le système vasculaire placentaire est régulé par le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), dont l'ARNm s'exprime chez les ovins dans le chorion fœtal, l'épithélium amniotique et les vaisseaux sanguins maternels et fœtaux et qui

stimule la croissance des capillaires, augmente la perméabilité vasculaire et régule le flux sanguin placentaire (McMullen et al. 2005).

La croissance fœtale dépend de l'acquisition de nutriments depuis différents compartiments : le compartiment maternel, *via* le placenta qui fournit des produits de la digestion ou de la mobilisation des réserves corporelles, le compartiment placentaire, le liquide amniotique et les réserves endogènes du fœtus lui-même (Osgerby *et al.* 2002). Chez les ruminants, les échanges sanguins fœtaux-maternels *via* le placenta ont lieu grâce à des unités appelées placentomes. Ces placentomes sont au nombre de 70 à 120 et sont composés d'une partie maternelle, la caroncule qui contient un grand nombre de cryptes et d'une partie fœtale, le cotylédon, regroupant de nombreuses villosités chorioniques qui viennent s'insérer dans les cryptes (Zhu et al. 2007a).

Le placenta *per se* a des effets sur la croissance et le développement fœtal, *via* des mécanismes métaboliques et endocriniens. On peut citer le lactogène placentaire (bPL) et la pregnancy associated glycoprotein (bPAG), qui sont sécrétés dans la circulation maternelle par les cellules binucléées du placenta. Ces protéines stimulent la répartition des nutriments maternels vers les fœtus. Leurs concentrations sont des indicateurs de la fonction placentaire (Sullivan *et al.* 2009a).

Des substrats comme le glucose ou les acides aminés peuvent promouvoir la croissance fœtale de façon directe en apportant l'énergie et les éléments constitutifs pour la croissance des tissus. D'autres agissent indirectement, comme l'insuline qui promeut l'accrétion des tissus ou l'IGF-I qui stimule les activités métaboliques, mitogénétiques et différenciatives (Osgerby *et al.* 2002). De plus, des facteurs présents dans la circulation maternelle (dont le glucose, l'insuline et l'IGF-I) peuvent influencer sur la disponibilité des nutriments pour le fœtus, notamment en régulant la répartition entre les compartiments maternel, placentaire et fœtal.

### *Glucose*

Le glucose est le principal substrat énergétique, et c'est le principal régulateur de la sécrétion d'IGF-I chez le fœtus ovin (McMullen *et al.* 2005). Le glucose est transporté à travers le placenta par diffusion facilitée grâce à deux transporteurs : GLUT-1 et GLUT-3 (glucose transporter 1 et 3), avec une régulation qui est temps et concentration-dépendante. Ainsi la concentration plasmatique en glucose de la mère est le principal déterminant de l'approvisionnement en glucose du fœtus.

Les concentrations en glucose sont contrôlées par la sécrétion pancréatique de glucagon et d'insuline et par la sensibilité des tissus périphériques à ces deux hormones. La fin de gestation chez des mères bien nourries induit une augmentation de la néoglucogenèse avec

une diminution de la sensibilité à l'insuline des tissus musculaires et adipeux. Ceci induit une augmentation insuline-indépendante de la capture du glucose par le fœtus qui grandit rapidement, et qui diminue les niveaux de glucose sérique en fin de gestation (Speigler *et al.* 2014). Une augmentation de la lipogenèse chez la mère est induite par le faible niveau d'insuline circulant et est confirmée par une augmentation des  $\beta$ -hydroxybutyrates et acides gras non estérifiés chez les vaches saines (Speigler *et al.* 2014).

### *IGF*

Les IGF jouent un rôle fondamental dans le développement fœto-placentaire, à travers deux polypeptides mitogénétiques, IGF-I et IGF-II, qui stimulent la prolifération et la différenciation de nombreuses cellules (Joss-Moore *et al.* 2010). L'action et la biodisponibilité des IGF sont modulées par les IGFBP (IGF Binding Proteins). Beaucoup de composants de l'axe des IGF ont été retrouvés dans le placenta ovin (McMullen *et al.* 2005). Les IGF sont d'autant plus importants pour une croissance fœtale normale que l'axe somatotrope *via* notamment la GH est immature chez le fœtus (Wu *et al.* 2011). De plus, l'IGF-I maternel influence le transfert transplacentaire de glucose et d'acides aminés (Osgerby *et al.* 2002).

### *Acides aminés*

Les acides aminés jouent un rôle crucial dans le développement du fœtus : en plus de servir d'éléments de base pour la synthèse protéique, ils jouent un rôle antioxydant, régulent la sécrétion d'hormones, et participent aux signaux cellulaires (Kwon *et al.* 2004). De plus, ce sont des précurseurs essentiels pour la synthèse de substances non protéiques ayant un rôle biologique important, dont les oxydes nitriques, les polyamines, les neurotransmetteurs, les sucres aminés, les bases azotées purique et pyrimidique, la créatinine, la carnitine, les porphyrines, la mélatonine, la mélanine et les sphingolipides (Kwon *et al.* 2004). Par exemple, l'oxyde nitrique, produit du catabolisme de l'arginine, joue un rôle crucial dans la régulation de l'angiogenèse placentaire et dans les échanges sanguins fœto-placentaires ; les polyamines régulent l'expression des gènes, les signaux de transduction, la fonction des canaux ioniques et la synthèse d'ADN et de protéines (Kwon *et al.* 2004).

Ainsi, le placenta est une interface entre la mère et le fœtus qui joue un rôle dans le transfert des nutriments grâce à sa vascularisation. En plus d'être une surface d'échange, le placenta possède une activité endocrinienne propre et intervient dans la régulation du développement fœtal, sous l'influence de nombreux effecteurs, et notamment du profil métabolique de la mère.

## ii. LES MODIFICATIONS METABOLIQUES ET HORMONALES DE LA MERE EN RELATION AVEC UNE PERTURBATION DE LA CROISSANCE FŒTALE

Lors de manipulations nutritionnelles, on observe quasi systématiquement des effets sur le poids de la mère, avec soit lors d'excès en énergie ou d'excès global une prise de poids et un amaigrissement lors de restriction énergétique ou globale. Ces variations peuvent être plus ou moins importantes, et sont accompagnées de variations métaboliques et hormonales, qui peuvent avoir des conséquences sur le fœtus en développement.

### Glucose

Comme on l'a vu ci-dessus, l'approvisionnement en glucose du fœtus dépend du glucose maternel. Une restriction globale ou en énergie chez des brebis induit une baisse du glucose plasmatique maternel et fœtal qui s'accompagne d'une diminution du poids et de la taille du fœtus (Lekatz *et al.* 2011 : 60% T, j50-90 ou 91-132 ; Vonnahme *et al.* 2003 : 50% T, j28-78 ; Quigley *et al.* 2008 : 60% EM, j-89-133 ; Ma *et al.* 2011 : 50% T, j28-78). Ainsi dans ces cas-là, le manque de glucose peut suffire à expliquer le ralentissement de la croissance fœtale. Osgerby *et al.* (2002 ; Ov ; 70%T, j22-135) montrent que cette diminution de la concentration en glucose a lieu chez les fœtus et aussi dans l'amnios et l'allantoïde.

Cependant la réciproque n'est pas vérifiée. On peut observer une augmentation du glucose plasmatique à la fois maternel et fœtal sans effet sur le poids du fœtus chez des brebis, soumise soit à une restriction alimentaire globale dans la période périconceptionnelle (Oliver *et al.* 2005 ; -15% PV ; j-61-30) soit à une suralimentation énergétique en fin de gestation (Mühlhäusler *et al.* 2002 ; 155% EM, j115-140).

Une baisse du glucose maternel est obtenue par une restriction en énergie, mais une restriction protéique induit les mêmes résultats (He *et al.* 2015 : Cp ; 60% PB ; j90-terme). En effet chez les ruminants, le glucose est majoritairement obtenu par néoglucogenèse hépatique, donc un déficit en acides aminés glucoformateurs ou en acide propionique, induit par une restriction alimentaire, conduit à une hypoglycémie.

Un ralentissement de la croissance fœtale peut avoir lieu lors d'hypoglycémie maternelle et fœtale en l'absence de modification du développement placentaire (Lekatz *et al.* 2011 : Ov ; 60% T, j50-90 ou 91-132) suggérant dans ce cas que le seul défaut d'approvisionnement en glucose peut expliquer l'atteinte de la croissance du fœtus. Mais une diminution du poids du placenta a lieu dans certains cas (Osgerby *et al.* 2002 (Ov ; 70% T ; j22-135) et Ma *et al.* 2011 (Ov ; 50% T ; j28-78)).

De plus, on peut observer une diminution du glucose maternel sans atteinte du glucose fœtal, ni du poids du fœtus, suggérant des mécanismes compensatoires (McMullen *et al.*

2005 : Ov ; 2% EM ; j85-90). Ainsi, le glucose, même si c'est un facteur qui intervient pendant la gestation pour expliquer une altération de la croissance, n'agit pas seul.

### Insuline

L'insuline fœtale suit en général la même évolution que l'insuline maternelle (diminution : He *et al.* 2015, Ma *et al.* 2011 ; augmentation : Mülhäusler *et al.* 2002) mais dans certains cas, l'insuline fœtale n'est pas impactée par une suralimentation énergétique même si le glucose maternel et fœtal est plus élevé.

### IGF-I

Une diminution des concentrations plasmatiques IGF-I chez le fœtus a lieu (Quigley *et al.* 2008 (Ov ; 60% EM ; j89-133) ; Oliver *et al.* 2005 (Ov ; -15% PV, j-61-30)) et peut s'accompagner d'une diminution du poids du fœtus (Quigley *et al.* 2008) ou non (Oliver *et al.* 2005).

Perry *et al.* (2002) et Sullivan *et al.* (2009b) montrent qu'une augmentation des protéines distribuées chez des vaches au premier ou au deuxième trimestre de gestation s'accompagne d'une augmentation des IGF-I et II maternels. Ainsi, ils posent les bases de l'hypothèse selon laquelle les effets sur la croissance fœtale lors de modifications de la teneur en protéines de la pâture est médiée par les IGF. Le rôle des IGF-II dans la perturbation de la croissance fœtale est cependant discuté : Quigley *et al.* (2008) montrent une diminution des IGF-I sans atteinte des IGF-II (restriction de 50% en énergie chez des brebis sur toute la gestation).

Une diminution des IGF-I peut avoir lieu chez la mère sans atteinte du niveau plasmatique chez le fœtus et de la croissance du fœtus (McMullen *et al.* 2005 : Ov ; 2% EM ; j85-90).

Les apports alimentaires en sélénium étant importants pour la bioactivité de l'IGF-I, une supplémentation en sélénium chez des chèvres pendant toute la durée de la gestation entraîne un poids du fœtus plus important à 110 jours accompagné d'une surexpression de l'IGF-I et de l'IGF-IR chez les fœtus (Wu *et al.* 2011).

Ainsi la relation entre les IGF maternels et fœtaux lors de perturbation de la croissance fœtale n'est pas clairement établie.

## Acides aminés

Les concentrations en acides aminés sont aussi altérées par les manipulations nutritionnelles. Elles peuvent être diminuées dans le cas de restriction en énergie (He *et al.* 2015 : Cp ; 60% EM ; j90-terme) ou une augmentation de leur concentration dans la circulation maternelle est possible comme lors de restriction en protéines (He *et al.* 2015 : Cp ; 60% PB ; j90-terme) ou de restriction globale de 15% sur toute la gestation (Oliver *et al.* 2005), sans que cela ne s'accompagne de modifications du poids du fœtus.

Une diminution de la croissance fœtale a lieu lorsque les concentrations maternelle et fœtale en acides aminés sont diminuées suite à une restriction globale de l'ordre de 50 à 60% en milieu de gestation chez les ovins (Kwon *et al.* 2004 ; Lekatz *et al.* 2011). Pour Kwon *et al.* (2004), les acides aminés et les polyamines étaient sévèrement diminués dans le plasma fœtal et maternel, mais aussi l'amnios et l'allantoïde. Une réalimentation en deuxième partie de gestation a permis d'augmenter toutes ces concentrations et a entraîné une croissance compensatrice du fœtus.

L'atteinte des concentrations totale en acides aminés touche différemment les acides aminés pris individuellement, avec une atteinte en particulier de la sérine, des acides aminés de la famille de l'arginine et des acides aminés ramifiés (Kwon *et al.* 2004). C'est d'autant plus important que ce sont des acides aminés impliqués dans la fonction hépatique et la synthèse du glutathion (GSH) (Lekatz *et al.* 2011).

Dunlap *et al.* ont montré en 2014 que lors de restriction globale de 50% chez des brebis à partir de j35, un remodelage des transporteurs des acides aminés avait lieu à la surface des placentomes.

Pour He *et al.* (2015), la concentration plasmatique en acides aminés totaux à j125 chez des chèvres restreintes de 40% en énergie ou en protéines de j90 à j125 est diminuée lors de restriction énergétique et augmentée lors de restriction protéique. Les variations constatées en terme d'acides aminés sont dues aux acides aminés non essentiels et non pas aux acides aminés essentiels, dont les concentrations sont identiques à celles des chèvres bien nourries. Ceci est probablement dû à la synthèse d'acides aminés par la flore microbienne ruminale.

Sans être certains des mécanismes, mais étant donné les très importants rôles biologiques des molécules synthétisées chez le fœtus grâce aux protéines, tant fonctionnels que constitutifs, on peut raisonnablement penser que les modifications des acides aminés lors de manipulations nutritionnelles sont à l'origine de modification de la croissance du fœtus.

### Acides gras non estérifiés et $\beta$ -hydroxybutyrate : marqueurs de bilan énergétique négatif

Lors de restrictions alimentaires (globale, énergétique ou protéique), les AGNE (acides gras non estérifiés) et le  $\beta$ -hydroxybutyrate sont augmentés chez la mère, témoignant d'un bilan énergétique négatif qui s'accompagne chez le fœtus d'une diminution du poids, témoin d'un défaut de croissance (Gao *et al.* 2012 : Bv ; 90% EM, j261-282 - Tygesen *et al.* 2008b : Ov ; 50% EM ; j105-147 - He *et al.* 2015 : Cp, 60% EM ou PB ; j90-terme - Lekatz *et al.* 2011 : Ov ; 60% T ; j50-90 ou 91-132).

Les AGNE augmentés témoignent d'une lipolyse importante du tissu adipeux pour répondre aux besoins énergétiques. Dans ce cas-là, l'insuline est diminuée et donc on a une diminution de l'utilisation du glucose pour la glycogénogenèse et la lipogenèse (He *et al.* 2015). Lors de restriction de la mère, une adaptation du métabolisme a lieu dans le sens d'une augmentation de l'oxydation des lipides et d'épargne du glucose pour soutenir la croissance fœtale, au détriment de la mère (Tygesen *et al.* 2008b).

### **iii. LES MODIFICATIONS DE LA VASCULARISATION UTERINE ET PLACENTAIRE**

#### Vascularisation utérine

Une restriction en protéines en périconception et pendant le premier trimestre chez des génisses entraîne une diminution du flux sanguin utérin. Cette circulation peut être augmentée en début de gestation, à la condition que le fœtus soit un mâle (Hernandez-Medrano *et al.* 2015). Cela fait intervenir des phénomènes de modification de la croissance des vaisseaux sanguins existant et d'angiogénie au niveau de l'utérus.

Sous-alimenter de façon globale des brebis (-15% PV) dans la période périconceptionnelle produit une augmentation de 13% du flux sanguin utérin en fin de gestation, par rapport à des brebis bien nourries, et sans qu'il n'y ait de différence en terme de poids du placenta, du fœtus et de l'utérus (Rumball *et al.* 2008a). Cette augmentation de la circulation utérine pourrait donc intervenir comme un mécanisme permettant une délivrance normale à subnormale de nutriments au fœtus en fin de gestation.

Une restriction alimentaire globale de 40% en début-mi-gestation chez des vaches allaitantes n'altère pas le flux sanguin utérin total et ce quel que soit le moment de la gestation. Une fois la restriction terminée et les vaches nourries de façon à couvrir leurs besoins, on peut noter une augmentation du flux sanguin, uniquement dans la corne dans laquelle la majorité du conceptus se trouvait (Camacho *et al.* 2014).

## Vascularisation placentaire fœtale ie cotylédonaire

Lors d'une sous-alimentation globale de 50% chez des vaches entre 30 et 125 jours de gestation, on observe une augmentation de la vascularisation des cotylédons à j125, qui n'est plus présente à j250. Cela suggère que le conceptus réagit à la sous-nutrition tôt dans la gestation en stimulant l'angiogenèse dans les cotylédons et de façon transitoire. Cela permet de maintenir le poids du fœtus comme si les besoins de la mère étaient couverts. Une augmentation de la vascularisation des cotylédons a également lieu chez des génisses lorsque qu'elles ont été exposées à un changement de composition de leur ration en protéines entre le premier et le deuxième trimestre (passage d'un régime sur-protéiné à un régime carencé en protéines et inversement). Si la teneur en protéines du régime est constante, qu'elle soit élevée ou faible, cette stimulation de la vascularisation n'a pas lieu (Perry *et al.* 1999).

Cette augmentation de la vascularisation est secondaire à une activation des voies de régulation ERK1/2 (extracellular signal regulated kinase) et Akt (sérine/thréonine protéine kinase), qui stimulent l'angiogenèse, uniquement dans les cotylédons (Zhu *et al.* 2007b).

La vascularisation des caroncules peut également être augmentée lors de restriction globale de 50% chez des brebis en milieu de gestation, mais uniquement chez les jumeaux (Vonnahme *et al.* 2003). Zhu *et al.* (2007a) démontrent une absence d'effet sur les caroncules chez des vaches restreintes de façon globale entre j30 et j125.

Le VEGF intervient également dans la stimulation de la vascularisation des cotylédons et des caroncules suite à une restriction alimentaire (Funston *et al.* 2010b).

## **iv. LES ALTERATIONS MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DU PLACENTA**

### Diminution de la masse totale du placenta

Des restrictions alimentaires globales en début ou milieu de gestation chez des ovins ont pour conséquences un placenta plus léger que chez des brebis bien nourries. (Osgerby *et al.* 2002 ; Osgerby *et al.* 2004 ; McMullen *et al.* 2005 ; Ma *et al.* 2011 ; Sen *et al.* 2013). Cette diminution du fœtus a tendance à s'accompagner d'un poids du fœtus ou de naissance plus faible (Osgerby *et al.* 2002 ; Osgerby *et al.* 2004 ; Sen *et al.* 2013).

Différentes situations peuvent conduire à une augmentation du poids du placenta :

- une restriction de 50% en énergie chez des brebis de j28 à j78 (Whorwood *et al.* 2001),
- une supplémentation en sélénium tout le long de la gestation chez des chèvres (Wu *et al.* 2011),

- une restriction globale de j30 à 96 chez des brebis (McCrabb *et al.* 1991),
- et une supplémentation en protéines pendant les premier et deuxième trimestres chez des génisses (Sullivan *et al.* 2009c).

Cette augmentation tend à s'accompagner d'une augmentation du poids du fœtus (McCrabb *et al.* 1991 ; Sullivan *et al.* 2009c ; Wu *et al.* 2011)

Dans le cas de manipulations nutritionnelles de la mère pendant la gestation chez des ovins, si le poids du fœtus n'est pas modifié, le poids du placenta peut être augmenté (Whorwood *et al.* 2001 : Welsh mountain, multipares, j28-77, 50% EM) ou diminué (McMullen *et al.* 2005 : Welsh mountain, multipares, j85-90, 2% EM) chez les ovins. Cette différence peut s'expliquer par la différence de période et d'intensité de la restriction énergétique.

Chez les bovins, la corrélation entre le poids du placenta et le poids du fœtus, qui existe lorsque la mère est nourrie de façon à couvrir ses besoins, se retrouve lors de manipulations nutritionnelles (Sullivan *et al.* 2009c : 240% T en T1 et/ou T2). Une telle tendance vers une évolution dans le même sens du poids du placenta et du fœtus est observée (Mossa *et al.* 2013 : 60% EM, j-11-110).

La corrélation entre le poids du placenta et le poids du fœtus a été prouvée chez les ovins par Whorwood *et al.* (2001 : 50% EM ; j28-77) et Quigley *et al.* (2008 : 60% EM ; j-89-133) et la tendance est retrouvée par McCrabb *et al.* (1991 : restriction globale ; j30-96) ; Osgerby *et al.* (2002 : 70% EM ; j22-terme) ; Martin *et al.* (2012 : -100g PV/jour de j21 à j50) ; Sen *et al.* (2013 : 50% T : j30-80).

L'effet sur le poids du placenta intervient souvent, mais n'est pas forcément biologiquement significatif, car on peut avoir une modification des placentomes et de leur efficacité sans atteinte du poids du placenta (Fahey *et al.* 2005b) ou une atteinte des placentomes et donc de la surface d'échange sans effet sur le poids placenta.

#### Effets des manipulations nutritionnelles pendant la gestation sur la fonction placentaire

Un régime pauvre en protéines (-50%) pendant le premier et le deuxième trimestre chez des vaches augmente les concentrations maternelles plasmatiques en bPAG, oestradiol et bPL à différents stade de gestation. Une augmentation de la fonction placentaire pendant le trimestre 3, suite à une restriction plus tôt dans la gestation, est associée à un poids de naissance plus élevé (Sullivan *et al.* 2009a). Une sous-alimentation globale pendant la périconception chez des brebis augmente les concentrations de bPL à différents stades de gestation. C'est associé à des agneaux de poids identiques, mais de circonférences abdominales et thoraciques plus faibles, par rapport aux agneaux nés de mères bien nourries (Oliver *et al.* 2005 ; -15% PV).

Une restriction globale de 50% de j28 à j78 chez des brebis entraîne une diminution du poids du fœtus et du placenta. Une surexpression de certaines molécules impliquées dans le transfert transplacentaire de nutriments (GLUT1 ; AMPK, qui stimule l'activité de GLUT1 et FATP4 (fatty acid transporter-4) dont le rôle est de transporter les acides gras à travers le placenta) accompagne cette atteinte de la croissance fœtale. Cela semble contribuer à la croissance compensatrice qu'on observe après l'arrêt de la restriction (Ma *et al.* 2011).

### Effets des manipulations nutritionnelles pendant la gestation sur les placentomes

Dans un certain nombre de cas, les caractères placentaires ne sont pas touchés par une manipulation nutritionnelle au cours de la gestation (Perry *et al.* 1999 ; Vonnahme *et al.* 2003 ; Osgerby *et al.* 2004 ; Fahey *et al.* 2005b ; Vonnahme *et al.* 2006 ; Cleal *et al.* 2007b ; Quigley *et al.* 2008 ; Martin *et al.* 2012).

Le poids total des placentomes, du conceptus et des membranes placentaires n'est pas influencé par les manipulations nutritionnelles (Vonnahme *et al.* 2003 ; Cleal *et al.* 2007b ; Quigley *et al.* 2008 ; Martin *et al.* 2012).

Le nombre de placentomes (Fahey *et al.* 2005b ; Sullivan *et al.* 2009c), l'efficacité placentaire (rapport poids du fœtus : poids des placentomes ; Zhu *et al.* 2007a) et le poids des cotylédons (Perry *et al.* 1999) peuvent être augmentés par une restriction globale ou une sur ou sous-alimentation protéique en début et/ou milieu de gestation chez les bovins et les ovins. Cela contribue à une augmentation de la surface d'échange fœto-maternelle.

La surface totale des placentomes (Long *et al.* 2009a), le poids des cotylédons (Zhu *et al.* 2007a ; Long *et al.* 2009a ; Sen *et al.* 2013), le poids des caroncules (Zhu *et al.* 2007a) ainsi que le poids total du placenta (Zhu *et al.* 2007a ; Sullivan 2009c ; Sen *et al.* 2013) sont souvent diminués et s'accompagnent en général d'un poids du fœtus diminué lors de restriction globale ou une sur ou sous-alimentation protéique en début et/ou milieu de gestation chez les bovins et les ovins .

Comme on l'a vu précédemment (Perry *et al.* 1999), une sous-alimentation de 50% chez des vaches dans la première moitié de gestation impacte de façon transitoire la vascularisation des cotylédons. Le dernier jour de la restriction, on observe une diminution du poids des caroncules et des cotylédons, et une augmentation de l'efficacité placentaire. Après 4 mois de réalimentation, l'effet sur les caroncules disparaît mais le poids des cotylédons et par extension des placentomes est toujours affecté.

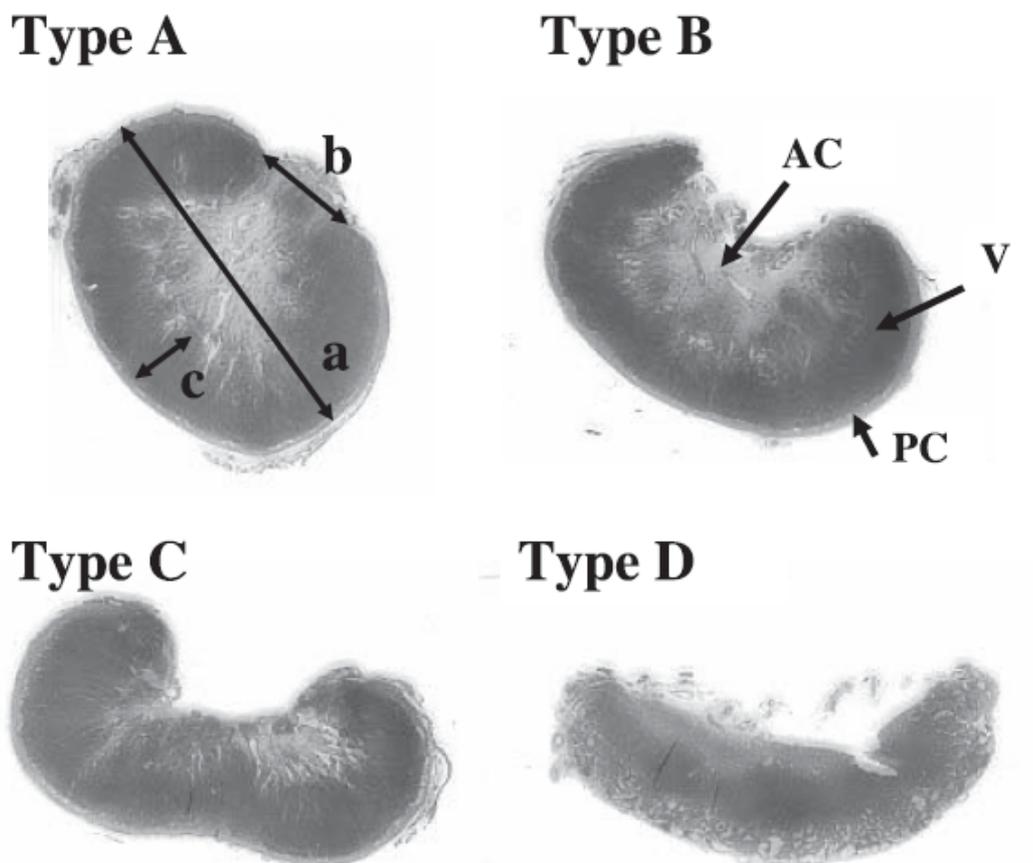
## La conversion des placentomes

Chez les ovins, même si la majorité de la croissance placentaire est terminée à la mi-gestation, les placentomes peuvent subir des transformations morphologiques et fonctionnelles pour répondre à l'augmentation de la demande en nutriments du fœtus en deuxième moitié de gestation (Vonnahme *et al.* 2006).

Il existe quatre types de placentomes, illustrés dans la figure n°1, qui se différencient par le rapport entre les tissus fœtaux et maternels (classification selon Vatnick *et al.* 1991):

- Type A : arrondi ou concave, avec le cotylédon sur le dessus de la caroncule,
- Type B : cotylédon surélevé qui fait protrusion dans la caroncule, de forme arrondie,
- Type C : placentome plutôt plat avec le cotylédon qui recouvre la caroncule,
- Type D : placentome plat avec le cotylédon qui recouvre la totalité de la caroncule.

Figure 1: Les différents types de placenta chez les ovins, d'après Osgerby *et al.* 2004.



Physiologiquement, lorsque les besoins sont couverts chez une brebis gestante, c'est le type A qui prédomine. Lors de restrictions alimentaires globale ou en énergie, modérées à sévères, et plus ou moins longues, la représentation des différents types de placentomes est modifiée. On observe une conversion des placentomes vers les types éversés, c'est-à-dire C ou D (voire B) (Steyn *et al.* 2001 ; Osgerby *et al.* 2004 ; McMullen *et al.* 2005 ; Vonnahme *et al.* 2006 ; Quigley *et al.* 2008).

Il semblerait qu'il existe un effet de la taille de la portée, avec la présence de cette conversion uniquement chez les jumeaux lors de restriction alimentaire de la mère (Quigley *et al.* 2008).

C'est un phénomène qui a l'air assez sensible, car une sous-nutrition très aiguë sur seulement 5 jours en milieu de gestation suffit à déclencher la conversion (McMullen *et al.* 2005).

Vonnahme *et al.* (2006) ont étudié l'effet d'une restriction alimentaire globale de 50% sur des brebis de même race et âge, mais élevées dans des systèmes différents. Le premier groupe est composé de brebis adaptées à la vie nomade et donc à une alimentation limitée tout au long de l'année. Le deuxième est composé de brebis sédentaires toujours nourries en satisfaisant leurs besoins. La restriction en début et mi-gestation entraîne la conversion des placentomes chez les brebis nomades sans atteinte du poids du fœtus, alors que les brebis sédentaires présentent toujours très majoritairement des placentomes de type A et un fœtus plus léger. On voit donc que la conversion est une stratégie d'adaptation pour soutenir la croissance fœtale en conditions alimentaires défavorables. Cependant, on peut se demander pourquoi elle n'opère pas chez les sédentaires, mais existe dans les autres expérimentations, qui elles aussi utilisent des sédentaires. Avant 2006, on pensait que la conversion des placentomes avait lieu uniquement en fin de gestation (aux alentours de j135), mais ici cet effet existe dès j78. On peut alors faire l'hypothèse que les brebis nomades, habituées à souffrir de façon chronique du manque de nutriments, déclenchent plus tôt la conversion que les sédentaires.

Ces changements morphologiques seraient dus à une augmentation de la vascularisation cotylédonaire. Cette conversion s'accompagne donc d'une augmentation de la surface d'échange et donc possiblement de la délivrance de nutriment. Cela contribue donc, en cas de sous-nutrition de la mère pendant la gestation à augmenter l'efficacité des échanges fœto-maternels de nutriments et donc cela pourrait soutenir la croissance du fœtus (Zhu *et al.* 2007a). Les mécanismes en jeu lors de cette conversion restent inconnus.

La conversion des placentomes n'existerait que chez les ovins. Les placentomes bovins ne montrent pas de changements morphologiques majeurs mais une augmentation en taille et en vascularisation (Zhu *et al.* 2007a).

Lors de manipulations nutritionnelles de la mère pendant la gestation, de nombreux facteurs intervenant dans la bonne croissance fœtale sont donc impactés, ce qui explique les variations de croissance observées. Il existe de nombreux mécanismes qui concourent à des adaptations de la mère, du placenta et du fœtus pour permettre sa survie aux dépens de sa croissance. Les modifications observées, par exemple en termes d'IGF, permettent de comprendre que ces phénomènes peuvent avoir des conséquences à long terme, notamment sur les fonctions organiques.

Il existe aussi un certain nombre de mécanismes compensatoires pour essayer de maintenir un approvisionnement normal du fœtus en nutriments et donc une croissance fœtale normale. Il semblerait que ces mécanismes soient efficaces en début et milieu de gestation, mais lorsque les besoins du fœtus augmentent en fin de gestation, les effets d'une nutrition non-optimale de la mère apparaissent (Quigley *et al.* 2008).

Suite à des manipulations nutritionnelles de la mère pendant la gestation, de nombreuses modifications tant chez la mère que chez le fœtus tendent à maintenir la croissance du fœtus. On a d'une part des mécanismes qui concourent à la mise en place d'une surface d'échange maximale pour les nutriments et d'autres part, des modifications ont lieu chez le fœtus lui-même. On peut citer des adaptations du métabolisme énergétique *via* l'axe glucose-insuline et de l'axe des IGF. Les profils en acides aminés et en protéines biologiquement actives sont modifiés chez le fœtus. De plus, le transport des acides gras du sang vers les adipocytes est favorisé, ce qui peut favoriser le stockage de ceux-ci dans les adipocytes et augmenter l'adiposité corporelle. De nombreux articles, comme nous le verrons par la suite, montrent que ces modifications observées chez le fœtus persistent après la naissance et ce jusqu'à l'âge adulte. Les adaptations qui ont eu lieu pour maintenir la croissance fœtale entraînent donc bel et bien une programmation fœtale.

Lors d'altération de la nutrition de la mère et du fœtus pendant la gestation, le poids de naissance peut varier, principalement à cause d'une modification de la composition corporelle et non d'une atteinte de la taille. Les variations du poids de naissance sont majoritairement dues à des modifications de l'alimentation en fin de gestation, sans que la nature de la manipulation nutritionnelle ne conditionne cet effet de façon significative. Suralimenter les mères pendant toute la gestation ou en fin de gestation n'induit pas un poids de naissance plus important et peut même diminuer le poids de naissance. Une supplémentation en minéraux et oligoéléments n'a pas d'effet sur le poids de naissance.

Il n'existe pas de relation entre une modification du poids de naissance à cause de l'alimentation de la mère et la durée de gestation. Une suralimentation globale sur l'ensemble de la gestation diminue sa durée. Il semblerait qu'une altération de la

fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien soit à l'origine de cette variation de la durée de gestation sans atteinte significative du poids de naissance et qu'elle induise des effets à long terme sur la fonction surrénalienne traduisant une programmation fœtale.

Les différentes altérations de la nutrition du fœtus n'ont pas d'effets significatifs et spécifiques sur sa croissance. Cela montre que de nombreux mécanismes sont impliqués et sont non spécifiques du type de restriction alimentaire. Il existe une croissance compensatrice en fin de gestation qui peut avoir lieu majoritairement après la fin de la restriction, voire même pendant que la restriction est en cours. Cette croissance peut aussi être régulatrice, c'est-à-dire qu'un poids du fœtus augmenté pendant la gestation va être régulé pour avoir un poids de naissance normal, grâce à un ralentissement de la croissance.

Les mécanismes non spécifiques mis en jeu lors d'altérations de la croissance fœtale reposent sur des adaptations métaboliques et endocriniennes de la mère et du fœtus, sans que les modifications fœtales et maternelles soient forcément corrélées. Des modifications du placenta ont très souvent lieu et tendent à augmenter la surface d'échange et l'efficacité du transport placentaire.

De nombreuses altérations métaboliques, endocriniennes ou vasculaires peuvent survenir chez le conceptus lors de restriction alimentaires, alors que le fœtus ou le nouveau-né présente un poids non altéré. Il apparaît donc que les conséquences à long terme peuvent être importantes même en l'absence de signes macroscopiques à la naissance et donc qu'une programmation fœtale peut avoir lieu sans modification phénotypique à la naissance.

Le poids à la naissance est un mauvais indicateur de la répartition entre organes et dans le temps de la croissance fœtale, compte tenu de la croissance compensatrice et il ne permet pas de prédire les performances futures de croissance, ni les altérations de la santé des animaux.

## **2- LA PROGRAMMATION FŒTALE DE LA CROISSANCE POST-NATALE**

Nous allons à présent nous intéresser à la programmation fœtale de la croissance post-natale, en termes de poids vif, puisque dans de nombreux articles nous ne disposons que de cette donnée, et de GMQ. Les modifications observées après des manipulations nutritionnelles de la mère sont uniquement le fruit de programmation fœtale. En effet, dans la majorité des essais, les descendants ne sont pas allaités par leur mère pour gommer un

possible effet d'une modification de la production laitière de la mère. Et s'ils sont allaités, il n'y a dans la très grande majorité des cas pas d'atteinte de la qualité et de la quantité du lait (*cf infra*).

## a- DONNEES CHIFFREES DE LA LITTERATURE

### i. POIDS VIF

Dans ce paragraphe sont analysées uniquement les données en termes de poids vif (PV). Dans un grand nombre de cas, les manipulations nutritionnelles de la mère n'ont pas de conséquences sur le poids vif du descendant (*cf* tableau n°10). Toutefois, des effets sont visibles dans certaines situations, que nous détaillerons par la suite. Il est intéressant de noter que l'alimentation de la mère pendant la gestation a des effets à court, moyen et long terme sur la croissance du descendant avec des effets qui sont visibles jusqu'à 2 ans.

Une restriction énergétique en milieu ou fin de gestation entraîne une diminution du poids des descendants de mères restreintes par rapport à ceux nés de mère nourries de façon adéquate dans le premier mois et jusqu'au sevrage, de l'ordre de 6% chez des ovins et des caprins (Laporte-Broux *et al.* 2012 ; Peine *et al.* 2013 ; McGovern *et al.* 2015).

Une augmentation des apports en protéines pendant le deuxième ou le troisième trimestre de gestation chez des vaches a pour conséquences des descendants plus lourds que des veaux nés de mères sont supplémentées, en moyenne de 3% et ce jusqu'à 2 ans (Martin *et al.* 2006 ; Underwood *et al.* 2010).

Une restriction alimentaire globale des brebis a des effets différents selon la période durant laquelle elle s'opère. Une restriction en périconception ou début de gestation entraîne un poids vif des descendants plus élevé, en moyenne de 13% mais pour des valeurs limites de 9 à 22% (Zhu *et al.* 2006 ; Ford *et al.* 2007 ; Cleal *et al.* 2007a ; Todd *et al.* 2009). Si la restriction a lieu en fin de gestation ou pendant toute la gestation, on observe une diminution du poids des descendants, en moyenne de 8% (4-10) par rapports à des descendants nés de mères bien nourries (Kelly *et al.* 2006 ; Daniel *et al.* 2007 ; Hoffman *et al.* 2014 ; Sen *et al.* 2015).

Ces modifications doivent aussi être envisagées de façon dynamique. Lors d'une augmentation du poids, on peut observer deux effets différents. Ford *et al.* (2007) montrent un effet plus marqué en début de vie (+22% à 4 mois et +9% à 9 mois) alors que Martin *et al.* (2006) démontrent l'inverse (+2.4% au sevrage, +3.5 % à 7 mois et +3.8% à la mise à la reproduction des femelles). Cela peut être expliqué par la différence de restriction, l'une en excès de protéines et l'autre en restriction globale, qui a pu programmer différemment la croissance.

**Tableau 10a : Modifications du poids vif pendant différentes périodes de la vie chez des descendants nés de mères ayant subi une manipulation nutritionnelle pendant la gestation. Abattage des mâles : ovins : 5-6 mois ; bovins : 15 mois. (Bv : bovins ; Cp : caprins ; Ov : ovins ; PB : protéines brutes ; EM : énergie métabolisable ; T : besoins totaux ; x% : pourcentage de couverture des besoins ; CM : régime carencé en donneurs de méthyle ; péri : périconception ; T1 2 ou 3 : trimestre 1 2 ou 3 ; ↗ ou ↘ nev PB ou T : supplémentation ou restriction en protéines ou globale non quantifiée de façon précise).**

Période	Augmentation du poids vif	Pas de modification du poids vif	Diminution du poids vif
<b>[0-1 mois]</b>	-	Rae <i>et al.</i> 2002c (Ov, 50% EM, j0-95) ; Freetly <i>et al.</i> 2005 (Bv, ↗ ou ↘nev T en T2 ou T3) ; Kotsampasi <i>et al.</i> 2009a (Ov, 50% T, j0-30 ou j31-100); Long <i>et al.</i> 2009c (Ov, 150% T, j-60-terme) ; Sébert <i>et al.</i> 2009 (Ov, 50% EM, j30-80); Long <i>et al.</i> 2010b (Ov, 150% EM, j-60-terme); Neville <i>et al.</i> 2010b (Ov, 60 ou 140% T, j50-terme); Laporte-Broux <i>et al.</i> 2011 (Cp, 70% EM, j90-terme); He <i>et al.</i> 2013 (Cp, 60% PB ou EM, j90-terme); Mossa <i>et al.</i> 2013 (Bv, 60% EM, j-11-110); Ojha <i>et al.</i> 2013 (Ov, 60% EM, j110-terme); Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv, 75 ou 125% PB, T2 et/ou T3) ; Abecia <i>et al.</i> 2015 (Ov, 50% T, péri); Jacometo <i>et al.</i> 2015 (Bv, supplémentation Zn, Mn, Cu, Co, j252-terme) ; Nudda <i>et al.</i> 2015 (Ov, graines de lin, j105-terme)	Laporte-Broux <i>et al.</i> 2012 (Cp, 70% EM, j90-terme); Peine <i>et al.</i> 2013 (Ov, 60% T, j54-terme); Hoffmann <i>et al.</i> 2014 (Ov, 60% T, j116-terme)
<b>Sevrage</b>	Martin <i>et al.</i> 2006 (Bv, ↗ nev PB, T3) ; Cleal <i>et al.</i> 2007a (Ov, 50% T, j0-31); Ford <i>et al.</i> 2007 (Ov, 50% T, j28-78)	Freetly <i>et al.</i> 2005 (Bv, ↗ ou ↘nev T en T2 ou T3) ; Chadio <i>et al.</i> 2007 (Ov, 50% T, j0-30 ou j31-100) ; Kotsampasi <i>et al.</i> 2009a (Ov, 50% T, j0-30 ou j31-100); Long <i>et al.</i> 2009c (Ov, 150% T, j-60-terme) ; Sébert <i>et al.</i> 2009 (Ov, 50% EM, j30-80) ; Todd <i>et al.</i> 2009 (Ov, -15% PV, péri); Long <i>et al.</i> 2010a et c (Ov, 150% EM, j-60-terme) ; Neville <i>et al.</i> 2010b (Ov, 60 ou 140% T, j50-terme) ; Rooke <i>et al.</i> 2010 (Ov, 75% EM, j1-90) ; Smith <i>et al.</i> 2010 (Ov, 70% T, péri); Underwood <i>et al.</i> 2010 (Bv, 200% PB, j120-180) ; Jaquierey <i>et al.</i> 2011 (Ov, -15% PV, péri); Mossa <i>et al.</i> 2013 (Bv, 60% EM, j-11-110); Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv, 75 ou 125% PB, T2 et/ou T3); Hoffmann <i>et al.</i> 2014 (Ov, 60% T, j116-terme); Meyer <i>et al.</i> 2014 (Bv, 70% EM, j45-185); Abecia <i>et al.</i> 2015 (Ov, 50% T, péri) ; McGovern <i>et al.</i> 2015 (Ov, 120% EM, j119-terme) ; Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov, 50% T, j30-80); Wilson <i>et al.</i> 2015 (Bv, ↗ nev PB, j222-terme) ; Wilson <i>et al.</i> 2016 (Bv, 130% PB, j213-terme)	Kelly <i>et al.</i> 2006 (Ov, -15% PV, j50-terme); Peine <i>et al.</i> 2013 (Ov, 60% T, j54-terme); McGovern <i>et al.</i> 2015 (Ov, 80% EM, j119-terme)
<b>Abattage des mâles</b>	Underwood <i>et al.</i> 2010 (Bv, 200% PB, j120-180)	Daniel <i>et al.</i> 2007 (Ov, 50% T, j30-70 ou j30-85); Han <i>et al.</i> 2008 (Bv, 70% T, j30-125); Long <i>et al.</i> 2010a (Ov, 150% EM, j-60-terme) ; Long <i>et al.</i> 2012a (Bv, 70% T, j45-185) ; Blair <i>et al.</i> 2013 (Bv, -1 pt de NEC, j84-182) ; Meyer <i>et al.</i> 2014 (Bv, 70% EM, j45-185); McGovern <i>et al.</i> 2015 (Ov, 80 ou 120% EM, j119-terme) ; Mohrhauser <i>et al.</i> 2015a et b (Bv, 80% EM, j109-207 ou j90-180) ; Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov, 175%, j30-80) ; Wilson <i>et al.</i> 2015 (Bv, ↗ nev PB, j222-terme) ; Wilson <i>et al.</i> 2016 (Bv, 130% PB, j213-terme)	Daniel <i>et al.</i> 2007 (Ov, 50% T, j30-70 ou 30-85) ; Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov, 50% T, j30-80)

**Tableau 10b : Modifications du poids vif pendant différentes périodes de la vie chez des descendants nés de mères ayant subi une manipulation nutritionnelle pendant la gestation. Abattage des mâles : ovins : 5-6 mois ; bovins : 15 mois. (Bv : bovins ; Cp : caprins ; Ov : ovins ; PB : protéines brutes ; EM : énergie métabolisable ; T : besoins totaux ; x% : pourcentage de couverture des besoins ; CM : régime carencé en donneurs de méthyle ; péri : périconception ; T1 2 ou 3 : trimestre 1 2 ou 3 ; ↗ ou ↘ nev PB ou T : supplémentation ou restriction en protéines ou globale non quantifiée de façon précise).**

Période	Augmentation du poids vif	Pas de modification du poids vif	Diminution du poids vif
[5-6 mois]	-	Freetly <i>et al.</i> 2005 (Bv, ↗ ou ↘nev T en T2 ou T3); Kotsampasi <i>et al.</i> 2009a (Ov, 50% T, j0-30 ou j31-100); Long <i>et al.</i> 2009c (Ov, 150% T, j-60-terme); Long <i>et al.</i> 2010b (Ov, 150% EM, j-60-terme) ; Neville <i>et al.</i> 2010b (Ov, 60 ou 140% T, j50-terme); Huang <i>et al.</i> 2012 (Ov, 150% T, j-60-terme) ; Mossa <i>et al.</i> 2013 (Bv, 60% EM, j-11-110); Yunusova <i>et al.</i> 2013 (Ov, 60 ou 140% T, j50-terme) ; Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv, 75 ou 125% PB, T2 et/ou T3)	-
[8-10 mois]	Martin <i>et al.</i> 2006 (Bv, ↗ nev PB, T3); Zhu <i>et al.</i> 2006 (Ov, 50% T, j28-78); Ford <i>et al.</i> 2007 (Ov, 50% T, j28-78); Todd <i>et al.</i> 2009 (Ov, -15% PV, péri)	Freetly <i>et al.</i> 2005 (Bv, ↗ ou ↘nev T en T2 ou T3); Chadio <i>et al.</i> 2007 (Ov, 50% T, j0-30 ou j31-100) ; Kotsampasi <i>et al.</i> 2009a (Ov, 50% T, j0-30 ou j31-100); Long <i>et al.</i> 2009c (Ov, 150% T, j-60-terme); Long <i>et al.</i> 2010b (Ov, 150% EM, j-60-terme); Mossa <i>et al.</i> 2013 (Bv, 60% EM, j-11-110); Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv, 75 ou 125% PB, T2 et/ou T3)	-
1 an	Martin <i>et al.</i> 2006 (Bv, ↗ nev PB, T3)	Rae <i>et al.</i> 2002c (Ov, 50% EM, j31-50 ou 31-65 ou 65-110) ; Freetly <i>et al.</i> 2005 (Bv, ↗ ou ↘nev T en T2 ou T3); Gardner <i>et al.</i> 2005 (Ov, 50% EM, j0-30 ou 110-terme) ; Long <i>et al.</i> 2009c (Ov, 150% T, j-60-terme) ; Long <i>et al.</i> 2010b (Ov, 150% EM, j-60-terme) ; Mossa <i>et al.</i> 2013 (Bv, 60% EM, j-11-110); Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv, 75 ou 125% PB, T2 et/ou T3)	-
2 ans	Martin <i>et al.</i> 2006 (Bv, ↗ nev PB, T3); Sinclair <i>et al.</i> 2007 (Ov, CM, péri)	Khan <i>et al.</i> 2005 (Ov, 50% EM, j0-30); Mossa <i>et al.</i> 2013 (Bv, 60% EM, j-11-110); Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv, 75 ou 125% PB, T2 et/ou T3)	-
3 ans	-	Gopalakrishnan <i>et al.</i> 2004 (Ov, 50% EM, j0-95); Hyatt <i>et al.</i> 2007b (Ov, 50% ME, j0-95)	-

La croissance peut aussi être modifiée uniquement lors de certains stades. On peut avoir une absence d'atteinte du poids du sevrage avec des conséquences plus tard (Todd *et al.* 2009 : +5% à 10 mois ; Sen *et al.* 2015 : -10% à 5 mois) ou au contraire une atteinte uniquement du poids au sevrage (McGovern *et al.* 2015). L'effet sur la croissance peut aussi ne se manifester que tardivement pendant la période de finition des broutards (Underwood *et al.* 2010, cf paragraphe II2aii pour plus de détails).

Il semblerait qu'il existe un effet du sexe du fœtus sur la programmation de la croissance après une manipulation nutritionnelle de la mère : les mâles sont plus affectés que les femelles chez les ovins (Sinclair *et al.* 2007 ; Neville *et al.* 2010b). La taille de la portée conditionne aussi l'effet d'une perte de 15% du PV en périconception chez des brebis : les descendants uniques nés de mères restreintes ont un poids vif augmenté par rapport à ceux nés de mères bien nourries, alors que le poids des jumeaux n'est pas modifié par le traitement de la mère (Todd *et al.* 2009).

Lorsqu'à la suite d'une manipulation nutritionnelle de la mère le poids vif du descendant est augmenté à certaines périodes de la vie, le poids de naissance des descendants est toujours identique à celui de ceux nés de mères nourries de façon adéquate (Martin *et al.* 2006 ; Sinclair *et al.* 2007 ; Ford *et al.* 2007 ; Cleal *et al.* 2007a ; Cleal *et al.* 2007b ; Todd *et al.* 2009 ; Underwood *et al.* 2010).

On ne peut pas définir de relation entre une diminution du poids vif après une manipulation nutritionnelle de la mère et le poids de naissance : dans la moitié des cas, le poids de naissance n'est pas modifié par l'alimentation de la mère (Daniel *et al.* 2007 ; Hoffman *et al.* 2014 ; McGovern *et al.* 2015 ; Sen *et al.* 2015). Dans l'autre moitié des cas, le poids de naissance est diminué par rapport à celui des animaux nés de mères nourries de façon adéquate (Kelly *et al.* 2006 ; Neville *et al.* 2010b ; Laporte-Broux *et al.* 2012 ; Peine *et al.* 2013), sans qu'on ne puisse identifier de facteurs de variation.

## **ii. GAIN MOYEN QUOTIDIEN (GMQ)**

**Tableau 11a : Modifications du GMQ pendant différentes périodes de la vie chez des descendants nés de mères ayant subi une manipulation nutritionnelle pendant la gestation. Les GMQ sont pris sur différentes durées classées dans des grandes périodes. Finition des mâles avant abattage : ovins : 5-6 mois ; bovins : 15 mois (Bv : bovins ; Cp : caprins ; Ov : ovins ; PB : protéines brutes ; EM : énergie métabolisable ; T : besoins totaux ; x% : pourcentage de couverture des besoins ; hyperNa : hypernatrémie par restriction hydrique ; CM : régime carencé en donneurs de méthyle ; péri : périconception ; T1 2 ou 3 : trimestre 1 2 ou 3 ;  $\nearrow$ nev PB : supplémentation en protéines non quantifiée de façon précise).**

Période	Augmentation du GMQ	Pas de modification du GMQ	Diminution du GMQ
<b>[0-1 mois]</b>	Ross <i>et al.</i> 2005 (Ov, hyperNa, j110-150) ; Cleal <i>et al.</i> 2007a et b (Ov, 50% T, j0-31) ; Sinclair <i>et al.</i> 2007 (Ov, CM, péri) ; He <i>et al.</i> 2013 (Cp, 60% PB ou EM, j90-terme) ; Micke <i>et al.</i> 2015 (Bv, 240% PB, T1 et T2)	Gardner <i>et al.</i> 2005 (Ov, 50% EM, j0-30 ou j110-terme) ; Fahey <i>et al.</i> 2005b (Ov, 50% T, j30-70 ou j55-95 ou j85-115) ; Sébert <i>et al.</i> 2009 (Ov, 50% ME, j30-80) ; Long <i>et al.</i> 2010a (Bv, 55% T, j32-115) ; Neville <i>et al.</i> 2010b (Ov, 60 ou 140% T, j50-terme) ; Laporte-Broux <i>et al.</i> 2011 (Cp, 70% EM, j90-terme) ; Debus <i>et al.</i> 2012 (Ov, 50% T, péri) ; Laporte-Broux <i>et al.</i> 2012 (Cp, 70% EM, j90-terme) ; Peel <i>et al.</i> 2012 (Ov, 120% EM, j0-terme) ; Mossa <i>et al.</i> 2013 (Bv, 60% ME, j-11-110) ; Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv, 75 ou 125% T, T2 et/ou T3) ; Meyer <i>et al.</i> 2014 (Bv, 70% ME, j45-185) ; Van Emon <i>et al.</i> 2014 (Ov, 140% PB, j100-terme) ; Nudda <i>et al.</i> 2015 (Ov ; graine de lin ; j105-terme) ; Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov, 50 ou 175% T, j30-80) ; Wilson <i>et al.</i> 2015 (Bv, $\nearrow$ nev PB, j222-terme) ; Wilson <i>et al.</i> 2016 (Bv, 130% PB, j213-terme)	Lloyd <i>et al.</i> 2012 (Ov, 45% PB, j0-65 ou j66-terme) ; Peine <i>et al.</i> 2013 (Ov, 60% T, j54-terme) ; Khanal <i>et al.</i> 2014 (Ov, 50% T, j105-terme) ; McGovern <i>et al.</i> 2015 (Ov, 80% ME, j119-terme)
<b>Présevrage</b>	Cleal <i>et al.</i> 2007a et b (Ov, 50% T, j0-31) ; Sinclair <i>et al.</i> 2007 (Ov, CM, péri) ; He <i>et al.</i> 2013 (Cp, 60% PB ou EM, j90-terme) ; Micke <i>et al.</i> 2015 (Bv, 240% PB, T1 et T2)	Gardner <i>et al.</i> 2005 (Ov, 50% EM, j0-30 ou j110-terme) ; Sébert <i>et al.</i> 2009 (Ov, 50% ME, j30-80) ; Long <i>et al.</i> 2010a (Bv, 55% T, j32-115) ; Neville <i>et al.</i> 2010b (Ov, 60 ou 140% T, j50-terme) ; Underwood <i>et al.</i> 2010 (Bv, 200% PB, j120-180) ; Debus <i>et al.</i> 2012 (Ov, 50% T, péri) ; Laporte-Broux <i>et al.</i> 2012 (Cp, 70% EM, j90-terme) ; Peel <i>et al.</i> 2012 (Ov, 120% EM, j0-terme) ; Mossa <i>et al.</i> 2013 (Bv, 60% ME, j-11-110) ; Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv, 75 ou 125% T, T2 et/ou T3) ; Meyer <i>et al.</i> 2014 (Bv, 70% ME, j45-185) ; Van Emon <i>et al.</i> 2014 (Ov, 140% PB, j100-terme) ; McGovern <i>et al.</i> 2015 (Ov, 120% ME, j119-terme) ; Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov, 50 ou 175% T, j30-80) ; Wilson <i>et al.</i> 2015 (Bv, $\nearrow$ nev PB, j222-terme) ; Wilson <i>et al.</i> 2016 (Bv, 130% PB, j213-terme)	Gopalakrishnan <i>et al.</i> 2005 (Ov, 50% ME, j28-80) ; Peine <i>et al.</i> 2013 (Ov, 60% T, j54-terme) ; Khanal <i>et al.</i> 2014 (Ov, 50 ou 150% T, j105-terme) ; McGovern <i>et al.</i> 2015 (Ov, 80% ME, j119-terme)

**Tableau 11b : Modifications du GMQ pendant différentes périodes de la vie chez des descendants nés de mères ayant subi une manipulation nutritionnelle pendant la gestation. Les GMQ sont pris sur différentes durées classées dans des grandes périodes. Finition des mâles avant abattage : ovins : 5-6 mois ; bovins : 15 mois (Bv : bovins ; Cp : caprins ; Ov : ovins ; PB : protéines brutes ; EM : énergie métabolisable ; T : besoins totaux ; x% : pourcentage de couverture des besoins ; hyperNa : hypernatrémie par restriction hydrique ; CM : régime carencé en donneurs de méthyle ; péri : périconception ; T1 2 ou 3 : trimestre 1 2 ou 3 ; ↗nev PB : supplémentation en protéines non quantifiée de façon précise).**

Période	Augmentation du GMQ	Pas de modification du GMQ	Diminution du GMQ
<b>Sevrage</b>	Cleal <i>et al.</i> 2007a et b (Ov, 50% T, j0-31) ; Sinclair <i>et al.</i> 2007 (Ov, CM, péri) ; Micke <i>et al.</i> 2015 (Bv, 240% PB, T1 et T2)	Sébert <i>et al.</i> 2009 (Ov, 50% ME, j30-80) ; Long <i>et al.</i> 2010a (Bv, 55% T, j32-115) ; Neville <i>et al.</i> 2010b (Ov, 60 ou 140% T, j50-terme) ; Underwood <i>et al.</i> 2010 (Bv, 200% PB, j120-180) ; Debus <i>et al.</i> 2012 (Ov, 50% T, péri) ; Laporte-Broux <i>et al.</i> 2012 (Cp, 70% EM, j90-terme) ; Peel <i>et al.</i> 2012 (Ov, 120% EM, j0-terme) ; Mossa <i>et al.</i> 2013 (Bv, 60% ME, j-11-110) ; Cushman <i>et al.</i> 2014 (Bv, 75 ou 125% T, T2 et/ou T3) ; Meyer <i>et al.</i> 2014 (Bv, 70% ME, j45-185) ; Van Emon <i>et al.</i> 2014 (Ov, 140% PB, j100-terme) ; McGovern <i>et al.</i> 2015 (Ov, 120% ME, j119-terme) ; Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov, 50 ou 175% T, j30-80) ; Wilson <i>et al.</i> 2015 (Bv, ↗nev PB, j222-terme) ; Wilson <i>et al.</i> 2016 (Bv, 130% PB, j213-terme)	Gopalakrishnan <i>et al.</i> 2005 (Ov, 50% ME, j28-80) ; McGovern <i>et al.</i> 2015 (Ov, 80% ME, j119-terme)
<b>Finition des mâles</b>	Underwood <i>et al.</i> 2010 (Bv, 200% PB, j120-180)	Long <i>et al.</i> 2010a (Bv, 55% T, j32-115) ; Mulliniks <i>et al.</i> 2013 (Bv, ↗nev PB, j218-268) ; Meyer <i>et al.</i> 2014 (Bv, 70% ME, j45-185) ; Wilson <i>et al.</i> 2015 (Bv, ↗nev PB, j222-terme) ; Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov, 175% T, j30-80) ; Wilson <i>et al.</i> 2016 (Bv, 130% PB, j213-terme)	Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov, 50% T, j30-80)
<b>Puberté et mise à la reproduction des femelles</b>		Martin <i>et al.</i> 2006 (Bv, ↗nev PB, T3) ; Laporte-Broux <i>et al.</i> 2012 (Cp, 70% EM, j90-terme) ; Mossa <i>et al.</i> 2013 (Bv, 60% ME, j-11-110)	

## Entre la naissance et le sevrage

### \*Diminution du GMQ

Chez des brebis, une sous ou suralimentation globale de 50% en fin de gestation (Khanal *et al.* 2014), une sous ou suralimentation énergétique de 20% en fin de gestation (McGovern *et al.* 2015), et une restriction énergétique de 40% en milieu et fin de gestation (Peine *et al.* 2013) entraînent une diminution du GMQ sur la totalité de la période entre la naissance et le sevrage.

Il semblerait qu'il existe un effet du sexe pour les modifications du GMQ suite à une manipulation nutritionnelle de la mère. Un régime pauvre en protéines chez des brebis en début de gestation entraîne une diminution du GMQ sur la période néonatale, uniquement chez les femelles. De plus, si la restriction a lieu en milieu ou en fin de gestation, le GMQ n'est pas modifié (Lloyd *et al.* 2012).

Gopalakrishnan *et al.* (2005) montrent lors de restriction énergétique en milieu de gestation chez des brebis une atteinte du GMQ uniquement entre 3 et 6 mois.

Cette diminution du GMQ par rapport à celui des descendants de mères nourries de façon adéquate pendant la gestation peut advenir dans des cas où le poids de naissance est augmenté (Gopalakrishnan *et al.* 2005 ; Khanal *et al.* 14). On a alors une modulation de la croissance pour arriver à un poids identique aux témoins, par exemple à l'abatage à 6 mois (Gopalkrishnan *et al.* 2005). Une baisse du GMQ peut aussi arriver lorsque le poids de naissance est déjà diminué (Peine *et al.* 2013), ce qui est problématique pour la productivité bouchères des animaux en question.

Peine *et al.* (2013) ont montré que cette baisse du GMQ lors de restriction globale de 70% en milieu de fin de gestation peut être atténuée si on complémente les brebis avec de l'arginine rumino-protégée. En effet, l'arginine contribue à la production d'oxyde nitrique et de polyamine qui ont un rôle clé dans le développement et la fonction du placenta. L'administration intraveineuse d'arginine atténue la diminution de la croissance fœtale (Peine *et al.* 2013). C'est une solution qui pourrait être envisagée en élevage lors de périodes de restriction, mais pour l'instant on ne dispose pas d'assez de recul, et les effets de l'arginine *per os* ne sont pas observables à tous les stades de croissance. De plus, on ne dispose que des données en termes de croissance mais au vu de la complexité des mécanismes mis en jeu lors de programmation fœtale, on peut se demander si les effets bénéfiques de la complémentation en arginine seront bien visibles. La question de la rentabilité sera posée aussi car si la restriction énergétique est sévère et a des conséquences autres que la croissance, complémenter ne sert à rien. Ainsi, on ne dispose pas d'assez de recul, mais la supplémentation en arginine semble être une piste intéressante.

### \*Augmentation du GMQ

Chez les brebis, une restriction de 50% des apports énergétiques des brebis en début de gestation (Cleal *et al.* 2007a ; Cleal *et al.* 2007b), une hypernatrémie en fin de gestation (Ross *et al.* 2005), une restriction de 40% en protéines ou en énergie (He *et al.* 2013) et une carence périconceptionnelle de la mère en vitamine B12, méthionine et folate (Sinclair *et al.* 2007) entraînent une augmentation du GMQ entre la naissance et le sevrage. Une supplémentation en protéines pendant le premier et le deuxième trimestres de gestation chez des bovins entraîne une augmentation du GMQ (Micke *et al.* 2015).

Sinclair *et al.* (2007), lorsque les mères ont été exposées à un régime alimentaire carencé en donneurs de méthyle en périconception, montrent qu'en l'absence d'atteinte du poids de naissance, la modification du GMQ se traduit par une persistance des effets à long terme avec un poids des animaux augmenté jusqu'à 22 mois (+7%).

Cleal *et al.* (2007b) observent un effet de la taille de la portée sur la programmation foétale du GMQ après une restriction globale de 50% pendant le premier mois de gestation : les jumeaux mâles ont un GMQ augmenté sur toute la période de la naissance au sevrage.

L'augmentation du GMQ pendant les premières semaines de vie permet de rattraper un poids de naissance diminué (Ross *et al.* 2005, Ov ; Laporte-Broux *et al.* 2011, Cp ; He *et al.* 2013, Cp). Cette phase de croissance compensatrice dure chez les ovins 21 jours (Ross *et al.* 2005) et chez les caprins entre 7 (Laporte-Broux *et al.* 2011) et 42 jours (He *et al.* 2013). Les mécanismes à l'origine de cette modulation de la croissance en augmentant ou diminuant le GMQ pour atteindre un poids normal aux cours des premiers mois restent inconnus. Il semblerait que la période de restriction joue un rôle car dans quatre cas sur cinq (Ross *et al.* 2005 ; Laporte-Broux *et al.* 2011 ; He *et al.* 2013 ; Khanal *et al.* 2014), le traitement alimentaire a lieu en fin de gestation.

Même s'il ne s'agit pas de programmation foétale à proprement parler, une altération de l'alimentation pendant la gestation peut compromettre la lactation de la mère et donc possiblement la croissance pendant la phase d'allaitement et ainsi renforcer les effets de la programmation foétale de la croissance (Tygesen *et al.* 2008b). Cependant cette atteinte reste assez rare (1 seul article sur les 6 qui rapportent la production laitière et dans des cas de traitements nutritionnels variés chez les ovins ou les bovins : Husted *et al.* 2008 ; Radunz *et al.* 2011 ; Van Emon *et al.* 2014 ; Wilson *et al.* 2015 ; Wilson *et al.* 2016) et pour un protocole expérimental identique, Husted *et al.* (2008) n'observent pas d'atteinte de la production laitière.

### Pendant la phase de finition des mâles

Après le sevrage, les mâles sont engraisés pour être abattus en moyenne entre 5 et 6 mois pour les ovins et aux alentours de 15 mois pour les bovins.

Un enrichissement en protéines du pâturage (par modification des espèces de graminées) chez des bovins en milieu de gestation n'entraîne pas de différence en termes de poids de naissance ou de GMQ entre la naissance et le sevrage, mais augmente le GMQ des broutards dans la phase de finition (Underwood *et al.* 2010).

Cette atteinte uniquement de la croissance pendant l'engraissement existe chez des moutons dont les mères ont été sous-nourries globalement en milieu de gestation, et se traduit par une diminution du GMQ (Sen *et al.* 2015).

Ce fait est intéressant car sans modifications macroscopiques pendant la majeure partie de la vie du descendant de mère traitées, on a des effets qui se révèlent pendant une des phases les plus importantes de l'élevage et qui va conditionner directement la composition de la carcasse et donc le revenu de l'éleveur. Avec les données actuelles, on ne peut pas différencier si la variation de poids est attribuable aux dépôts musculaires ou adipeux.

Ces analyses sont toutefois à prendre avec précautions. En effet, le tableau n°11 recense les articles reprenant des valeurs de GMQ et son analyse ne permet pas de sortir de grande tendance, quant à l'effet de la nature du traitement alimentaire sur le GMQ. Les données présentées ci-dessus sont obtenues dans la littérature, cependant leur significativité n'est pas certaine.

Des travaux ont été menés pour déterminer l'effet de la note d'état corporel (NEC) de la mère pendant la gestation. Il apparaît que la NEC n'influence ni le poids de naissance, ni la croissance post-natale (Cripps *et al.* 2008). Ainsi c'est l'effet dynamique d'une perte ou d'une prise de poids pendant la gestation et la période périconceptionnelle qui influence la croissance postnatale.

On a aussi essayé d'augmenter les performances de croissance en supplémentant la mère en protéines en milieu (Underwood *et al.* 2010 : Bv) et en fin de gestation (Martin *et al.* 2006 : Bv ; Mulliniks *et al.* 2013 : Bv ; Van Emon *et al.* 2014 : Ov ; Wilson *et al.* 2015 : Bv ; Wilson *et al.* 2016 : Bv). La supplémentation en milieu de gestation augmente le GMQ pendant la phase de finition des broutards, alors que celle en fin de gestation n'a aucun effet. De même, un excès d'énergie pour les mères gestantes n'améliore pas la croissance post-natale (Peel *et al.* 2012, McGovern *et al.* 2015).

Ces variations rencontrées en termes de GMQ et de poids au cours de la vie peuvent avoir différentes origines, c'est-à-dire dépôts adipeux ou musculaires modifiés, taille modifiée. On dispose de peu d'éléments sur la taille, mais il apparaît que celle-ci n'est pas modifiée au cours de la vie suite à une manipulation nutritionnelle de la mère pendant la gestation (Sébert *et al.* 2009 ; Laporte-Broux *et al.* 2011 ; Laporte-Broux *et al.* 2012). Dans les rares articles pour lesquels on dispose de la composition corporelle, on voit que l'augmentation du poids vif est attribuable à une augmentation de l'adiposité (Ford *et al.* 2007 ; Sinclair *et al.* 2007 ; Underwood *et al.* 2010). Pour Sinclair *et al.* (2007), la diminution du poids vif est due uniquement à une modification de la taille. Nous verrons dans une deuxième partie comment les caractéristiques de la carcasse sont modifiées par l'alimentation de la mère pendant la gestation. Maintenant nous allons nous intéresser aux mécanismes qui peuvent être à l'origine de ces variations de poids.

## **b- PROGRAMMATION FŒTALE DES FACTEURS INTERVENANT DANS LA REGULATION DE LA CROISSANCE POST-NATALE**

### **i. L'AXE SOMATOTROPE**

Le rôle de l'hormone de croissance (GH : growth hormone) est minime dans la croissance fœtale. La synthèse intra-utérine d'IGF-I ne dépend pas de la GH (Rosenbloom 2007) et d'autres hormones interviennent : insuline, hormones thyroïdiennes et IGF (Fowden and Forhead 2009). Mais après la naissance, c'est la GH qui est la principale responsable de la croissance.

Elle est sécrétée par l'antéhypophyse, sous contrôle hypothalamique *via* la GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone), la somatostatine et la ghréline (Lutz *et al.* 2006 ; Oberbauer 2015). La sécrétion de GH est stimulée lors d'une baisse du glucose plasmatique et des acides gras libres ou d'une hausse des acides aminés.

Elle possède deux mécanismes d'actions : l'un direct avec des effets métaboliques. Elle stimule la synthèse des protéines, le néoglucogénèse et la synthèse de corps cétoniques dans le foie ; et inhibe la glycogénogénèse musculaire et stimule la lipolyse du tissu adipeux. La GH a donc un rôle hyperglycémiant et augmente la disponibilité du glucose pour fournir de l'énergie pour la synthèse des protéines musculaire notamment.

L'action indirecte de la GH s'opère grâce aux IGF, la GH stimulant la synthèse hépatique des IGF-I et II. Les IGF-I exercent un rétrocontrôle hypophysaire et hypothalamique sur l'axe

somatotrope ou axe GH-IGF. Les IGF-I stimulent les divisions cellulaires et la synthèse des acides nucléiques au niveau des cartilages et des muscles et augmentent la perméabilité des membranes aux acides aminés. Les IGF-I sont liées à 95% aux IGFBP. L'action des IGF est médiée grâce à des récepteurs IGF-IR ou IGF-IIR.

Même si il n'y a pas d'effet direct de la GH sur la croissance fœtale, il existe des preuves que l'axe somatotrope, et notamment la GH, sont affectés chez le fœtus lors de sous-nutrition de la mère pendant la gestation (Rae *et al.* 2002b : Ov ; Lutz *et al.* 2006 : Ov ; Oberbauer 2015 : Ov). Ces modifications restent sans conséquences pendant la période prénatale, mais après la naissance, c'est la GH qui est responsable de la croissance et donc une programmation de l'axe somatotrope peut avoir des conséquences à long terme, et notamment *via* les IGF.

On dispose de peu d'éléments sur d'éventuelles modifications de la GHRH hypothalamique et des récepteurs à la GHRH situés dans les somatotropes hypophysaires lors de programmation fœtale. Lutz *et al.* (2007) montrent lors de sous-nutrition globale de 50% de j28 à j78, le nombre de neurones à GHRH ou le pourcentage de somatotropes qui expriment les récepteurs à la GHRH ne sont pas affectés à j78 ou j135. On ne dispose que de deux points de mesure donc on ne peut pas exclure que des modifications puissent avoir eu lieu à d'autres moments de la gestation.

Le développement du foie, organe majeur de l'axe somatotrope puisque c'est le lieu de la synthèse des IGF, se déroule sous l'influence de facteurs de croissance, dont l'HGF (hepatocyte growth factor) et son récepteur c-Met. Chez l'adulte, l'HGF agit sur la régulation du développement du foie en régulant des facteurs mitogènes et apoptotiques (Hyatt *et al.* 2007a). La GH, *via* son récepteur GHR, et les IGF eux-mêmes jouent un rôle dans la croissance hépatique (Micke *et al.* 2010b).

Les restrictions, quelle que soit leur nature et la période à laquelle elles s'appliquent, entraînent chez les agneaux de mères restreintes une diminution du poids du foie jusqu'à 3 ans d'âge (Hyatt *et al.* 2007b ; He *et al.* 2013 ; Meyer *et al.* 2013). Une restriction programme donc l'aspect macroscopique du foie, mais aussi très certainement sa fonction, et notamment sa fonction de régulation de la croissance *via* le contrôle périphérique de l'axe somatotrope grâce à la synthèse d'IGF.

Perry *et al.* (2002) montrent chez des vaches qu'une restriction protéique dans les premiers mois de gestation entraîne une augmentation de l'expression des gènes pour l'IGF-I et IGF-II pendant la vie du veau sans atteinte de la taille et de la composition du foie. Une suralimentation n'a aucun effet. Les concentrations d'IGF-I circulants sont diminuées lors de sur ou sous-alimentation globale en fin de gestation chez des brebis et s'accompagnent d'une modification de l'expression hépatique des IGF-I et IGFBP3 (Hoffman *et al.* 2014). Une restriction en énergie pendant la première moitié de la gestation affecte aussi la fonction

somatotrope hépatique en diminuant les niveaux d'expression de GH, IGF-IIR et HGF, sans atteinte des IGF-I et IGF-II et de c-Met mais avec une diminution du poids du foie concomitante (Hyatt *et al.* 2007b).

Les niveaux circulants d'IGF-I sont affectés lors de manipulation du niveau de protéines pendant les deux premiers trimestres chez les ruminants. On observe une augmentation des IGF-I si la teneur en protéines du régime a changé entre le premier et le deuxième trimestre. Cet effet n'est observable que chez les mâles et perdure jusqu'à 22 mois. Les IGF-II et IGFBP totales plasmatiques ne sont pas affectés (Micke *et al.* 2010b). Il est à noter que les niveaux circulants d'IGF-I sont sexe-dépendants de façon physiologique, avec un plus fort taux chez les mâles et ce quel que soit l'âge, ce qui contribue à expliquer la croissance plus importante et rapide chez les mâles (Micke *et al.* 2010b).

Les niveaux d'IGF dans les organes cibles sont aussi programmés lors de nutrition non optimale de la mère pendant la gestation. Lors d'une restriction protéique au cours du premier trimestre chez des génisses, les descendants mâles ont des niveaux musculaires d'IGF-I, IGF-II et IGF-IIR plus élevés que les mâles issus de mère nourries de façon à combler leur besoin protéique ; et cela s'accompagne d'une augmentation du développement musculaire à 22 mois. Les femelles ne sont pas affectées. Si la restriction a lieu pendant le trimestre 2, on observe des effets moléculaires sans atteinte phénotypiques dans les deux sexes (Micke *et al.* 2011b).

Les modifications de l'axe somatotrope visibles grâce aux IGF sont à l'origine de modifications de la croissance programmées pendant la vie fœtale par l'alimentation de la mère. Hoffman *et al.* (2014) montrent une diminution de la croissance qui peut être attribuée à une réduction des IGF-I et IGFBP3 circulants et une diminution des synthèses hépatiques. Micke *et al.* (2010b) démontrent une corrélation positive entre les IGF-I circulants et le poids vif jusqu'à plus de 1 an. Une corrélation positive existe aussi entre le niveau des IGF-I et le GMQ pendant les 4 premiers mois de vie.

On a pu voir précédemment que la parité jouait un rôle dans la croissance fœtale. Ce rôle semble être pour partie médiée par les IGF. En effet, des génisses ont un niveau plasmatique d'IGF-I plus élevé que les vaches, ce qui peut influencer la croissance fœtale. Chez les ovins, les descendants issus de primipares montrent une augmentation de l'expression hépatique de GHR, IGF-IR, IGF-IIR ; une diminution de l'IGF-I circulante à la naissance et une diminution persistante des IGF-II, HGFR et c-Met. Lors d'une restriction en énergie de 50% en fin de gestation, c'est l'effet de la parité qui prévaut sur l'effet de la restriction maternelle (Hyatt *et al.* 2007a).

Ainsi, il existe bien une programmation fœtale de l'axe somatotrope pendant la vie fœtale qui a des effets sur la croissance post-natale des animaux.

## ii. LE ROLE DE LA THYROÏDE

Les deux hormones thyroïdiennes sont la tri-iodothyroxine (T3) et la thyroxine (T4), dont un constituant essentiel est l'iode. Chez le fœtus, elles jouent un rôle majeur dans la différenciation cellulaire, la croissance et le développement et sur la maturation du tractus digestif. Leur rôle est aussi essentiel pour la croissance post-natale. Le développement de la thyroïde chez le fœtus a lieu dans les deux derniers tiers de gestation, et à ce moment le transfert placentaire de T3 et de T4 est minime voire absent chez les ovins. La production des hormones thyroïdiennes par le fœtus dépend des apports en iode venant de la circulation de la mère (McGovern *et al.* 2016). Chez les bovins, la thyroïde se différencie entre 75 et 90 jours de gestation et après s'opère la prolifération glandulaire. Ainsi, une alimentation de la mère non optimale pendant ces deux périodes peut programmer la fonction thyroïdienne chez les descendants.

La T4 est la forme circulante majoritaire, et la T3 la forme biologiquement active après déiodation de la T4 par une enzyme comportant du sélénium. La fonction de la T3 est médiée grâce à des récepteurs (TR : thyroid hormone receptor), dont l'expression reflète le statut thyroïdien de l'animal (McGovern *et al.* 2016).

La T3 et la T4 existent dans la circulation sous forme libre ou liée et font partie de l'axe hypothalamo-pituitaire-thyroïdien (axe HPT). Elles ont des effets métaboliques et non métaboliques pour la stimulation de la croissance et la régulation de l'homéostasie énergétique. La leptine régule l'axe HPT grâce à un effet positif sur la thyrotropin releasing hormone (TRH) hypothalamique (Micke *et al.* 2015).

Une relation directe entre le statut thyroïdien du fœtus et le développement des muscles squelettiques a été mise en évidence chez les bovins et les ovins (Micke *et al.* 2015). Chez les adultes, les gènes responsables du métabolisme protéique et énergétique dans les muscles squelettiques sont régulés par les hormones thyroïdiennes. Elles sont aussi impliquées dans le développement du tissu adipeux chez le fœtus et sont nécessaires pour l'initiation de la thermogenèse dans le tissu adipeux brun chez les nouveau-nés (Micke *et al.* 2015).

L'alimentation de la mère pendant la quasi totalité de la gestation a des effets sur le développement macroscopique de la thyroïde chez les ovins. Lors de restriction globale (-100 g PV/jour de j21 à j50), on observe une diminution du poids de la thyroïde (Martin *et al.* 2012). Lors de suralimentation (brebis nourries à volonté de j21 à j140), la taille et le poids de la thyroïde sont augmentés sans effet sur la taille ou le poids du fœtus (Kenyon *et al.* 2011).

Les concentrations circulantes en T3 et T4 sont programmées par l'alimentation de la mère et les effets sont visibles chez le fœtus et au cours de la vie. Une suralimentation globale de 40% en deuxième et dernier tiers de gestation chez des ovins diminue la concentration plasmatique de la T4 à la naissance, alors qu'une sous-alimentation de 40% est sans effet (Camacho *et al.* 2012). Le niveau en T4 est ici corrélé au poids de naissance. Une restriction globale de 60% au cours des deux derniers tiers de gestation chez des brebis entraîne une diminution de la T3 et de la T4 maternelles sans effet sur les niveaux du fœtus (Ward *et al.* 2008). Une restriction en énergie ou globale sur toute la gestation chez des brebis entraîne une diminution de la T3 chez les agneaux (Rae *et al.* 2002b ; Hoffman *et al.* 2014) alors qu'une restriction en énergie en début de gestation entraîne une augmentation de la T3. Micke *et al.* (2015) lors de restriction en protéines chez des génisses pendant le deuxième trimestre montrent une augmentation de la fraction libre de T3 par rapport à la T3 totale, ce qui peut augmenter son activité biologique.

On a fait l'hypothèse qu'une restriction placentaire et une faible taille à la naissance pouvaient augmenter l'activation de la T4 en T3 et la sensibilité des tissus mous aux hormones thyroïdiennes, ce qui pourrait contribuer à la croissance compensatrice post-natale (Camacho *et al.* 2012). Camacho *et al.* (2012) montrent un effet sur la T4 qui s'accompagne d'un impact sur la croissance jusqu'à 19 jours de vie. La thyroïde semble donc bien intervenir mais pas forcément par la voie de l'activation de conversion de la T4 en T3 ; le mécanisme reste inconnu. Micke *et al.* (2015) démontrent une corrélation entre la fraction libre de T3 et le GMQ. Il serait donc possible que la FT3 (fraction libre de T3) joue un rôle au moins partiel dans ce mécanisme de croissance compensatrice. Une diminution de la T3 chez des agneaux peut s'accompagner d'un ralentissement de la croissance pendant les trois premiers mois de vie (Hoffman *et al.* 2014) et on peut avoir une T3 augmentée sans modification du poids de naissance ni du poids de sevrage (Rooke *et al.* 2010). Chez des agneaux soumis à une sous-nutrition de 50% en fin de gestation et suralimentés entre 3 et 6 mois, on observe un hyperthyroïdisme, avec une surexpression des gènes régulant la synthèse des hormones thyroïdiennes et la désiodation, avec une surexpression des THR dans certains tissus cibles (foie, muscle cardiaque et *longissimus dorsi*) et une diminution dans les tissus adipeux viscéraux et sous-cutanés. Cet effet constaté à la puberté disparaît après une réalimentation normale et aucun effet n'est visible à 2 ans. Il existe donc une programmation de l'axe HPT au niveau central (thyroïdien) et périphérique avec une atteinte des récepteurs dans les organes cibles (Johnsen *et al.* 2013). Ainsi, l'implication de la thyroïde dans les modifications de la croissance post-natale lors de programmation fœtale est quasi certaine, mais les mécanismes demeurent encore inconnus.

Il existe un effet sexe lors de la programmation fœtale nutritionnelle de la fonction thyroïdienne : les mâles sont plus touchés que les femelles, sans que l'explication ne soit connue (Rae *et al.* 2002b ; Micke *et al.* 2015). Les modifications observées suite à une altération de l'alimentation de la mère pendant la gestation sont aussi race-dépendantes

chez les ovins, avec une différence d'expression de la T3 plus marquée chez les Blackface que chez les Suffolk (Rooke *et al.* 2010).

Une complémentation minérale et oligovitaminique est fréquente en fin de gestation chez les ruminants à haut niveau de production. L'effet d'une supplémentation massive en iode en fin de gestation a été évalué chez les ovins par McGovern *et al.* (2016). Elle entraîne chez les descendants une diminution de la T3 libre, qui serait due à une augmentation de la transformation de la T4 en T3 inactive, et une diminution des TRHB (thyroïde hormone receptor beta) dans l'iléon des agneaux. Aucun effet n'est observé sur les concentrations plasmatiques en T4. De plus, cette étude montre qu'il y aurait un lien entre la diminution de la T3 et un défaut d'absorption des IgG (immunoglobuline G) chez les agneaux nouveau-nés. Même si c'est un rôle indirect, cette supplémentation massive en iode peut aussi programmer un défaut d'immunité chez les agneaux.

Le sélénium a un effet important lors de restriction alimentaire de la mère. Vonnahme *et al.* (2013) ont montrés que le sélénium interagit avec les traitements maternels en milieu et fin de gestation chez des brebis pour la concentration de T4 plasmatique. Une supplémentation en sélénium pendant les deux derniers tiers de gestation chez des agnelles augmente le *ratio* T4 :T3 circulant chez le fœtus (Ward *et al.* 2008). Dans cette étude, différentes formes de sélénium ont été utilisées pour la supplémentation. La modification du *ratio* T4 :T3 a été mise en évidence quelle que soit la forme de sélénium utilisée pour la supplémentation et les concentrations de T3 et de T4 étaient identiques lors de supplémentation quelle que soit la source du sélénium.

### iii. LE COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

La prise alimentaire est régulée par différentes hormones, les principales étant :

- L'insuline (dont les effets sur l'appétit sont non consensuels). Elle est sécrétée par le pancréas pendant le repas grâce à des projections du nerf vague depuis la caillette, le pylore et le duodénum. Sa concentration basale est en général proportionnelle à la masse adipeuse.
- La somatostatine (qui diminue la prise alimentaire). Sa sécrétion a lieu dans le tube digestif, le cerveau et le pancréas et elle inhibe la sécrétion d'insuline.
- La leptine (qui diminue la prise alimentaire). Elle est produite par le tissu adipeux. Chez les ruminants les concentrations plasmatiques sont corrélées à la masse de tissu adipeux et la leptine participe à la régulation de la masse adipeuse à long terme.
- La ghréline qui augmente la prise alimentaire. Elle est produite par la caillette.

Ces hormones ont de nombreuses interactions et il n'est pas facile de faire la part des choses. De plus, compte tenu de leurs multiples rôles, l'insuline et la leptine sont très importantes pour l'homéostasie glucidique et la régulation de l'adiposité. Il est difficile de dire si les changements observés sont des causes, des conséquences, ou juste concomitants des modifications de l'appétit (Laporte-Broux *et al.* 2011).

Il existe d'autre part une régulation centrale de l'appétit par l'hypothalamus qui intègre les modifications hormonales et régule la prise alimentaire. Sa maturation a lieu en fin de gestation chez les ovins.

La proopiomélanocortine (POMC) et le récepteur aux glucocorticoïdes (GR), présents dans l'hypothalamus fœtal, sont connus pour modifier la prise alimentaire. La POMC diminue la prise alimentaire et modifie la glycémie ; le GR régule le gène de la POMC (Begum *et al.* 2012). Begum *et al.* (2012) et Stevens *et al.* (2010) ont étudié l'effet d'une sous-nutrition globale en périconception (j-60-30) chez des ovins sur ces deux gènes. La sous-alimentation induit :

- une diminution de la méthylation du promoteur de POMC, associée à une diminution de l'activité de la DNMT et de la méthylation ainsi que de l'acétylation des histones. Il n'y a pas de modification de l'ARNm de la POMC, même si le promoteur est méthylé, ce qui suggère que d'autres mécanismes de régulation rentrent en jeu (Stevens *et al.* 2010).
- une diminution de la méthylation du promoteur de GR, corrélée avec la méthylation et l'acétylation des histones, et une augmentation des ARNm de GR. Cet effet sur l'ARN persiste jusqu'à 100 jours après l'arrêt de la restriction (Stevens *et al.* 2010).

Ces modifications épigénétiques vont dans le sens d'une augmentation de la prise alimentaire. Stevens *et al.* (2010) montrent que le poids des agneaux à 10 mois est augmenté, même si les raisons de la prise de poids n'en sont pas explicitées. Ainsi des modifications épigénétiques peuvent être à l'origine des variations d'appétit et de gain de poids.

### Le comportement après la naissance

Une restriction alimentaire globale de 35% sur l'ensemble de la gestation n'a pas d'effet direct sur le comportement des agneaux, mais agit de façon indirecte par le poids de naissance (Dwyer *et al.* 2003). Les agneaux chétifs sont plus lents que les agneaux normaux pour se lever et têtent moins fréquemment. On ne connaît pas les effets à moyen et long terme de ce retard et de la diminution de la fréquence des tétées, mais cela prédispose l'agneau à une croissance post-natale altérée. En plus de programmer le comportement de l'agneau, le lien maternel est altéré et peut renforcer les effets négatifs de la programmation *in utero*. Il faut noter que les résultats de Dwyer *et al.* (2003) sont obtenus en bergerie, mais

les conséquences peuvent être encore plus délétères en milieu extérieur, car si les agneaux se lèvent plus tard, ils peuvent souffrir aussi du vent, de la pluie et du froid dans certains systèmes d'élevage.

McGovern *et al.* (2015) montrent aussi un effet sur le comportement des agneaux : les agneaux exposés à une suralimentation de 20% en énergie en fin de gestation se lèvent et tètent pour la première fois de façon plus précoces que les agneaux nés de mère nourries de façon adéquate. Le poids de naissance de ces agneaux n'est pas altéré par l'alimentation de la mère, ce qui montre bien que c'est avant tout un effet de la programmation fœtale du comportement qui a lieu et non juste un effet du poids à la naissance. La plus grande vigueur montrée à la naissance à des effets à moyen terme sur la croissance avec un GMQ augmenté jusqu'au sevrage et donc un poids de sevrage plus important.

Lorsque l'on sépare des agneaux (nés de mères restreintes ou suralimentées de façon globale en périconception) de leurs mères pendant les premiers jours de vie, seuls les agneaux de mère restreinte retournent plus précocement à la mère et le contact avec la mamelle est lui aussi plus précoce. On n'observe pas d'effets des manipulations nutritionnelles sur le poids des agneaux à 5 jours. La quantité de lait bu n'est pas évaluée (Kleeman *et al.* 2015).

La quantité de lait ingéré n'est généralement pas influencée par l'alimentation *in utero* chez des ovins ou des caprins (Sibbald and Davidson 1998 ; Jaquiery *et al.* 2011 ; Laporte-Broux *et al.* 2011) et ce quelle que soit la nature, la durée et la période de la restriction et même si Geraseev *et al.* (2006) montrent une diminution de la consommation de lait entre le troisième et le soixantième jour de vie lors de restriction globale en fin de gestation chez les brebis. Le poids vif n'est pas affecté, de même que l'insuline ou la leptine (Jaquiery *et al.* 2011 : jusqu'à 12 semaines ; Laporte-Broux *et al.* 2011 : jusqu'à 5 semaines). Même si on peut avoir un délai différent de retour à la mamelle ou de première tétée, *cf supra*, les caractéristiques de la tétée (temps passé à téter et nombre de tétés par jour par exemple) ne sont pas modifiées par l'alimentation de la mère pendant la gestation (Laporte-Broux *et al.* 2011).

L'hypothèse selon laquelle une restriction pendant la période de maturation de l'hypothalamus impacte la régulation de la prise alimentaire ne se vérifie donc pas pendant la période d'allaitement (Sibbald and Davidson 1998 ; Geraseev *et al.* 2006 ; Laporte-Broux *et al.* 2011).

#### Modification de l'appétit à l'âge adulte

Dans tous les articles cités ci-dessous, l'appétit à l'âge adulte est évalué grâce à une période de 6 à 12 semaines pendant lesquelles les descendants de mères nourries de façon non

optimale pendant la gestation sont soumis à une alimentation à volonté (challenge nutritionnel). Tous les descendants de mères nourries de façon non optimale qui rentrent dans ces essais ont le même poids que les animaux nés de mères nourries de façon adéquate pendant la totalité de la gestation.

Un excès énergétique ou global, quelle que soit la période de la gestation, augmente la prise alimentaire chez les descendants des brebis à l'âge adulte d'environ 10% (George *et al.* 2009 ; Long *et al.* 2009c ; Long *et al.* 2010b ; Long *et al.* 2015). Lorsqu'une restriction, globale ou en énergie, a eu lieu, on ne peut pas conclure, les données étant contradictoires sans qu'on ne puisse identifier de facteurs de variation. En effet, George *et al.* (2009 ; Ov) et Laporte-Broux *et al.* (2012 ; Cp) démontrent une augmentation de l'appétit ; Sibbald and Davidson (1998 ; Cp), Hyatt *et al.* (2007b ; Ov) et Ge *et al.* (2013 ; Ov) rapportent une baisse de l'appétit.

Une augmentation de l'appétit et de la prise alimentaire ne se traduit pas forcément par une augmentation du poids en fin de challenge nutritionnel :

- George *et al.* (2009 : Ov ; 50% T, j28-78) et Long *et al.* (2015 : Ov ; 150% T, j-60-terme) montrent une augmentation du poids pendant le challenge nutritionnel,
- Long *et al.* (2009c : Ov ; 150% T ; j-60-terme et 2010c : Ov ; 50% T ; j28-78) observent un poids identique aux témoins soumis à une nutrition optimale pendant la gestation.

Ainsi, on observe des conséquences différentes à cette augmentation de l'appétit, sans qu'on ne puisse identifier les facteurs de variations. On peut faire l'hypothèse que la réponse varie en fonction des mécanismes de programmation qui ont eu lieu au cours de la gestation. Il semblerait que l'efficacité de la digestion soit en jeu. Une alimentation non optimale pendant la gestation ayant des conséquences sur le développement du tractus digestif. Et lors d'augmentation du poids, on a un indice de conversion (quantité d'aliment ingéré en kg : gain de masse corporelle en kg) qui est plus élevé, donc une meilleure assimilation et mise en réserve de ce qui a été ingéré (George *et al.* 2009). Cet indice de conversion n'est pas modifié et le poids n'est pas augmenté de façon significative pour Long *et al.* (2009c).

Les données dont nous disposons concernant les niveaux d'insuline et de leptine lorsque la prise alimentaire est augmentée ne permettent pas de conclure quant à l'implication réelle de ces deux hormones dans le mécanisme de la modification de la régulation de l'appétit lors de programmation fœtale (*cf* tableau n°12).

**Tableau 12 : Modifications simultanées des concentrations plasmatiques en l'insuline et en leptine et du poids vif suite à une manipulation nutritionnelle de la mère pendant la gestation ayant conduit à une augmentation de l'appétit chez les descendants.**

Article	Insuline	Leptine	Poids vif
<b>Long et al. 2015</b> (Ov, 150% T, j-60-terme)	diminuée	augmentée	augmenté
<b>Long et al. 2010b</b> (Ov, 50% T, j28-78)	augmentée	augmentée	non modifié
<b>Long et al. 2009c</b> (Ov, 150% T, j-60-terme)	non modifiée	augmentée	non modifié
<b>Laporte-Broux et al. 2012</b> (Cp, 70% T, j90-terme)	non modifié	non modifié	non modifié

Une augmentation de l'appétit s'accompagne en général d'une hausse de la leptine. Or la leptine étant synthétisée par le tissu adipeux, on peut se demander s'il ne s'agit pas d'un effet de modification de composition corporelle lors du challenge. Seuls Long *et al.* (2015) rapportent une prise de poids concomitante avec une augmentation de la leptine, alors que Long *et al.* 2009c et 2010b observent une augmentation de la leptine sans modification du poids vif. Ceci pourrait renforcer le fait que la leptine et son rôle dans la régulation de l'appétit ont bien été programmés pendant la vie utérine.

#### IV. SYSTEME DIGESTIF ET ALIMENTATION

Les intestins sont indispensables à l'absorption des nutriments issus de la digestion et par conséquent pour la croissance post-natale des individus. Ainsi, une modification de cette surface d'échange primordiale peut affecter les performances de l'animal, de même, et ce n'est pas développé dans cette thèse, que la morbidité et la mortalité néonatale, *via* l'absorption intestinale des IgG pendant les premières heures de vie, support de l'immunité néonatale.

##### Morphologie intestinale

La croissance des intestins est affectée par des manipulations nutritionnelles de la mère, quelle que soit la nature et la période. Souvent les intestins sont les seuls organes dont la croissance a été modifiée (Trahair *et al.* 1997). Yunusova *et al.* (2013) montrent que chez des brebis supplémentées en sélénium depuis la mise à la reproduction jusqu'au terme, lors de sur ou sous-alimentation globale de j5 à terme, dans les deux cas la masse intestinale globale est diminuée.

L'atteinte intestinale est segment-dépendante : Meyer *et al.* (2013) observent chez des agneaux une augmentation de la masse du gros intestin, sans modification du poids de l'intestin grêle suite à une suralimentation globale de la mère de 40% (j40-terme). Une augmentation de la masse du grêle est rapportée par Duarte *et al.* (2013a, vaches suralimentées sur toute la gestation) et une diminution par Trahair *et al.* (1997, brebis restreintes globalement en fin de gestation). Concernant le gros intestin, une diminution peut avoir lieu (Trahair *et al.* 1997 ; Reed *et al.* 2007 : Ov, 60% T, j64-135) comme une augmentation (Meyer *et al.* 2013) sans que l'on ne puisse identifier de facteurs de variations.

Si la masse intestinale est affectée, le diamètre et la surface de la muqueuse de la totalité des intestins peuvent aussi être diminués (Trahair *et al.* 1997) et la longueur de l'intestin grêle peut être augmentée (Duarte *et al.* 2013a).

En plus des effets macroscopiques, des modifications induites par une modification de l'alimentation de la mère pendant la gestation peuvent aussi concerner la morphologie des cryptes et des villosités (en les sur-développant : Duarte *et al.* 2013a et Gionbelli *et al.* 2016 ; ou en les sous-développant : He *et al.* 2014). Ensuite la vascularité jéjunale et l'indice de prolifération jéjunale (marqueur de la croissance) peuvent être augmentés (Meyer *et al.* 2010b ; Meyer *et al.* 2013 ; Yunusova *et al.* 2013). Et enfin, des conséquences au niveau cellulaire peuvent apparaître, comme un retard dans la maturation des entérocytes ou des lésions focales de la bordure en brosse des entérocytes, indiquant une différenciation épithéliale anormale (Trahair *et al.* 1997). Ces effets microscopiques peuvent aussi exister en l'absence d'effet macroscopique (Meyer *et al.* 2010b ; Meyer *et al.* 2014 ; Gionbelli *et al.* 2016).

Il est intéressant de noter que le développement des villosités jéjunales et iléales chez le fœtus bovin est affecté de façon transitoire lors de suralimentation de vaches (Gionbelli *et al.* 2016). A j139, elles sont surdéveloppées par rapport aux témoins, inversement à j199, et aucune différence n'est visible à j268. Il faut donc relativiser les données citées ci-dessus car on ne dispose que d'une seule évaluation à une seule date. Ainsi, une altération pendant la vie fœtale peut être compensée plus tard ; tout comme un développement identique à celui ayant lieu chez des animaux issus de mères nourries de façon adéquate peut avoir été différent par le passé mais avoir des conséquences à long terme.

L'augmentation de la longueur de l'intestin, de la taille des villosités et des cryptes et de la vascularisation concourent à une augmentation de la surface d'échange et donc une meilleure absorption des nutriments. Cette programmation de la morphologie intestinale pourrait être une stratégie pour améliorer l'efficacité de la digestion du descendant en cas de restriction alimentaire de la mère pendant la gestation. Les effets négatifs quant à eux montrent que toutes les restrictions ne peuvent être contrebalancées.

Les articles cités ne s'intéressent qu'à la vie fœtale ou néonatale. Il serait intéressant de voir si ces modifications ont des conséquences tangibles à long terme sur les performances de la croissance.

La mélatonine étant importante dans la régulation de la fonction gastro-intestinale, on a essayé de l'utiliser en supplémentation pour atténuer les effets programmés sur les intestins chez des agneaux nés de mère restreintes de façon globale pendant le milieu et la fin de gestation (Prezotto *et al.* 2013). Il est apparu que les effets bénéfiques, c'est-à-dire l'augmentation de la masse intestinale et de sa consommation d'énergie n'apparaissent que chez les brebis témoins bien nourries. La complémentation en mélatonine n'a donc pas d'intérêt dans le soutien du développement intestinal chez des agneaux programmés par une restriction alimentaire de la mère.

### Inflammation intestinale

L'obésité est associée à un état inflammatoire systémique chronique à bas bruit et notamment intestinal (Yan *et al.* 2009). L'obésité de la mère pendant la gestation, suite à des régimes obésogènes (couverture de 150% des besoins totaux des brebis), entraîne une inflammation intestinale chez les descendants (Yan *et al.* 2009 ; Zhu *et al.* 2009 ; Yan *et al.* 2011). Le statut de la mère entraîne l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires, l'activité des macrophages et l'activation de deux voies de régulation (la voie des NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B) et JNK (c-Jun Nterminal kinase)).

Une supplémentation en sélénium pendant la gestation peut induire cette inflammation chez le descendant s'il existe une suralimentation globale concomitante. Un régime riche en énergie ou en sélénium a des conséquences minimales en termes d'inflammation intestinale. C'est la combinaison des deux facteurs qui accroît l'inflammation (Wang *et al.* 2012).

L'inflammation intestinale peut être à l'origine d'une fibrose (Yan *et al.* 2011 ; Wang *et al.* 2012) suite à l'augmentation du signal TGF- $\beta$  qui induit une accumulation de collagène dans le tube digestif.

Cette inflammation peut à terme diminuer les performances de croissance en altérant les échanges de nutriments. De plus, des conséquences sur l'immunité intestinale sont possibles avec une diminution d'efficacité lors d'inflammation. Elles peuvent donc fragiliser la bonne santé intestinale et générale de l'animal, ce qui aggrave encore l'atteinte de la croissance.

## Autres

Le développement des estomacs est aussi soumis à l'influence du régime maternel. Le réseau (Meyer *et al.* 2010b : Bv, j30-125) et les estomacs en général (Meyer *et al.* 2013 : Ov, j40-147) peuvent voir leur taille augmentée chez des descendants nés de mères restreintes de 30% de façon globale, par rapport à des descendants nés de mères bien nourries. Le développement de la caillette, affecté lors de restriction énergétique de 40% en fin de gestation chez les brebis, peut avoir des conséquences digestives, mais aussi sur les voies de contrôles périphérique de la prise alimentaire et de la régulation du métabolisme énergétique à la suite d'une atteinte de la muqueuse abomasale, qui voit ses sécrétions modifiées, sans atteinte de la voie hypothalamique (Sébert *et al.* 2011).

La digestibilité des aliments peut être programmée lors d'une alimentation riche en fibre chez des vaches en deuxième moitié de gestation. Les génisses dont les mères ont mangé de la paille d'orge plutôt que du foin de dactyle et de brome (pour un régime isocalorique, isoazoté, avec les mêmes minéraux et vitamines, mais un facteur dix en sucres solubles) mangent plus de paille d'orge à 8 mois et la digèrent mieux que les témoins (Wiedmeier *et al.* 2012).

La programmation foetale du poids pendant la vie est très difficile à interpréter. Les effets perdurent jusqu'au moins l'âge de deux ans et un effet sexe est à noter : les mâles qui sont plus sujets à une programmation foetale du poids par l'alimentation de la mère pendant la gestation que les femelles.

Concernant le GMQ, les observations sont contradictoires quant à l'effet d'un type de restriction. Il est souvent programmé mais il n'existe pas de déterminismes pour son augmentation ou sa diminution. On distingue deux périodes pendant lesquelles les effets de la programmation de la croissance peuvent se révéler. D'une part, pendant la période néonatale : une croissance compensatrice peut se mettre en place dans les six premières semaines de vie, lorsque le poids de naissance est diminué. D'autre part, il existe des effets sur la croissance qui ne se révèlent que pendant la phase de finition des mâles.

Les mécanismes à l'origine de la programmation foetale de la croissance post-natale sont nombreux, interconnectés et non spécifiques d'un type de restriction. L'axe somatotrope joue un rôle majeur. La thyroïde est impliquée et une programmation de l'alimentation des descendants a lieu, à travers des modifications du comportement alimentaire, de l'appétit et de l'efficacité du système digestif.

L'étude des caractères phénotypiques que sont le poids et le GMQ, tant chez le fœtus que durant la vie post-natale permet de montrer que lors de nutrition non optimale du fœtus pendant toute ou partie de la gestation, des modifications et des adaptations physiologiques ont lieu. Ces adaptations, endocriniennes et métaboliques, ont de nombreuses conséquences sur beaucoup d'organes et de fonctions au cours de la gestation. Des modifications persistent au cours de la vie post-natale ce qui montre bien leur programmation. Elles sont variées et la nature de la restriction ou de la suralimentation de la mère ne permet pas de prédire leurs effets pour le descendant.

Il existe de nombreux mécanismes compensatoires pour soutenir le développement normal du fœtus et du descendant pendant sa vie post-natale, notamment en termes de croissance. Mais miser sur ces croissances compensatrices pour restreindre l'alimentation des animaux n'est pas du tout judicieux car on ne peut pour l'instant pas déterminer suite à quel type de traitement alimentaire elles peuvent avoir lieu. C'est un fait intéressant à observer, mais l'utilisation en élevage de ce phénomène est à proscrire, au vu des nombreuses modifications chez l'individu autres que le simple poids et GMQ.

Nous allons à présent voir que la composition corporelle peut être programmée pendant la vie fœtale, et ce sans atteinte le plus souvent du poids de naissance.

### **III- LA PROGRAMMATION FŒTALE NUTRITIONNELLE DE LA COMPOSITION CORPORELLE**

#### **1- PROGRAMMATION FŒTALE DU DÉVELOPPEMENT MUSCULAIRE ET DES CARACTÉRISTIQUES DE LA VIANDE**

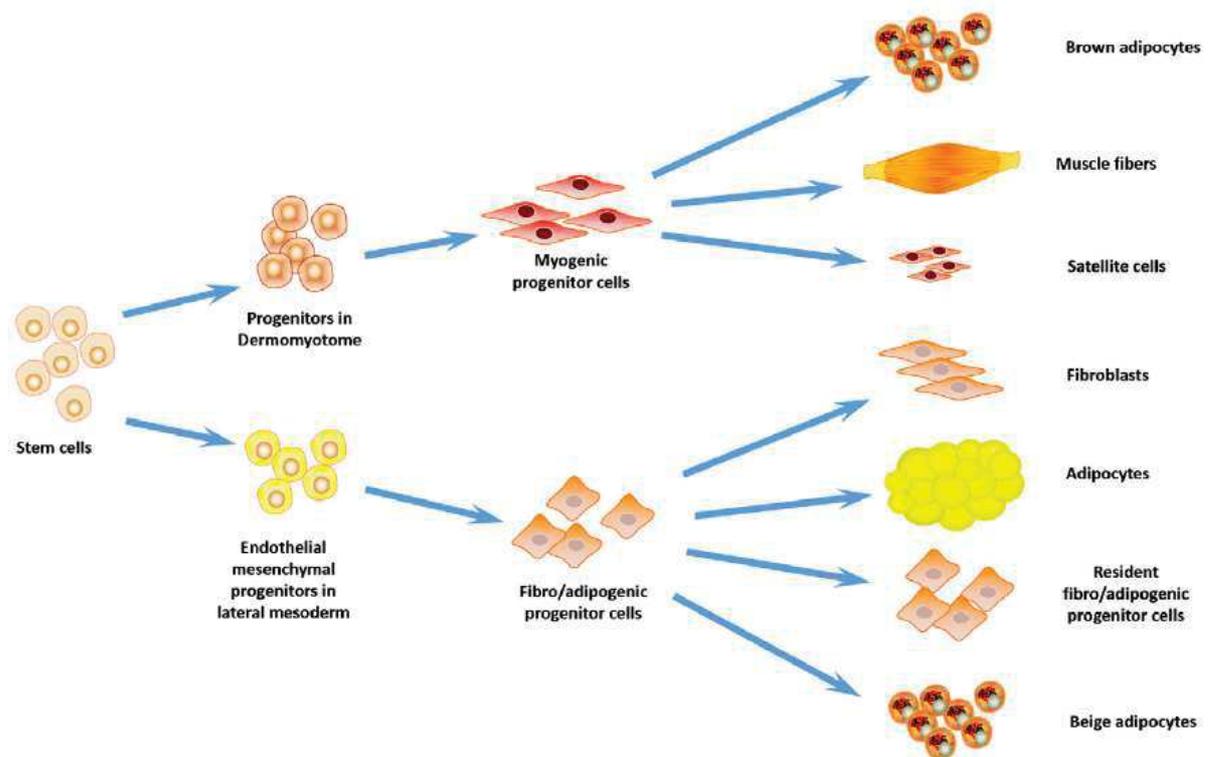
##### **a. LES MÉCANISMES DE DIFFÉRENCIATION DES CELLULES MÉSENCHYMATEUSES DU MUSCLE SQUELETTIQUE**

Précocement pendant le développement embryonnaire, un pool de précurseurs mésenchymateux provenant du mésoderme prolifère, puis diverge formant ainsi deux lignées au devenir différent :

- une lignée myogénique dérivant du dermomyotome et à l'origine des fibres musculaires et des cellules satellites,
- une lignée adipogénique/fibrogénique provenant du mésoderme latéral et qui se différencie en adipocytes, fibroblastes et précurseurs fibro-adipogénique résidents (Du *et al.* 2015 ; cf figure n°2).

La prolifération et le recrutement des précurseurs myogéniques durant le développement foetal entraînent la croissance du muscle et le développement du tissu maigre. A l'inverse, la stimulation de la différenciation adipogénique de la voie adipogénique/fibrogénique au sein du muscle conduit au développement d'adipocytes intramusculaires et à la réduction du tissu conjonctif, ce qui confère à la viande son marbré et sa tendreté, deux qualités qui sont recherchées dans la filière bouchère (Du *et al.* 2015).

**Figure 2 : Développement précoce du mésoderme et différenciation des précurseurs mésenchymateux en deux lignées myogénique ou fibro-adipogénique au cours du développement musculaire foetal, d'après Du *et al.* 2015.**



### i. MYOGENESE

La différenciation des cellules mésenchymateuses pour entrer dans la lignée myogénique se fait sous l'influence de signaux provenant des tissus voisins. Des signaux tels que Wingless

and Int (Wnt) produisant des  $\beta$ -caténines (voie Wnt/  $\beta$ -cat) et Sonic hedgehog régulent l'expression de paired box Pax 3 et Pax7, qui initient l'expression de facteurs régulateurs de la myogenèse (MRF) (Du *et al.* 2010).

Les cellules du mésoderme recrutées pour la myogenèse deviennent d'abord des cellules Pax3+ puis des cellules Pax7+. C'est l'expression des MRF Myf-5 (Myogenic factor-5) et MyoD (myogenic differentiation 1) qui fait rentrer ces cellules dans la voie de différenciation myogénique (Du *et al.* 2010 ; Du *et al.* 2015).

Les cellules Myf-5 peuvent ensuite se différencier, selon les marqueurs en jeu, en cellules satellites, fibres musculaires, fibroblastes ou adipocytes bruns ou beiges (nouveau pool d'adipocytes brown-like découvert récemment et produisant aussi UCP-1, une protéine à l'origine de production de chaleur) (Du *et al.* 2015).

On peut différencier la myogenèse en deux étapes :

- la myogenèse primaire à l'origine des premières myofibres durant le développement embryonnaire (2 premiers mois post-conception chez les bovins : Du *et al.* 2010),
- la myogenèse secondaire produisant des myofibres secondaires, formant la majorité des fibres musculaires chez les adultes a lieu entre 2 et 7-8 mois de gestation chez les bovins (Du *et al.* 2010).

Les fibres musculaires, cellules plurinucléés de plusieurs centimètres de long, constituent l'unité de base du muscle. Au sein de chaque myofibre se trouvent des myofibrilles, composées d'actine et de myosine dont les glissements relatifs permettent les mouvements d'élongation et la contraction des muscles. On distingue 3 types de fibres musculaires qui sont représentées différemment selon les muscles :

- fibres de type I : de petit calibre et à contraction lente et à métabolisme oxydatif (glycolyse aérobie),
- fibres de types IIB : de grand calibre et à contraction rapide et à métabolisme glycolytique,
- fibres de type II A : d'action rapide ayant un métabolisme oxydatif et glycolytique.

La formation des myofibres a lieu exclusivement avant la naissance. La croissance post-natale des muscles est due à l'augmentation de la taille des fibres sans formation des nouvelles fibres. C'est la fusion après prolifération et différenciation myogénique des cellules satellites (cellules myoblastiques devenues quiescentes et se trouvant autour des fibres musculaires matures dans le muscle après la naissance) avec les fibres musculaires existantes qui permet cette croissance (Du *et al.* 2015).

La myogenèse qui a lieu quasi exclusivement durant la vie fœtale, nécessitant de nombreux nutriments, le développement musculaire est vulnérable à une déficience maternelle en nutriments. De plus, le muscle squelettique a une priorité moindre pendant le développement fœtal par rapport aux organes tels que le cerveau, le cœur et le foie, ce qui accroît cette vulnérabilité (Du *et al.* 2015).

Chez les bovins, la majorité des fibres musculaires se forment entre 2 et 7 mois de gestation, rendant cette période critique pour le bon développement musculaire. Le muscle squelettique subit ensuite une maturation en fin de gestation (à partir de j105 chez les ovins et j 210 chez les bovins). Une restriction alimentaire de la mère pendant cette période n'a donc probablement pas d'impact majeur sur le nombre de fibres musculaires (Fahey *et al.* 2005a ; Du *et al.* 2015).

## ii. ADIPOGENESE ET FIBROGENESE

Les précurseurs des adipocytes possèdent également un potentiel fibrogénique et sont nommés précurseurs fibro-adipogéniques (FAP). A cause de l'origine de ces cellules, le développement adipeux chez le fœtus débute avec la formation des capillaires entre les tissus mésenchymateux (Du *et al.* 2015).

Pendant le développement post-natal, une partie des FAP reste dans la fraction vasculaire stromale du tissu adipeux et devient une source de préadipocytes et d'adipocytes pour le développement plus tard du tissu adipeux (Du *et al.* 2015). On distingue trois principaux types de tissus adipeux selon leur localisation anatomique : les tissus adipeux abdominaux (omentaux, périrénaux et mésentériques), les dépôts sous-cutanés et le tissu adipeux intramusculaire.

L'adipogenèse se déroule en deux étapes avec d'abord le recrutement adipogénique, régulé par Zfp423 et ensuite la différenciation, régulée par le péroxysome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ).

L'adipogenèse et la néovascularisation sont temporellement et spatialement associées. Les préadipocytes migrent le long du réseau capillaire en formation pour former ensuite le tissu adipeux, sous l'influence de l'intégrine  $\alpha\beta3$  et de l'inhibiteur de l'activation du plasminogène 1 (plasminogen activator inhibitor 1), présents à la fois dans les préadipocytes et dans les cellules endothéliales capillaires (Du *et al.* 2015).

Le marbré (gras intramusculaire) est une caractéristique majeure de la viande pour sa palatabilité et dépend entièrement de la vie fœtale, pendant laquelle sont formés les adipocytes intramusculaires, qui permettront pendant l'engraissement des animaux

l'accumulation du gras et du marbré. Ainsi, le bon développement des adipocytes intramusculaires est crucial pour la production bouchère (Du *et al.* 2010).

Les premiers événements de l'adipogenèse, incluant la formation du réseau vasculaire servant ensuite de support au tissu adipeux, ont lieu en même temps que la myogenèse primaire. Le recrutement adipogénique a lieu sur toute la période de myogenèse secondaire et la majeure partie de la formation des adipocytes a lieu de la fin de gestation jusqu'au début du sevrage. C'est pourquoi une modification alimentaire peut voir des conséquences sur l'adiposité intramusculaire (Du *et al.* 2015).

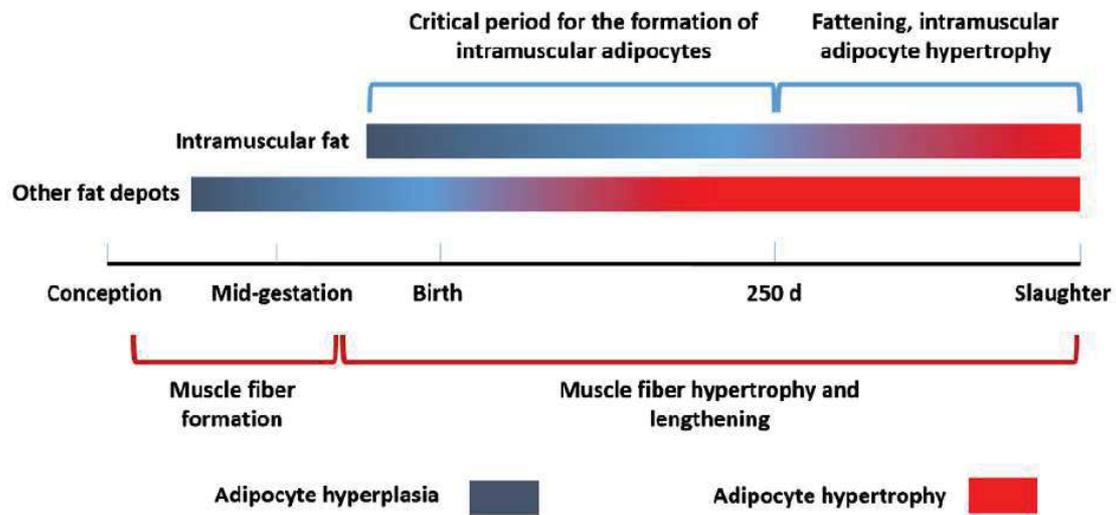
Le développement du tissu adipeux est indissociable de la formation du tissu conjonctif, le tissu adipeux étant même considéré comme un tissu conjonctif spécialisé. La fibrogenèse a donc lieu simultanément. Puisque l'adipogenèse et la fibrogenèse dérivent de la même lignée cellulaire, une corrélation positive est attendue. Les fibroblastes synthétisent le tissu conjonctif (en majeure partie constitué de collagène) entourant les faisceaux musculaires, qui forment ensemble la structure du muscle. La compréhension de la fibrogenèse chez les ruminants est très limitée à ce jour (Du *et al.* 2015).

### **iii. RELATION DE COMPETITION ENTRE LA MYOGENESE, L'ADIPOGENESE ET LA FIBROGENESE**

Les adipocytes et les cellules musculaires dérivant du mésoderme pendant la période embryonnaire, la myogenèse précoce et l'adipo-fibrogenèse peuvent être considérés comme des phénomènes en compétition. Chez des bovins à croissance musculaire importante, le marbré est moindre et Duarte *et al.* (2013b) a montré que la myogenèse était plus faible et l'adipogenèse intramusculaire plus élevée chez le Wagyu cattle (race bovine connue pour son marbré extrême) que chez les Angus.

Cette compétition donne l'opportunité de pouvoir orienter la voie de différenciation de ces lignées cellulaires identiques d'origines en faveur de l'adipogenèse et donc du développement du gras intramusculaire afin d'augmenter le goût de la viande. D'un autre côté, diminuer la fibrogenèse réduit le tissu conjonctif intramusculaire et augmente la tendreté de la viande, ce qui ensemble contribue à améliorer les qualités palatables de la viande. Toutefois, les mécanismes déterminant de la différenciation adipogénique ou fibrogénique demeurent inconnus. Zfp423 est un régulateur critique de la différenciation adipogénique : la sur-expression de cette protéine accentue la différenciation adipogénique alors que son knockdown l'atténue. De plus, la surexpression de Zfp423 réduit la fibrogenèse. Ainsi Zfp423 pourrait être potentielle une cible moléculaire pour ces manipulations de la qualité de la viande (Du *et al.* 2015).

Figure 3 : Chronologie du développement musculaire et adipeux chez les vaches allaitantes, d'après Du *et al.* 2015.



L'effet de l'alimentation de la mère sur la masse musculaire n'est pas interprétable étant donné les données contradictoires et les protocoles expérimentaux trop différents (*cf* tableau 13). La masse musculaire en soi n'est pas informative compte-tenu de l'implication des cellules musculaires, adipeuses et fibreuses. La surface des muscles semble quant à elle non modifiée par les traitements alimentaires (Micke *et al.* 2010b ; Underwood *et al.* 2010 ; Blair *et al.* 2013 ; Mohrhauser *et al.* 2015a ; Wilson *et al.* 2015).

On s'intéressera donc séparément à la programmation des trois types de tissus composant le muscle. Il est aussi intéressant de noter que les articles cités ci-après montrent des effets sur le muscle lors de restrictions à de périodes variées, c'est-à-dire, avant, après ou pendant les périodes critiques concernant la mise en place des différents tissus (*cf* figure n°3). Mais *a contrario*, on peut observer une absence d'effet sur les caractéristiques de la viande alors qu'une restriction marquée a lieu pendant la phase de développement musculaire maximum chez les bovins (Blair *et al.* 2013). Tout cela nous renseigne sur les mécanismes complexes et non synchrones de la restriction mis en jeu dans la programmation musculaire et qui sont encore très loin d'être connus.

**Tableau 13 : Effets des traitements alimentaires de la mère pendant la gestation sur la masse musculaire des descendants (Bv : bovins ; Ov : ovins ; EM : énergie métabolisable ; PB : protéines brutes ; T : besoins totaux ; x% : pourcentage de couverture des besoins ; ↘ ou ↗ T : restriction ou suralimentation globale dont la sévérité n'a pas été quantifiée avec précision).**

Augmentation de la masse musculaire	Absence de modification de la masse musculaire	Diminution de la masse musculaire
Underwood <i>et al.</i> 2010 (Bv, 200% PB, j120-180)	Brameld <i>et al.</i> 2000 (Ov, 60% EM, j28-80)	Long <i>et al.</i> 2012a (Bv, 70% T, mi-gest.)
Martin <i>et al.</i> 2012 (Ov, ↘T j21-50 puis ↗T j50-140)	Zhu <i>et al.</i> 2006 (Ov, 50% T, j28-78)	Mohrhauser <i>et al.</i> 2015a (Bv, 80% EM, j109-207)
	Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov, 175% T, j30-80)	Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov, 50% T, j30-80)

## b. EFFETS SUR LA MYOGENESE

Le nombre de fibres musculaires est diminué lors de restriction alimentaire globale chez des brebis ayant lieu soit pendant la période critique en mi-gestation, soit en préimplantation ou en fin de gestation (respectivement Zhu *et al.* 2006 et 2008 ; Costello *et al.* 2008). D'après Costello *et al.* (2008), la diminution du nombre de myofibres total s'accompagne d'une diminution de la densité des myofibres dans le muscle. Celle-ci peut être expliquée par une redistribution des ressources pendant la restriction, au profit d'organes plus importants *via* une réduction de la densité des capillaires. Une augmentation de la densité des myofibres a lieu lors de suralimentation globale en milieu de gestation chez des brebis (Sen *et al.* 2015). Chez les bovins, une restriction globale durant les 85 premiers jours de gestation augmente le diamètre des myofibres primaires à j85 (Gonzalez *et al.* 2013), mais après une réalimentation jusqu'au terme, des phénomènes compensatoires se mettent en place. Ainsi, à la naissance, la taille des myofibres redevient similaire à celle des témoins. Cette augmentation de diamètre est attribuée à une augmentation de la fusion des cellules Pax-7 (Gonzalez *et al.* 2013). *A contrario*, une suralimentation globale chez des brebis en périconception et début de gestation (j-60-75) diminue le diamètre des fibres musculaires primaires chez le fœtus (Tong *et al.* 2009).

De nombreuses altérations des mécanismes régulant la myogenèse ont été démontrées lors de manipulations nutritionnelles de la mère, et peuvent contribuer à ces effets sur les cellules musculaires.

Une sous-activation de la voie des Wnt/ $\beta$ -caténines a lieu lors de suralimentation globale de 50% en périconception chez des brebis et cause une diminution de la myogenèse par diminutions de la synthèse de marqueurs myogéniques (MyoD et myogénine). Le diamètre des fibres musculaires est alors diminué. Ce frein de la voie des Wnt/ $\beta$ -caténines est ici la

conséquence de l'augmentation de la voie des NF- $\kappa$ B suite à une inflammation du tissu musculaire causé par l'obésité de la mère (Tong *et al.* 2009).

Même si cette voie semble être la plus importante dans la régulation de la myogenèse, il existe une autre voie qui peut être affectée par l'alimentation de la mère. Il s'agit de la voie basée sur le signal mTOR (mammalian target of rapamycin), qui est un signal cellulaire important pour la sensibilité aux nutriments disponibles et pour la myogenèse. En aval de cette voie se trouvent des protéines qui contrôlent la traduction de l'ARNm et donc la synthèse protéique, indispensable à la myogenèse et croissance musculaire (Zhu *et al.* 2004). Lors de restriction globale de 50% chez des brebis en milieu de gestation, on observe un développement musculaire foetal retardé, avec moins de myofibres secondaires à j78. Cette diminution peut être le résultat d'une diminution du signal mTOR observée simultanément, la diminution du signal pouvant réduire la prolifération des myoblastes et la formation des fibres secondaires (Zhu *et al.* 2004).

Les IGF-1 et 2 activent la voie des mTOR dans les muscles en se fixant sur un IGF1R ou un récepteur à l'insuline. Lors de restrictions globales de 30% en périconception ou en préimplantation (j0-6), on observe une augmentation des IGF-1 dans le muscle, ce qui peut contribuer à l'activation de cette voie et augmenter la myogenèse (Lie *et al.* 2015). Dans cet essai, différents effets sont mis en évidence mais ils ne concourent pas tous à une stimulation du développement musculaire. En effet, on observe une diminution de la protéine myostatine, qui inhibe la prolifération des myoblastes, leur différenciation et la synthèse protéique, à travers l'inhibition de l'expression de gènes comme MYOD, myogénine ou Myf-5. Mais dans le même temps, on observe une diminution de l'expression de Myf-5. Donc il faut envisager que différentes voie agissent, et ce dans un système plutôt de freins et d'accélérateurs, plutôt que dans un même et unique sens. Ici, la voie des Wnt/  $\beta$ -cat n'est pas évaluée et on ne peut pas exclure qu'elle soit à l'origine de l'augmentation de Myf-5.

L'expression des IGF-1 musculaires peut être diminuée lors de restriction globale de 40% pendant le premier trimestre de gestation chez des bovins, sans effet sur l'IGF1R (Gonzalez *et al.* 2013).

De plus, des effets épigénétiques interviennent en modulant l'expression de certains gènes impliqués dans les signalements IGF, la myogenèse et la synthèse de protéines, notamment *via* la voie des miARN, lors de variation de la source d'énergie (enrubannage de luzerne, ensilage de maïs ou drêches sèches de maïs de brasserie) pendant les deux derniers tiers de gestation chez des brebis (Peñagaricano *et al.* 2014 ; Lie *et al.* 2015).

La représentation des différents types de fibres musculaires peut être programmée par l'alimentation de la mère. Une restriction alimentaire globale de 50% en milieu de gestation chez des brebis entraîne chez les agneaux nouveau-nés une modification du *ratio* fibres

lentes : fibres rapides en faveur des lentes (Fahey *et al.* 2005b ; Daniel *et al.* 2007). Ces mêmes agneaux à 17 ou 24 semaines montrent un *ratio* inversé, cette fois en faveur des fibres rapides, ce qui montre qu'une alimentation post-natale correcte permet un ajustement des fibres lentes ou rapides (Daniel *et al.* 2007). Une suralimentation globale quant à elle entraîne une augmentation de la proportion des fibres rapides chez les ovins. Alvarenga *et al.* (2016) ne mettent pas en évidence de modification du type de fibres lors de sur ou sous-nutrition protéique chez des bovins pendant le premier trimestre, de même pour une restriction énergétique entre j55-95 et j85-115 chez des ovins (Daniel *et al.* 2007). Il est difficile de conclure, mais il semblerait qu'une suralimentation favoriserait le développement des fibres rapides, alors qu'une restriction favoriserait les fibres lentes.

### C- EFFETS SUR L'ADIPOGENESE ET PROGRAMMATION DU MARBRE DE LA VIANDE

L'indice de marbré de la viande permet d'évaluer macroscopiquement la quantité et la dispersion du gras intramusculaire. Les différentes manipulations nutritionnelles de la mère, quelle que soit la nature et la période de restriction, ne programme pas le score de marbré chez les descendants, ovins ou bovins (Underwood *et al.* 2010 ; Blair *et al.* 2013 ; Mohrhauser *et al.* 2015a et b ; Winston *et al.* 2015 ; Alvarenga *et al.* 2016 ; Wilson *et al.* 2016). Il n'y a qu'un seul cas où le marbré a été augmenté, dans un contexte de restriction globale pendant le premier et le deuxième trimestres chez des génisses (Micke *et al.* 2010b).

Lorsque que l'indice de marbré n'a pas été modifié, des analyses ont été faites pour mesurer le pourcentage de graisse du muscle et une absence d'effet macroscopique s'accompagne d'une absence d'effet microscopique chez des jeunes bovins dont les mères ont perdu 1 point de note d'état corporel pendant le deuxième trimestre de gestation (Blair *et al.* 2013 ; Mohrhauser *et al.* 2015a et b).

Duarte *et al.* (2014), en étudiant les effets d'une suralimentation globale de 50% chez des vaches de j47 à j240, montrent que les deux régulateurs de l'adipogenèse intramusculaire Zfp423 et PPAR $\gamma$  ne sont pas modifiés, quel que soit le stade de la gestation.

Lors de restriction alimentaire globale de 50% chez des brebis entre j28 et j78, on observe une augmentation des triglycérides intramusculaires chez les agneaux de 8 mois, qui s'accompagne d'une diminution de l'activité de la carnitine palmitoyltransférase-1. C'est une enzyme clé dans le contrôle de l'oxydation des acides gras et sa diminution pour le muscle squelettique peut contribuer à l'augmentation de gras intramusculaire (Zhu *et al.* 2006).

L'obésité de la mère entraînant une augmentation de l'adipogenèse intramusculaire à la mi-gestation chez leur fœtus, Yan *et al.* (2013) ont étudié une suralimentation globale de 50% de j-60 à j75 sur des brebis. Cette suralimentation a des effets épigénétiques dans les

muscles du fœtus avec une modification des ARNmi. L'ARNmi let-7g est très abondant dans le muscle et il est réduit chez les fœtus suralimentés, ce qui correspond à une augmentation de l'expression du gène cible. Or les marqueurs adipogénique sont moins exprimés dans les cellules qui surexpriment let-7g. Donc ici une diminution des ARNmi pourrait être un des mécanismes concourant à l'augmentation de l'adipogenèse intramusculaire.

Les gènes régulant l'adipogenèse ne sont pas affectés par une restriction énergétique en milieu de gestation chez les bovins (Mohrhauser *et al.* 2015b).

#### d- EFFETS SUR LA FIBROGENESE ET PROGRAMMATION DE LA TENDRETE DE LA VIANDE

La tendreté de la viande est le reflet de sa teneur en collagène et donc de la fibrogenèse ayant eu lieu pendant la gestation. Elle peut s'évaluer grâce à la force de cisaillement de Warner-Bratzler (WBSF). Plus la force nécessaire pour cisailier une pièce de viande standardisée est grande, moins elle est tendre.

**Tableau 14 : Effets de l'alimentation de la mère sur la mesure de la Warner-Bratzler Shear Force (WBSF) de la viande des descendants (Bv : bovins ; Ov : ovins ; x% : pourcentage de couverture des besoins ; PB : protéines brutes ; EM : énergie métabolisable ; T : apports totaux ; péri : péri-conception ; T1 2 ou 3 : trimestre 1 2 ou 3 ;  $\nearrow$ nev : intensité de la supplémentation en protéines non évaluée avec précision).**

Augmentation de la WBSF	Absence d'effet sur la WBSF	Diminution de la WBSF
Summers <i>et al.</i> 2015 (Bv, $\nearrow$ nev PB, T3)	Mohrhauser <i>et al.</i> 2015a (Bv, 80% EM, j109-207)	Underwood <i>et al.</i> 2010 (Bv, 200% PB, j120-180)
Alvarenga <i>et al.</i> 2016 (Bv, 70% PB, péri ou T1)	Sen <i>et al.</i> 2015 (Ov, 50 ou 175% T, j30-80)	Mohrhauser <i>et al.</i> 2015b (Bv, 80% EM, T2)

L'analyse des données actuelles (*cf* tableau n°14) ne permet pas de conclure quant à l'effet d'un traitement alimentaire sur la tendreté.

En revanche, les données concernant le collagène nous permette de dire :

- qu'une restriction alimentaire chez des bovins fait diminuer la teneur des muscles en collagène (Mohrhauser *et al.* 2015b : -1 point de NEC pendant le deuxième trimestre ; Alvarenga *et al.* 2016 : restriction protéique en péri-conception),
- et qu'une suralimentation globale de 50% chez des brebis depuis la préconception jusqu'au terme (Huang *et al.* 2012) ou en milieu et fin de gestation chez les bovins (Duarte *et al.* 2014) entraîne une augmentation du collagène.

Lors de suralimentation chez la mère, le fœtus a un statut inflammatoire plus élevé et une augmentation de la réponse inflammatoire dans le muscle squelettique du fœtus s'accompagne d'une augmentation du signal TGF- $\beta$  et d'une accumulation de collagène (Huang *et al.* 2012 ; Duarte *et al.* 2014). Le TGF- $\beta$  stimule la fibrose, en partie par diminution de l'expression des métalloprotéinases de matrice (MMPs), qui clivent des composants de la matrice extracellulaire. Il augmente également l'expression des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMPs) qui jouent un rôle important dans le turn-over de la matrice extracellulaire (Huang *et al.* 2012). L'effet sur le collagène observé chez le fœtus s'observe aussi à 2,5 ans chez des ovins après une suralimentation globale de 50% depuis la périconception jusqu'au terme. On ne dispose pas des valeurs de TGF- $\beta$ , mais il existe une diminution des MMPs et une augmentation des TIMPs, reflétant une augmentation des TGF- $\beta$  comme chez le fœtus (Huang *et al.* 2012).

Les lysyl oxidases catalysent l'étape clés dans le cross-linking du collagène et de l'élastine, indispensable pour la bonne fonction du tissu conjonctif. On observe une programmation fœtale de ce phénomène visible à 2,5 ans chez des ovins dont la mère a été suralimentée de façon globale (+30%) pendant toute la gestation (Huang *et al.* 2012) : le cross-linking et l'expression de la lysyl oxidase sont augmentés. Une augmentation du collagène et du cross-linking dans les muscles est importante car la fibrose est connue pour altérer la fonction musculaire et surtout en productions animales, elle diminue les qualités palatables de la viande.

Il est intéressant de noter que même si la fibrogenèse et l'adipogenèse sont étroitement liées, une atteinte de la fibrogenèse ne s'accompagne pas de modifications de l'adipogenèse, ni même de la myogenèse (Duarte *et al.* 2014 ; Mohrhauser *et al.* 2015b).

Les caractéristiques de la viande sont programmées par une alimentation non optimale de la mère, mais au vu des mécanismes complexes et simultanés et qui peuvent avoir des effets différents, il est difficile de dégager des grandes tendances qui permettraient d'utiliser la programmation fœtale pour améliorer les qualités et la quantité de la viande. Il semblerait que le développement des fibres musculaires et du tissu adipeux intramusculaire ne soit pas vraiment modifié lors d'altération de la nutrition du fœtus. Seul le collagène est clairement modifié : une sous-alimentation globale sur l'ensemble de la gestation chez les bovins diminue la teneur en collagène des muscles, alors qu'une suralimentation chez des ovins ou des bovins augmente cette teneur, notamment *via* des phénomènes de fibrose suite à l'inflammation musculaire entraînée par la suralimentation. Il faut toutefois relativiser l'importance pour l'élevage de ces modifications, car même si des différences existent au niveau moléculaire, elles n'ont pas de conséquences macroscopiques sur la tendreté de la viande. D'autres études méritent d'être menées. Ainsi, il existe de nombreuses pistes pour agir grâce à

l'alimentation sur la quantité et la qualité de la viande mais à ce jour, elles ne sont pas assez étudiées pour en tirer des conséquences pratiques en termes de conduite de l'alimentation.

## 2- PROGRAMMATION FŒTALE DE LA REGULATION DE L'ADIPOSITE

Le tissu adipeux est le principal organe de stockage d'énergie. Les adipocytes sont capables de synthétiser des acides gras, de les estérifier en triglycérides, de les stocker dans les vacuoles lipidiques et plus tard d'hydrolyser ces lipides pour subvenir aux besoins en énergie des différents tissus (Robelin and Casteilla 1990).

Le développement des cellules adipeuses a lieu durant les 5 derniers mois de gestation chez les bovins et continue après la naissance (Du *et al.* 2013). Contrairement aux cellules musculaires dont le nombre est fixé à la naissance et qui ne connaissent au cours du développement post-natal qu'une croissance en diamètre, le nombre d'adipocytes s'accroît pendant la vie. Chez les bovins, il passe notamment de 19 milliards à la fin de la vie fœtale à 124 milliards chez l'adulte. Le diamètre des adipocytes augmente aussi pendant la vie post-natale, en passant de 40 microns en moyenne en fin de gestation à 120 microns chez le bovin adulte à cause de l'augmentation de la taille de la vacuole lipidique due à l'accumulation de triglycérides (Robelin and Casteilla 1990).

Les deux rôles de la cellule adipeuse sont :

- De stocker l'énergie en excès sous forme de lipides dans les vacuoles lipidiques lorsque le bilan énergétique est positif, sous l'influence de l'insuline. Les principales formes d'énergie circulante sont les triglycérides, les phospholipides transportés par les lipoprotéines, les acides gras non estérifiés et les acides gras volatils et vont donc être captés par les adipocytes puis subir la lipogenèse. On a alors une première phase d'accroissement des acides gras libres, qui proviennent soit de l'hydrolyse des lipides par la lipoprotéine-lipase soit de la synthèse à partir des acides gras volatils. La seconde étape consiste en l'estérification de ces acides gras en triglycérides, cette réaction nécessitant du glucose.
- De restituer cette énergie lors de déficit énergétique : les triglycérides sont hydrolysés en acides gras et glycérol grâce à la lipase hormone-sensible dans l'adipocyte, puis les produits de l'hydrolyse, les acides gras non estérifiés (AGNE), sont envoyés dans la circulation générale comme précurseurs énergétiques pour les différents tissus. On a vu que le développement du tissu adipeux se fait grâce au développement du réseau vasculaire. Le lien entre le réseau vasculaire et adipeux prend donc ici tout son sens (Robelin and Casteilla 1990).

On distingue 3 principaux types de tissus adipeux selon leur localisation : abdominaux, sous-cutanés et intramusculaires, mais tous subissent la même ontogenèse (*cf infra*). Les caractéristiques des tissus adipeux dépendent du site anatomique du dépôt. En effet, les dépôts abdominaux (omentaux, mésentériques et périrénaux) renferment les adipocytes les plus gros et les sous-cutanés les plus petits (Robelin and Casteilla 1990).

La leptine est une hormone protéique ; elle est synthétisée et sécrétée en très grande majorité par les adipocytes. La concentration plasmatique en leptine est directement corrélée à la masse adipeuse uniloculaire *ie* au tissu adipeux blanc (Mühlhäusler *et al.* 2002) et à la prise alimentaire. Elle joue un rôle prépondérant dans la régulation de l'homéostasie énergétique *via* une action centrale en diminuant l'appétit et la prise alimentaire et en augmentant la mobilisation des graisses et la dépense énergétique chez les adultes. On pense qu'une exposition prolongée à une forte concentration circulante en leptine peut entraîner une résistance, qui conduit à une rupture de l'équilibre énergétique et à l'obésité (Edwards *et al.* 2005).

Chez les ovins, la leptine est synthétisée et sécrétée chez le fœtus en fin de gestation. Cette synthèse de leptine est régulée par l'insuline fœtale et le niveau de sécrétion est corrélé à la proportion de graisse uniloculaire présente dans les dépôts adipeux (Edwards *et al.* 2005).

Les liens entre la leptine fœtale et maternelle ne sont pas bien connus. Il semblerait qu'il y ait une relation directe entre les deux, mais uniquement chez les jumeaux chez les ovins. Il est possible qu'une modification de la composition maternelle et son adiposité au début ou milieu de gestation détermine à la fois les capacités de synthèse et d'excrétion de la leptine, chez le fœtus et la mère. Une modification du transfert placentaire de la leptine maternelle est une autre explication qui pourrait être envisagée. En effet, la leptine n'est pas synthétisée par le placenta, seul le récepteur à la leptine est exprimé et une modification de la présence de ce récepteur pourrait modifier les niveaux fœtaux. Mais on est très loin de comprendre les mécanismes. De plus, l'effet de la taille de la portée n'est pas encore expliqué (Edwards *et al.* 2005).

Chez les ovins, il existe un pic de leptine dans les 2-3 premières semaines postnatales, qui est un facteur important dans le développement des circuits hypothalamiques qui contrôlent l'homéostasie énergétique et l'appétit (Shasa *et al.* 2015).

#### **a. PROGRAMMATION DE L'ADIPOSITE GENERALE ET DES CARACTERISTIQUES DES DEPOTS ADIPEUX**

##### **i. ADIPOSITE GENERALE DE LA CARCASSE**

L'adiposité corporelle est fortement programmable *in utero via* l'alimentation de la mère pendant la gestation et la périconception. Nous avons vu dans la partie précédente la programmation des dépôts adipeux intramusculaires. Ici, nous nous attacherons à l'adiposité générale de la carcasse, ainsi qu'aux dépôts sous-cutanés et viscéraux (abdominaux pour la plupart). Chez le fœtus, le tissu adipeux périrénal, ultra majoritaire (les dépôts sous-cutanés étant inexistant) est le seul étudié. Chez les jeunes et les adultes, on dispose de différents moyens pour juger de l'adiposité. D'abord, du vivant de l'animal, on peut utiliser la NEC (note d'état corporel) qui reflète la quantité de tissu adipeux sous-cutané, la mesure échographique de l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané pris en regard de la douzième côte et l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (Dual x-ray absorptiometry, DEXA) qui donne la composition corporelle (masse grasse, maigre et osseuse). A l'abattoir, on évalue l'état d'engraissement général de la carcasse, le poids relatif des différents tissus adipeux, l'épaisseur de gras sous-cutané à la douzième côte et l'indice KPH (pourcentage de graisse périrénale, pelvienne et péricardique).

Dans beaucoup d'articles, il est fait état qu'une restriction globale pendant la gestation entraîne une augmentation de l'adiposité du fœtus qui persiste à terme, avec une conformation musculaire diminuée. Or, en s'intéressant à un grand nombre d'articles, on a vu que les données sur la masse musculaire sont difficiles à interpréter et contradictoires. Pour l'adiposité, les données, plus nombreuses et plus facilement interprétables, permettent de tirer certaines conclusions. Mais avant tout, il en ressort que cette augmentation de l'adiposité n'est pas une conséquence typique de sous-nutrition de la mère.

En effet, une restriction protéique de 45% pendant le dernier trimestre de gestation chez des génisses n'a pas de conséquences sur l'adiposité des veaux (Martin *et al.* 1997). Un excès de protéines chez les bovins, quelle que soit la période à laquelle elle s'exerce entraîne une augmentation de l'adiposité corporelle à 1 et 2 ans chez les mâles comme chez les femelles (Underwood *et al.* 2010 ; Micke *et al.* 2011a ; Wilson *et al.* 2016).

Ensuite, un excès global de nutriments chez des ovins, quelle que soit la période à laquelle il a lieu, entraîne une augmentation de la masse grasse de la carcasse, que ce soit chez les fœtus, comme chez des adultes de 2 ans (Long *et al.* 2009b et c ; George *et al.* 2010 ; Meyer *et al.* 2010a ; Long *et al.* 2012b ; Tuersunjiang *et al.* 2013 ; Long *et al.* 2015). Les effets d'une restriction globale dépendent de la période : lorsque la restriction a lieu en fin de gestation, on observe une diminution de l'adiposité (Budge *et al.* 2004 ; Meyer *et al.* 2010a ; Hoffmann *et al.* 2014).

Concernant l'effet d'une restriction globale en début, milieu et sur toute la gestation, ou d'un excès d'énergie quel que soit le stade de gestation chez des brebis ou des vaches, on observe tantôt une hausse de l'adiposité, tantôt une absence d'effet (*cf* tableaux 15 et 16).

L'analyse des protocoles expérimentaux ne permet pas de faire ressortir des facteurs de variation.

**Tableau 15 : Altérations de l'adiposité totale des descendants lors de restriction globale des mères pendant la gestation (Bv : bovins ; Ov : ovins ; x% : pourcentage de couverture du besoin alimentaire total lors de diminution de la quantité d'aliments distribuée avec conservation de l'équilibre entre les nutriments ; -1 pt de NEC : perte d'un point de note d'état corporel sur la période étudiée).**

<b>Augmentation de l'adiposité totale</b>	<b>Absence de modification de l'adiposité totale</b>
Budge et al. 2004 (Ov, 70%, j8-terme)	Gardner et al. 2005 (Ov, 50%, début de gest.)
Edwards et al. 2005 (Ov, 70%, j7-terme)	Daniel et al. 2007 (Ov, 50%, mi-gest.)
Zhu et al. 2006 (Ov, 50%, j28-78)	George et al. 2009 (Ov, 50%, j28-78)
	Blair et al. 2013 (Bv, -1 pt de NEC, j84-182)
	Sen et al. 2015 (Ov, 50%, j0-terme)

**Tableau 16 : Altérations de l'adiposité totale du descendant lors d'excès d'énergie dans le régime alimentaire de la mère pendant la gestation chez les ovins (x% : pourcentage de couverture du besoin énergétique).**

<b>Augmentation de l'adiposité totale</b>	<b>Absence de modification de l'adiposité totale</b>
Mühlhäusler et al. 2007 (150%, fin de gest.)	Mühlhäusler et al. 2002 (155%, fin de gest.)
Ford et al. 2009 (150%, j-60-75)	Peel et al. 2012 (120%, j0-terme)

Quant à l'effet d'une restriction en énergie chez des ovins ou des bovins, la masse adipeuse peut être augmentée, diminuée ou non programmée, sans qu'on ne puisse identifier de facteurs de variation (cf tableau 17).

**Tableau 17 : Altérations de l'adiposité totale du descendant lors de restriction énergétique de la mère pendant la gestation (Bv : bovins ; Ov : ovins ; x% : pourcentage de couverture du besoin énergétique ; T2 : trimestre 2).**

<b>Augmentation de l'adiposité totale</b>	<b>Absence de modification de l'adiposité totale</b>	<b>Diminution de l'adiposité totale</b>
Bispham <i>et al.</i> 2005 (Ov, 60%, mi ou fin de gest.)	Budge <i>et al.</i> 2003 (Ov, 60%, fin de gest.)	Reed <i>et al.</i> 2007 (Ov, 60%, j64-135)
Gardner <i>et al.</i> 2005 (Ov, 50%, fin de gest.)	Hyatt <i>et al.</i> 2007b (Ov, 50%, j0-95)	
Muñoz <i>et al.</i> 2009 (Ov, 60%, début de gest.)	Sébert <i>et al.</i> 2011 (Ov, 60%, fin de gest.)	
Vonnahme <i>et al.</i> 2010 (Ov, 60%, j50-terme)	Mohrhauser <i>et al.</i> 2015b (Bv, 80%, T2)	
Mohrhauser <i>et al.</i> 2015a (Bv, 80%, T2)		
Ojha <i>et al.</i> 2015 (Ov, 60%, j28-80)		

D'autres traitements alimentaires de la mère ont des conséquences sur le tissu adipeux des descendants. Un régime carencé en donneurs de méthyle chez des ovins en périconception n'a pas d'effet sur la composition corporelle des femelles à 22 mois, mais les mâles nés de mères restreintes sont plus gras que les mâles témoins (Sinclair *et al.* 2007). Cet effet sexe-dépendant peut être attribué à des effets épigénétiques, car de nombreuses méthylations de l'ADN sont observées sur des *loci* spécifiques des mâles (Sinclair *et al.* 2007).

Chez les ovins, une supplémentation en sélénium, depuis la mise à la reproduction jusqu'au terme a pour conséquence des fœtus ovins plus lourds, mais sans atteinte du tissu adipeux (Reed *et al.* 2007). Yunusova *et al.* (2013) et Vonnahme *et al.* (2010) avec le même protocole, mais en observant l'effet chez des agneaux de 6 mois montrent une augmentation de l'adiposité totale lors de supplémentation en sélénium, avec un surdéveloppement du tissu adipeux périrénal sans atteinte du dépôt omental (Yunusova *et al.* 2013). La différence entre les deux articles peut venir du fait que les mesures sont faites l'une en fin de vie fœtale et l'autre à 6 mois. On peut envisager que la supplémentation en sélénium programme la régulation de l'adiposité périrénale au long cours et non pendant la gestation, par des mécanismes qui sont encore incompris. Vonnahme *et al.* (2010) suggèrent que le sélénium aurait pu augmenter l'efficacité du transport placentaire et que le fœtus disposant de plus d'énergie aurait pu déposer plus de tissu adipeux, mais cette hypothèse n'est pas validée par les résultats de Reed *et al.* (2007) chez le fœtus à 135 jours de gestation.

Si on revient sur le constat fréquent qu'une restriction induit une augmentation de l'adiposité tout en diminuant le développement musculaire, certains articles le confortent (Budge *et al.* 2004 ; Gardner *et al.* 2005 ; Mühlhäusler *et al.* 2007 ; Ford *et al.* 2009 ; Long *et al.* 2009b et c ; Meyer *et al.* 2010a ; Long *et al.* 2012a et b ; Mohrhauser *et al.* 2015 ; Wilson *et al.* 2016). Mais d'autres l'infirment : on peut avoir une augmentation de l'adiposité sans atteinte de la masse musculaire (Bispham *et al.* 2005 ; Zhu *et al.* 2006 ; Underwood *et al.* 2010 ; Long *et al.* 2015). Compte tenu de tous ces éléments, on a bien une programmation de l'adiposité et de la masse musculaire, mais c'est un phénomène plus complexe qu'il n'y paraît et elle ne peut pas être réduite à cette simple constatation, retrouvée certes dans plusieurs articles, mais avec de nombreux résultats contradictoires par ailleurs.

## **ii. REPARTITION DES DEPOTS ADIPEUX**

L'alimentation de la mère pendant la gestation peut également influencer la répartition du tissu adipeux entre les différents compartiments (abdominaux, sous-cutanés et intramusculaire).

**Tableau 18 : Modifications de la répartition du tissu adipeux chez les descendants de mères ayant subi une manipulation nutritionnelle pendant la gestation (PB : protéines brutes, EM : énergie métabolisable, T : apports totaux, x% : pourcentage de couverture des besoins ; T2 ou 3 : trimestre 2 ou 3, nev : non évalué).**

Article	Protocole	Adiposité totale	Dépôts abdominaux	Dépôts sous-cutanés	Dépôts intramusculaire
Underwood <i>et al.</i> 2010	Bv, 200% PB, T2	↗	=	↗	=
Long <i>et al.</i> 2012b	Ov, 150% T, j-60-135	↗	↗	↗	nev
Long <i>et al.</i> 2015	Ov, 150% T, j-60-terme	↗	↗	↗	nev
Mohrhauser <i>et al.</i> 2015a	Bv, 80% EM, j109-207	=	=	↗	↗
Wilson <i>et al.</i> 2016	Bv, 130% PB, T3	↗	↗	↗	=
Bispham <i>et al.</i> 2005	Ov, 60 ou 150% EM, mi-gest.	nev	↗	↗	nev
Long <i>et al.</i> 2009b	Ov, 150%T, j-60-terme	↗	↗	↗	nev
Nielsen <i>et al.</i> 2013	Ov, 50% T, mi-gest.	nev	↗	↘	nev
Khanal <i>et al.</i> 2014	Ov, 50% ou 150% T, fin gest.	nev	↗	↘	nev

L'analyse des données disponibles à ce jour et présentées dans le tableau n°18 ne permet pas de mettre à jour des facteurs déterminants des changements de répartition du tissu adipeux, et les mécanismes restent incompris. Pour la transformation bouchère, le gras intramusculaire est intéressant alors que le gras sous cutané entraîne un habillage plus important de la carcasse et donc plus de travail de préparation. Il serait intéressant de pouvoir programmer ces caractéristiques, mais à ce jour, les données sont insuffisantes.

#### **b. LES MODIFICATIONS AU NIVEAU DES ADIPOCYTES**

L'augmentation de la masse adipeuse se fait soit par hyperplasie (multiplication d'adipocytes à partir d'un stock qui est présent pendant toute la vie) ou par hypertrophie (accumulation des triglycérides dans la vacuole lipidique).

### Nombre et taille des adipocytes

Une restriction globale en milieu de gestation chez des vaches entraîne chez des broutards et des génisses une augmentation de la taille des adipocytes dans les dépôts abdominaux (mésentériques et omentaux) et sous-cutanés. Certaines vaches restreintes globalement de 30% entre j45 et j185 ont été complémentées de façon à assurer un approvisionnement optimal d'acides aminés essentiels dans l'intestin grêle. Cette complémentation permet d'obtenir une taille des adipocytes intermédiaire entre les descendants nés de mères restreintes non complémentées et de mères nourries de façon adéquate (Long *et al.* 2012a). Une suralimentation globale des brebis depuis j-60 jusqu'au terme entraîne aussi chez le fœtus ou les adultes une augmentation de la taille des adipocytes abdominaux, sous-cutanés et péricardiques (Long *et al.* 2012b ; Long *et al.* 2015)

Underwood *et al.* (2010) montrent que les broutards de 15 mois issus des vaches supplémentées en protéines pendant le deuxième trimestre présentent une augmentation de l'épaisseur de gras en regard de la 12<sup>ième</sup> côte, qui est attribuable à une augmentation du nombre d'adipocytes, sans modifications de leur taille.

Alors que l'augmentation du nombre des adipocytes est sous contrôle endocrinien majoritairement, l'augmentation de la taille des adipocytes peut être due soit à une augmentation de concentrations circulantes en énergie, soit à une augmentation du prélèvement et du stockage par les adipocytes.

### Fonction adipocytaire

Une restriction globale de 30% chez des bovins entre j45 et j185 (Long *et al.* 2012a) et une suralimentation globale des brebis de 60 jours avant la conception au terme (Long *et al.* 2009b ; Long *et al.* 2012b ; Long *et al.* 2015) augmentent l'expression des transporteurs d'acides gras à la surface des adipocytes, ce qui contribue à l'augmentation de leur diamètre observée. Ces récepteurs impliqués sont CD36 (cluster de différenciation 36 qui est une translocase d'acides gras) et FATP1 et 4 (Fatty acid transport protein), les derniers étant sous contrôle de l'insuline (Long *et al.* 2012a). Le rôle des transporteurs d'acides gras dans le développement des adipocytes n'est pas encore connu.

L'expression de GLUT-4 (transporteur de glucose insuline dépendant) est augmentée à la surface des adipocytes des agneaux lors de suralimentation énergétique des mères sur toute la durée de la gestation (Long *et al.* 2012b). Le glucose étant nécessaire pour la formation des triglycérides dans l'adipocyte, on peut donc avoir une augmentation de la taille de la cellule. L'abondance de GLUT-4 est diminuée à la suite de restriction énergétique en fin de gestation chez des brebis (Gardner *et al.* 2005), mais la masse adipeuse est augmentée.

L'importance directe de GLUT-4 dans l'hypertrophie des adipocytes semble moindre par rapport aux transporteurs d'acides gras.

Les fonctions de synthèse des acides gras sont programmées lors de suralimentation globale de 50% depuis la préconception jusqu'au terme chez des brebis, avec une augmentation des ARNm et des protéines des acides gras synthases (FASN) et d'acétyl-coA carboxylase (ACC) (Long *et al.* 2012b ; Long *et al.* 2015). Cela a pour conséquence une augmentation de la concentration en acides gras du tissu adipeux périrénal et une modification du profil de ses acides gras (Long *et al.* 2012b).

Les niveaux de sécrétion de leptine sont modifiés lors de manipulations nutritionnelles des mères pendant la gestation. C'est assez difficile à analyser chez les ruminants car il y a débat sur l'origine de cette augmentation, qui serait liée soit à la prise alimentaire soit à l'adiposité de l'animal (Long *et al.* 2009c). Une restriction énergétique de 30% en préconception ou sur l'ensemble de la gestation chez des brebis ne modifie pas les concentrations en leptine des différents tissus adipeux (Edwards *et al.* 2005), alors qu'en fin de gestation une suralimentation énergétique de 50% entraîne une augmentation de la synthèse des ARNm de leptine dans les tissus adipeux sous-cutanés et périrénaux (Mühlhäusler *et al.* 2007). Une restriction globale en préconception a des effets qui sont sexe et temps-dépendants chez les agneaux : la leptine circulante est moins abondante à la naissance chez les mâles et plus abondante chez les femelles à l'âge de 4 mois (Debus *et al.* 2012). Ces différences d'expression ne sont pour le moment pas expliquées.

En plus de programmer les niveaux circulants de leptine, l'alimentation de la mère peut influencer sur le pic de leptine chez les ovins. Lors de suralimentation globale de 50% depuis j-60 jusqu'au terme, le pic de leptine est totalement absent, alors que chez les agneaux de mères nourries au besoin, le pic de leptine a lieu entre 6 et 9 jours *post partum* (Long *et al.* 2011). Chez les agneaux de mères obèses, il semblerait que l'augmentation du cortisol constaté à la naissance soit impliquée dans la suppression du pic de leptine (Long *et al.* 2011).

### Régulation du développement et de la fonction adipocytaire

L'expression de gènes régulant l'adipogenèse, dont PPAR $\gamma$  (activateurs de la transcription qui coordonne l'induction de l'expression d'une suite de gènes adipogéniques qui conduit à une différenciation des cellules adipeuses – Mühlhäusler *et al.* 2007), est modifiée lors de programmation fœtale du tissu adipeux. Même si une restriction ou une suralimentation énergétique en milieu et fin de gestation chez des brebis n'a pas d'effet sur l'expression de PPAR $\gamma$  (Bispham *et al.* 2005 ; Mühlhäusler *et al.* 2007), lorsque la restriction a lieu en début de gestation et est suivie d'une alimentation adéquate jusqu'au terme, son expression est augmentée dans le tissu adipeux et conduit à une augmentation de la masse du tissu adipeux (Bispham *et al.* 2005). Une restriction globale de 30% de j0 à j7 chez des brebis a

quant à elle comme conséquence une diminution de l'expression de PPAR $\gamma$ , ce qui entraîne une diminution du tissu adipeux périrénal (Lie *et al.* 2013) et peut avoir des conséquences sur la survie *via* une altération des capacités de thermogénèse (*cf infra*).

La PPAR $\gamma$  régule donc la masse adipeuse mais aussi l'expression de gènes impliqués dans le signal des cellules adipeuses aux autres tissus périphériques. Les ligands de la PPAR $\gamma$  agissent en diminuant l'expression de la leptine et en augmentant l'expression de l'adiponectine, une hormone insulino-sensible qui stimule l'oxydation des acides gras dans le tissu adipeux. Ils agissent aussi sur la régulation de gènes impliqués dans le stockage des triglycérides dans l'adipocyte, dont la lipoprotéine lipase et le glycérol-3-phosphate déshydrogénase (Mühlhäusler *et al.* 2007). Donc une programmation de l'expression de PPAR $\gamma$  a des conséquences à la fois sur le développement du tissu adipeux, mais aussi sur sa fonction. Une restriction globale en fin de gestation entraîne une diminution de la synthèse d'adiponectine dans le tissu adipeux d'agneaux de 3 mois, concomitante avec une diminution du tissu adipeux sous-cutané de 36% (Hoffmann *et al.* 2014).

L'axe glucose-insuline est très fortement programmable par l'alimentation de la mère. Les articles sur ce sujet sont nombreux chez les ovins car le diabète de type 2, dysfonction de cet axe, est un sujet d'étude majeur dans l'espèce humaine. Cet axe étant complexe et les embranchements très nombreux, nous ne l'aborderons pas dans cette thèse. Cependant, lorsque l'on étudie la programmation de l'adiposité, cette voie de régulation du métabolisme énergétique est très importante, d'une part dans la régulation des sources d'énergies circulantes disponibles pour les adipocytes, pour la stimulation du stockage et du relargage adipocytaire et pour le rôle de l'insuline en soi dans la stimulation de l'adiposynthèse (surexpression de FATP, adiponectine, stimulation stockage adipocytaire et régulation de la synthèse de leptine). Dans les articles rapportant une modification de l'adiposité, on retrouve systématiquement une modification de l'axe glucose-insuline, quel que soit le type et la durée de la manipulation nutritionnelle (Mühlhäusler *et al.* 2002 ; Gardner *et al.* 2005 ; Ford *et al.* 2009 ; Long *et al.* 2009c ; Tuersunjiang *et al.* 2013 ; Wilson *et al.* 2016). Une des explications avancée serait la modification du prélèvement du glucose par les adipocytes *via* la modification de l'expression de GLUT-4 (Gardner *et al.* 2005 ; Long *et al.* 2009c).

Les adipocytes, en stockant et relargant des acides gras au besoin, contribuent en permanence à l'homéostasie énergétique. Le foie joue aussi un rôle important dans ce système métabolique énergétique et peut être programmé par l'alimentation de la mère. En effet, lorsque les brebis sont restreintes de façon globale de 50% en fin de gestation, et que leurs agneaux reçoivent un régime riche en glucides et lipides au sevrage, on observe chez les adultes une augmentation des triglycérides hépatiques et des acides gras libres, qui n'existe pas chez les agneaux de 6 mois (Hou *et al.* 2014). On observe aussi une altération durable (*ie* à 6 mois et à 2 ans) de la composition en acides gras des phospholipides

hépatiques, une augmentation de l'acide linoléique et une modification de la composition des acides gras provenant du rumen, ce qui suggère un changement de microbiote ruminal (Hou *et al.* 2014). L'origine du changement dans la flore ruminale est inconnue. Hyatt *et al.* (2011) ont utilisé un protocole identique, mais en milieu de gestation, pour tester l'hypothèse selon laquelle exposer un fœtus à une restriction alimentaire pendant la phase précoce d'hépatogenèse peut résulter en des adaptations endocrines et métaboliques qui peuvent conduire à une accumulation ectopique de lipides dans le foie, suite à une atteinte de la métabolisation de l'excès de gras par le foie chez le jeune adulte. A 1 an, chez les agneaux nés de mère restreinte, on a bien une accumulation lipidique doublée, qui s'accompagne d'une surexpression hépatique du gène PPAR $\gamma$  et de son coactivateur PCG1a, ce qui peut indiquer un changement dans le taux d'oxydation des acides gras (Hyatt *et al.* 2011). Aucun effet de l'alimentation de la mère n'est révélé sur l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme du glucose et du bilan énergétique (glucokinase, récepteur aux glucocorticoïdes et UCP-2).

L'atteinte du métabolisme lipidique hépatique est intéressante en termes de conséquences possibles. En effet, chez les ruminants la néoglucogenèse hépatique est un phénomène très important et lors de bilan énergétique négatif, le risque de stéatose est élevé et a des conséquences graves tant sur la santé de l'animal que sur l'atteinte de la production laitière par exemple. Il serait donc intéressant d'évaluer le risque de développement d'une stéatose hépatique chez les femelles laitières, dont le développement a pu être compromis pendant la vie fœtale.

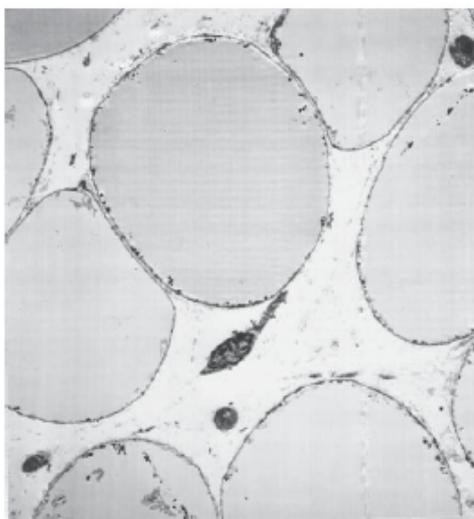
### C. PROGRAMMATION DU TISSU ADIPEUX BRUN ET DE LA THERMOGENESE

Les nouveau-nés de ruminants sont capables de générer de la chaleur grâce au tissu adipeux brun, ou TAB, pendant les 2-3 premières semaines de vie, grâce au découplage de la phosphorylation oxydative lors de la respiration mitochondriale. La majorité de la thermogénèse chez les ruminants en période néonatale est réalisée par cette thermogénèse métabolique, puisque que la thermogénèse mécanique par frissonnement n'est pas encore efficace (Martin *et al.* 1997). La thermogénèse métabolique est nécessaire puisqu'elle permet au nouveau-né de s'adapter à une température extra-utérine froide (plus ou moins selon les systèmes d'élevage, le lieu de la mise bas et le climat) et conditionne sa survie (Budge *et al.* 2004). Le développement du tissu adipeux brun est contrôlé chez le fœtus par différents facteurs endocriniens dont les hormones thyroïdiennes, les catécholamines, le cortisol et la prolactine (Ojha *et al.* 2013).

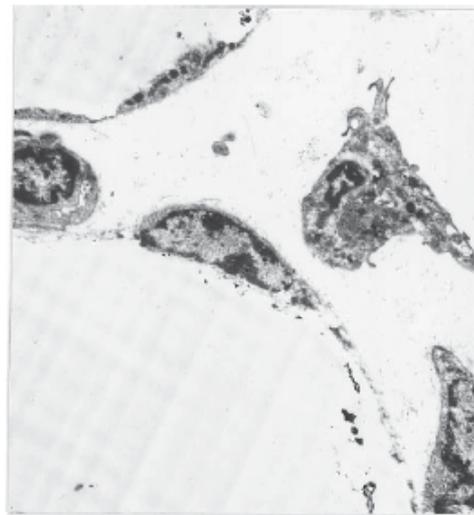
Les adipocytes du tissu adipeux brun se différencient morphologiquement et fonctionnellement des adipocytes du tissu adipeux blanc. Les adipocytes bruns contiennent

une grande vacuole lipidique centrale, mais aussi de nombreuses petites vacuoles complètement entourées de mitochondries allongées et avec des crêtes très développées, et qui sont regroupées majoritairement autour du noyau de l'adipocyte mais aussi à la périphérie de la vacuole lipidique centrale (Martin *et al.* 1997). C'est le caractère multiloculaire et la richesse en mitochondries différenciées qui distinguent les adipocytes bruns des adipocytes blancs (*cf* figure n°4).

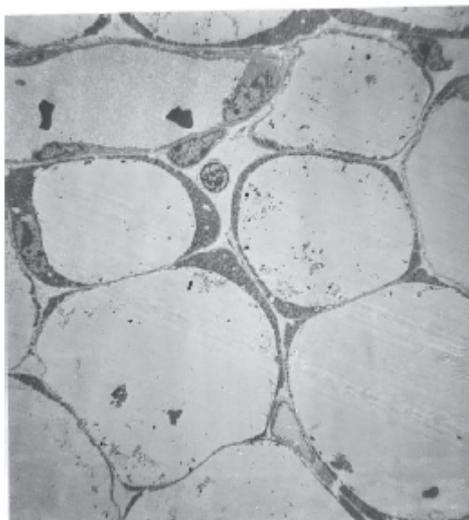
**Figure 4 : Morphologie des adipocytes blancs et bruns, d'après Martin *et al.* 1997. a et b : adipocytes blancs avec la vacuole lipidique unique et peu de mitochondries. c et d : adipocytes bruns avec une grande vacuole lipidique centrale et de nombreuses plus petites, entourées de nombreuses mitochondries très différenciées.**



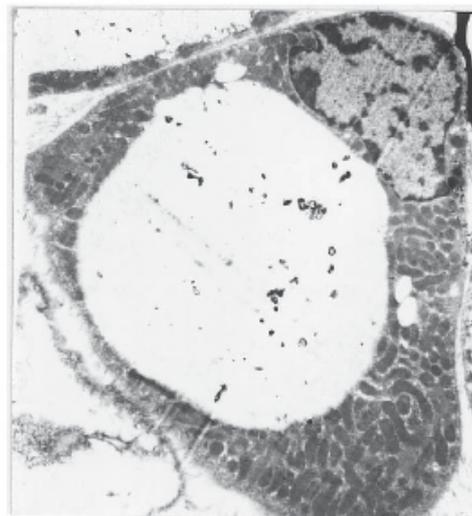
**a** —



**b** —



**c** —



**d** —

C'est la protéine UCP-1 (uncoupling protein 1), présente dans la membrane interne des mitochondries uniquement dans les adipocytes bruns, qui permet cette phosphorylation oxydative découplée et la génération rapide d'une grande quantité de chaleur suite à l'exposition du nouveau-né à un environnement extra-utérin froid tout de suite après la naissance (Budge *et al.* 2004 ; Ojha *et al.* 2013). UCP-1 devient détectable à partir de la mi-gestation et ensuite devient abondante dans le tissu adipeux périrénal, qui constitue plus de 80% de la masse adipeuse chez le fœtus (Budge *et al.* 2004). Le tissu adipeux brun est présent chez le fœtus et le nouveau-né en majorité dans les dépôts périrénaux (Micke *et al.* 2010b) mais aussi péricardiques chez les ovins (Ojha *et al.* 2013).

La quantité d'UCP-1 augmente progressivement jusqu'à atteindre un pic juste après la naissance. Cette augmentation est dépendante de la thyroïde et des surrénales fœtales ainsi que d'une stimulation nerveuse sympathique (Mostyn *et al.* 2003 ; Budge *et al.* 2004).

Après la naissance, il y a une diminution rapide de la quantité d'ARNm d'UCP-1 et plus tard de la quantité de protéines, dont la demi-vie est de 7 jours, ce qui ne la rend plus détectable à partir d'un mois d'âge. La diminution d'UCP-1 pendant cette période s'accompagne d'un remplacement du tissu adipeux brun par du tissu adipeux blanc dans les dépôts périrénaux (Budge *et al.* 2004).

Le développement du système endocrinien régulant l'expression d'ARNm d'UCP-1 est pour partie régulé par l'alimentation (Budge *et al.* 2004), ce qui rend le tissu adipeux brun et la thermogénèse néonatale possiblement programmables par l'alimentation de la mère. L'expression de l'UCP-1 lors de manipulations nutritionnelles dépend de la nature de la restriction (ici les niveaux des restrictions comparées sont similaires) et de la période chez les ovins :

- Une restriction globale pendant des périodes ciblées (fin de gestation ou période périconceptionnelle ou préimplantatoire, respectivement Budge *et al.* 2004, Lie *et al.* 2013) entraîne une baisse de l'expression de l'UCP-1 dans le tissu adipeux brun. En revanche, une diminution sur l'ensemble de la gestation et la période de périconception provoque une hausse de la concentration en UCP-1 (Budge *et al.* 2004).
- Lors de restriction énergétique, si elle a lieu en fin de gestation, une diminution est constatée (Ojha *et al.* 2013) alors que si la restriction a lieu pendant la mi-gestation elle est augmentée (Ojha *et al.* 2015).

Chez les bovins, une restriction en protéines pendant le dernier trimestre de gestation n'affecte pas l'expression de l'UCP-1 ni la thermogénèse chez les veaux pendant la période néonatale (Martin *et al.* 1997).

Il apparaît qu'une relation positive existe entre la variation de l'expression de l'UCP-1 dans le tissu adipeux brun suite à une manipulation nutritionnelle de la mère pendant la gestation et la quantité de tissus adipeux brun (augmentation de l'expression d'UCP-1 et du poids du TAB : Budge *et al.* 2004 ; Ojha *et al.* 2015 – absence d'effet sur UCP-1 et poids du TAB : Martin *et al.* 1997 – diminution des deux : Budge *et al.* 2004).

La thermogenèse métabolique, ainsi que la prolifération, la différenciation et l'apoptose des adipocytes bruns sont régulées par une innervation sympathique grâce à des récepteurs  $\beta_3$  adrénergiques ( $\beta_3$ ADR). La Noradrénaline (NorAd), *via* les  $\beta_3$ ADR, augmente les concentrations intracellulaires d'AMPc ce qui active la lipase hormone-sensible, qui augmente la lipolyse et donc les acides gras libres disponibles pour la thermogenèse. L'action prolongée de la NorAd augmente le nombre de mitochondries dans les adipocytes bruns (Ojha *et al.* 2013). De plus, les  $\beta_3$ ADR stimulent la conversion de la thyroxine (T4) en T3 en activant la iodothyronine-désiodase de type 2 (DIO2) dans le tissu adipeux brun. C'est très important parce que la fonction du TAB nécessite une grande concentration de T3, qui est obtenue grâce à l'action de la DIO2 (Ojha *et al.* 2013).

Chez des agneaux dont les mères ont été restreintes en énergie en fin de gestation, l'expression des gènes de la DIO2 et du  $\beta_3$ ADR est diminuée à la naissance, ce qui a pour conséquence de diminuer les concentrations en UCP-1 dans le tissu adipeux brun péri-cardique. L'expression des gènes est quant à elle non modifiée dans le tissu adipeux blanc (Ojha *et al.* 2013). Une restriction énergétique de 40% en fin de gestation compromet donc les capacités de thermogenèse des descendants en période néonatale.

Cette dérégulation des récepteurs  $\beta_3$  est donc un des mécanismes qui peut expliquer les différences observées en teneur en UCP-1, mais les mécanismes n'étant pas encore très bien connus, il est fortement possible qu'il ne soit pas le seul.

Pour tous les articles cités ci-dessus, on ne dispose pas des données concernant la thermogenèse réelle, c'est-à-dire la température des nouveau-nés. Il reste donc à évaluer si les modifications moléculaires constatées impliquent vraiment des effets au niveau de l'organisme. La seule donnée qu'on ait, c'est qu'une sous-nutrition de 25% en énergie en début et milieu de gestation chez des ovins n'entraîne pas de modifications de la thermogenèse et de la température corporelle des agneaux (Rooke *et al.* 2010).

Comme on l'a cité précédemment, le développement du tissu adipeux brun chez le fœtus est en partie régulé par la prolactine. Budge *et al.* (2003) ont étudié l'effet d'une restriction en énergie de 40% en fin de gestation sur la quantité de tissus adipeux et le niveau d'expression des récepteurs à la prolactine (PRLR) chez des agneaux issus de gestations unique ou double. On observe une absence d'effet global de la restriction sur le poids de l'agneau et du tissu adipeux. Il existe un effet de la taille de la portée physiologique *ie* ayant lieu lors de

restriction mais aussi lorsque les brebis sont nourries de façon adéquate : les jumeaux ont un poids de naissance et une proportion de tissu adipeux moindre, mais un niveau d'expression des PRLR augmenté par rapport à des agneaux issus de gestations simples. Les mécanismes de régulation du tissu adipeux brun par la prolactine sont encore méconnus, mais il semble qu'une corrélation négative existe entre le niveau des PRLR et la taille du tissu adipeux, suggérant que la prolactine aurait un effet inhibiteur sur l'adipogenèse.

L'adiposité générale de la carcasse est programmée par une altération de la nutrition foétale. On observe une augmentation de l'adiposité lors de supplémentation en protéines chez des bovins ou de suralimentation globale chez les ovins et les bovins, et ce quelle que soit la période, et tant chez le fœtus qu'à l'âge adulte. Une restriction globale en fin de gestation diminue les dépôts adipeux, alors qu'une supplémentation en sélénium augmente l'adiposité, mais uniquement à long terme (absence d'effet sur le fœtus).

Une modification de la distribution du tissu adipeux total est programmée, sans qu'on ne puisse en déterminer les causes. Et il existe de nombreuses modifications de la morphologie et de la fonction adipocytaire, ainsi que de sa régulation endocrinienne et métabolique, notamment *via* la fonction hépatique et l'axe insuline-glucose.

Le tissu adipeux brun est également programmé par l'alimentation de la mère pendant la gestation, avec une altération de l'expression de l'UCP-1 en fonction des restrictions et des périodes à laquelle elles s'opèrent. Cependant on ne dispose que des modifications moléculaires et on ne connaît pas encore les conséquences en termes de thermogénèse réelle des animaux.

Le poids de la carcasse reflète à la fois le développement musculaire et adipeux. Il peut être programmé par une alimentation non optimale de la mère pendant toute ou partie de la gestation même si on ne connaît pas les mécanismes exacts. En effet, une supplémentation en protéines en début ou milieu de gestation entraîne un poids de carcasse plus important chez les bovins (Micke *et al.* 2010b ; Underwood *et al.* 2010). Cette même supplémentation en fin de gestation n'a pas de conséquences sur le poids de la carcasse (Summers *et al.* 2015 ; Wilson *et al.* 2015 ; Wilson *et al.* 2016).

Une restriction alimentaire globale (Zhu *et al.* 2006 ; Han *et al.* 2008 ; Long *et al.* 2012a ; Blair *et al.* 2013) ou une sur ou sous-alimentation en

énergie (Mc Govern *et al.* 2015 ; Mohrhauser *et al.* 2015a et b) n'ont pas d'influence sur le poids de la carcasse.

Une augmentation du poids de la carcasse est intéressante pour l'éleveur car il sera mieux payé, mais à condition que la conformation de la carcasse et son état d'engraissement soient corrects. Il faut également que cette supplémentation n'ait pas de conséquences sur d'autres fonctions, comme la reproduction par exemple et qu'elle soit viable économiquement, c'est-à-dire que le prix de la supplémentation en protéines doit être inférieure au gain du poids carcasse.

On s'est donc intéressé aux critères majeurs en production bouchère qui déterminent le prix de la carcasse , avec d'une part la conformation musculaire et d'autre part le tissu adipeux, sa répartition et son importance, à travers le gras intramusculaire (marbré) qui est une qualité très recherchée en boucherie et d'autres part l'état d'engraissement général de la carcasse. Un autre critère important est la quantité et la fonctionnalité du tissu adipeux brun, qui conditionne la thermogénèse métabolique chez les nouveaux nés et donc en partie leur survie. Tous ces critères peuvent être programmés par l'alimentation de la mère pendant la vie utérine du fœtus. C'est une cible intéressante en zootechnie pour améliorer la qualité de la carcasse, mais en pratique c'est difficile à mettre ne place et il faut être sûr que cela soit rentable, sans détériorer les performances. En effet, un autre critère qui doit être absolument optimisé en productions animales, est la reproduction. Si on modifie la carcasse, il faut être sûr de ne pas avoir de conséquences délétères sur la reproduction, que nous allons étudier maintenant.

#### **IV- LA PROGRAMMATION FŒTALE NUTRITIONNELLE DE LA REPRODUCTION**

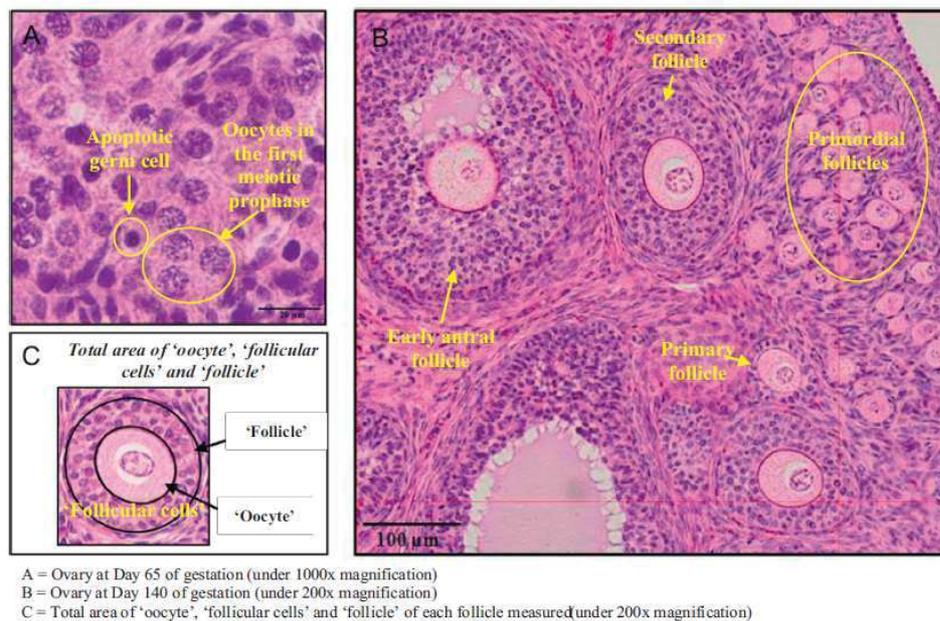
##### **1- EFFETS DE L'ALIMENTATION DE LA MERE SUR LA REPRODUCTION DE LA DESCENDANCE FEMELLE**

L'ovogénèse, processus de formation, de croissance et de maturation des gamètes femelles, a lieu pendant la vie fœtale. Les cellules germinales migrent dans les crêtes génitales du fœtus et se différencient en gonocytes qui après multiplication donnent des ovogonies,

jusqu'à 2 millions par exemple chez les bovins. Les ovogonies entrent en mitose (chez la brebis du 35 au 90<sup>ième</sup> jour de gestation et chez la vache de j45 à j150) suivie directement d'une méiose. Un arrêt de la méiose a lieu en prophase ce qui produit des ovocytes I, sous l'influence de l'OMI (Ovocyte meiosis inhibitor) qui provient des cellules de la granulosa et est transmis à l'ovocyte par des jonctions serrées. Le blocage méiotique durera jusqu'à la puberté. Ainsi à la naissance, les femelles ont un stock défini d'ovocytes I. A partir de la puberté, l'ovulation entraîne la reprise de la méiose et un deuxième blocage méiotique intervient en métaphase de deuxième division. Ce sont donc des ovocytes II qui sont ovulés et seule la fécondation permettra l'achèvement de la méiose (Drion *et al.* 1996).

Dès la vie fœtale, l'ovocyte I s'entoure d'une première assise de cellules folliculaires ce qui va constituer le follicule primordial (entre j90 et j140 chez les bovins, Mossa *et al.* 2013). Ensuite, le follicule devient pluristratifié, augmente de taille et se compose de la granulosa à l'extérieur, l'ovocyte à l'intérieur et entre les deux la zone pellucide, ce qui forme le follicule primaire. Le follicule secondaire est caractérisé par la formation des deux thèques. La prolifération des cellules de la granulosa se poursuit et l'*antrum* apparaît (cavité contenant le liquide folliculaire), le follicule est alors dit antral (Drion *et al.* 1996). Les différents types de follicules sont illustrés dans la figure 5.

**Figure 5 : Morphologie des différents follicules ovariens, d'après Asmad *et al.* 2015.**



De nombreux facteurs incluant la FSH, la LH, les œstrogènes, l'activine, le kit ligand et d'autres facteurs de croissance tels que le GDF9 (Growth Differentiation Factor 9) et l'hormone anti-Müllerienne (AMH) affectent la croissance et la différenciation des follicules dans l'ovaire fœtal (Grazul-Bilska *et al.* 2009 ; Asmad *et al.* 2015). Le stroma ovarien et les vaisseaux sanguins constituent l'architecture ovarienne et soutiennent le développement

des gonades en permettant la migration, l'organisation, la différenciation et la fonction des cellules. Les mécanismes de la folliculogénèse restent assez peu compris (Grazul-Bilska *et al.* 2009).

Seule une partie des ovocytes I ont formés des follicules pendant la vie fœtale à cause de très importants phénomènes d'apoptose des follicules (Evans *et al.* 2012). On a donc un stock fini de follicules à la naissance (160 000 chez la brebis, 235 000 chez la vache d'après Drion *et al.* 1996). Ainsi, l'effet d'une altération de cette phase de folliculogénèse fœtale sous l'effet de modifications par exemple hormonale peut affecter la quantité et la qualité de ce stock de follicules qui ne sera pas renouvelé, entraînant ainsi une atteinte de la reproduction de la future femelle.

Sur ce stock de follicules primordiaux, appelé réserve ovarienne, une très faible proportion va entamer sa croissance et près de 99% des follicules primordiaux sont voués à l'atrésie c'est-à-dire qu'ils dégénèrent sans avoir pu aller jusqu'au terme (Drion *et al.* 1996). La folliculogénèse a lieu pendant la vie fœtale et au cours de la vie de la femelle, avec une croissance folliculaire qui se fait par vagues lors des cycles œstraux. Les follicules recrutés qui n'ovulent pas s'atrésient et après l'ovulation, le follicule ovulatoire se lutéinise et devient un corps jaune.

Chez les ovins, à j75 de gestation, les ovaires sont pleinement formés et contiennent uniquement des follicules primordiaux. A la fin de la gestation, ils renferment des follicules primordiaux à antraux. (Grazul-Bilska *et al.* 2009). Le premier trimestre de gestation chez les bovins coïncide avec le pic de follicules et d'oocytes dans les ovaires du fœtus (Evans *et al.* 2012).

La fonction ovarienne est finement régulée par l'axe gonadotrope : l'adénohypophyse en réponse à la libération de GnRH (gonadotropin releasing hormone) hypothalamique sécrète deux gonadotrophines : la LH (luteinizing hormone) et la FSH (follicle stimulating hormone), qui viennent stimuler la croissance folliculaire ou le développement du corps jaune. Les hormones sexuelles sont produites au niveau des follicules : les cellules des thèques sécrétant de la testostérone et la granulosa utilise la testostérone pour former de l'œstradiol. Le corps jaune sécrète de la progestérone.

#### **a. EFFETS SUR LES OVAIRES ET LEURS DIFFERENTES POPULATIONS CELLULAIRES CHEZ LES FILLES**

A la suite de manipulations nutritionnelles de la mère pendant la gestation, quelle que soit leur nature et la période, le développement macroscopique des ovaires n'est en général pas affecté, ni pendant la vie fœtale, ni pendant la vie de la femelle, que ce soit chez les ovins ou

les bovins (Rae *et al.* 2002b ; Mossa *et al.* 2013 ; Grazul-Bilska *et al.* 2014). Cependant, Rae *et al.* 2001 avec un protocole alimentaire similaire à Rae *et al.* 2002b montrent une diminution du poids des ovaires lors de restriction globale en début de gestation. Cette différence peut s'expliquer par la période de la vie fœtale où la mesure s'effectue : en début de gestation, le poids des ovaires est impacté, alors qu'en fin il ne l'est plus. On peut donc penser qu'il pourrait exister une croissance compensatrice au niveau des ovaires, mais sans étude dynamique on ne peut pas l'affirmer.

Même si les différences macroscopiques sont rares, les effets sur les différentes populations ovariennes sont bel et bien présents. Une restriction alimentaire globale de 40% chez des brebis en début de gestation, supplémentées ou non en sélénium entraîne une diminution de la prolifération cellulaire dans les follicules primordiaux secondaires et antraux à j135 de gestation et aussi dans le stroma et les vaisseaux sanguins en fin de gestation (Grazul-Bilska *et al.* 2009). Avec le même protocole, l'effet sur des agnelles de six mois est évalué : l'indice de prolifération du stroma est toujours diminué lors d'une sous-alimentation ou d'une suralimentation ; celui des différents types de follicules n'est pas affecté (Grazul-Bilska *et al.* 2014).

L'ovogenèse et la folliculogenèse sont affectées suite à une restriction alimentaire de la mère pendant la gestation. Rae *et al.* (2001) montrent qu'une sous-alimentation globale de 50% chez des brebis en début de gestation entraîne un retard de la maturation des cellules germinales et de l'advenu de la méiose. De plus, à chaque période où l'ovaire a été étudié au cours de la gestation, on observe un retard du développement folliculaire associé, *via* une atteinte de la granulosa. Cette atteinte folliculaire a lieu sur des structures qui n'existaient pas au moment de la restriction. Il s'agit donc bien d'une programmation fœtale et non pas juste d'un retard de développement. Une modification de l'expression des connexines des jonctions gap dans les ovaires et les follicules (Grazul-Bilska *et al.* 2011) et une modification des gènes régulant l'apoptose (Lea *et al.* 2006) pourraient expliquer ces modifications du développement des follicules. La NEC de la mère à la conception et la nutrition au cours de la gestation ont peu d'effets sur le dénombrement des follicules primordiaux et primaires à partir de j65 (Asmad *et al.* 2015).

Le nombre et la qualité des ovocytes sont soumis à l'effet d'une modification de l'alimentation *in utero*. Une restriction alimentaire globale en périconception (j-14-15) chez des brebis entraîne une augmentation du nombre d'ovocytes, de l'ordre de 2,3 fois à 1 mois de vie et de 1,7 à 2 mois (Abecia *et al.* 2014 et 2015). La qualité des ovocytes est également supérieure lors de FIV (fécondation *in vitro*).

Chez des agnelles de 10 mois, dont les mères ont été restreintes de façon globale (-50%) pendant la gestation, et 6 jours après un traitement par la PGF2 $\alpha$ , le nombre total de follicule et de corps jaunes visibles ne sont pas modifiés. Une restriction en début de

gestation entraîne chez les filles l'augmentation du nombre de petits follicules (2- 3 mm) et en milieu et fin de gestation une diminution du nombre de corps jaune de grande taille, donc on a bien une atteinte de la croissance folliculaire à long terme (Kotsampasi *et al.* 2009a).

Concernant le développement des corps jaunes, une restriction globale de 50% en milieu de gestation chez des brebis n'a pas de conséquences sur le poids du corps jaune chez les filles à l'âge de 6 ans après synchronisation (Long *et al.* 2013) ; alors que chez les bovins, une restriction globale de 30% sur l'ensemble de la gestation diminue le poids du corps jaune des filles pendant la phase lutéale (Long *et al.* 2012a). Long *et al.* (2012a) ont étudié l'effet d'une supplémentation en acides aminés qui permettait les mêmes apports d'acides aminés à l'intestin grêle malgré la restriction, et on observe le même effet sur le corps jaune qu'en l'absence de complémentation.

#### **b. PROGRAMMATION FŒTALE DE LA RÉSERVE OVARIENNE**

L'AFC (Antral Follicle Count) est défini comme le nombre de follicules antraux d'un diamètre supérieur à 3 mm présents à la surface de l'ovaire pendant la vague folliculaire. Il permet de quantifier la réserve ovarienne (Mossa *et al.* 2013). En effet, il existe une corrélation positive entre l'AFC et la taille de la réserve ovarienne chez les bovins (Cushman *et al.* 2009). De plus, l'AFC est un indicateur fiable du nombre de follicules sains dans la réserve ovarienne (Mossa *et al.* 2013).

Chez les bovins, il a été montré que les vaches avec un AFC élevé avaient une fertilité plus grande, un intervalle vêlage-saillie fécondante plus court et une réussite à l'insémination artificielle plus importante. De même les génisses avec un fort AFC ont un plus fort taux de gestation (Evans *et al.* 2012).

Cushman *et al.* (2009) ont réalisé une étude rétrospective des facteurs pouvant influencer l'AFC chez des vaches et des génisses. Chez les génisses, l'AFC observé dépend du poids de naissance : les génisses avec un AFC faible ont un poids de naissance diminué, des ovaires moins lourds et un taux de gestation plus faible.

Une sous ou suralimentation globale de vaches à la pâture pendant le deuxième et /ou le troisième trimestre n'influence pas l'AFC des filles (Cushman *et al.* 2014) alors que restriction globale pendant le premier trimestre chez des génisses diminue l'AFC avant la puberté et pendant la première vague du cycle œstral à 56 jours et 86 jours. Cette diminution de la réserve ovarienne a lieu alors que la testostéronémie de la mère est plus importante pendant la restriction. Les auteurs ont alors fait l'hypothèse que l'augmentation de 66% de la testostérone circulante pendant le premier trimestre de gestation peut augmenter le recrutement des follicules, ce qui conduit à une diminution plus rapide de la réserve ovarienne. Le mécanisme d'augmentation de la testostérone n'est pas clair, on ne peut pas

dire si elle est attribuable à une augmentation de la testostérone ou à une plus grande biodisponibilité par diminution de la liaison aux sex hormone-binding globulin (SHBG).

### C. PROGRAMMATION FŒTALE DU CONTROLE ENDOCRINIEN DE LA FONCTION OVARIENNE

#### Axe hypothalamo-hypophysaire

Les réponses à un challenge à la GnRH peuvent être modifiées par l'alimentation de la mère. Kotsampasi *et al.* (2009a) montrent une augmentation uniquement de la FSH et uniquement à 10 mois lorsque les brebis ont été restreintes de façon globale (-50%) en début de gestation (*ie* pas de modifications à 2 et 5,5 mois et absence d'effet pour une restriction en fin de gestation), ce qui traduit une augmentation de la sensibilité hypophysaire à la GnRH. Rae *et al.* (2002c) lors de restriction énergétique en première moitié de gestation ne montrent pas d'effets sur la réponse à la GnRH ni sur les niveaux basaux de gonadotropines à 20 mois ; cependant on observe quand même une diminution du taux d'ovulation, même si des facteurs autres que les gonadotropines en sont la cause. Une diminution de la sensibilité de l'hypophyse à la GnRH est obtenue lorsque les mères ont été restreintes en énergie sur toute la durée de la gestation. Cette atteinte de la fonction hypophysaire avec diminution de la réponse au GnRH pourrait s'expliquer par une diminution de la sensibilité de l'hypophyse suite à une hypothyroïdie chez ces agnelles (Rae *et al.* 2002b).

#### Progestérone

Une supplémentation en sélénium, depuis la mise à la reproduction jusqu'au terme, entraîne une diminution de l'AUC de progestéronémie entre 99 et 180 jours chez les agnelles, et ce quel que soit le traitement nutritionnel appliqué simultanément (Grazul-Bilska *et al.* 2014). Lors de restriction de 50% des apports globaux des brebis entre j28 et j78, on observe une diminution de la progestéronémie au cours de la première et de la deuxième année chez les filles (Long *et al.* 2010c). Pour évaluer les mécanismes impliqués dans cette programmation de la progestéronémie, ces mêmes filles ont été étudiées à l'âge de 6 ans (Long *et al.* 2013). Le poids du corps jaune n'est pas modifié par rapport à celui des filles nées de mères nourries de façon adéquate pendant la gestation et la concentration en progestérone du corps jaune est diminuée sans modification des voies hépatiques de catabolisme de la progestérone ni des facteurs angiogéniques dans le corps jaune. Ainsi, même si les mécanismes ne sont pas élucidés, il s'agit ici d'une diminution de la production par le corps jaune.

L'âge à la puberté, définie comme la première augmentation de la progestéronémie au-dessus de 1 ng/mL, n'est pas influencé par l'alimentation de la mère pendant la gestation, quelle que soit la nature et la durée de la manipulation nutritionnelle, à la fois chez les ovins

et les bovins (Van der Linden *et al.* 2007 ; Kotsampasi *et al.* 2009a ; Funston *et al.* 2010a ; Grazul-Bilska *et al.* 2014 ; Mossa *et al.* 2013 ; Cushman *et al.* 2014).

L'âge à la puberté, que ce soit pour les femelles ou pour les mâles, est important en élevage car il permet d'une part d'augmenter l'efficacité de la production en faisant se reproduire plus tôt, et donc plus longtemps. D'autre part, grâce au raccourcissement des intervalles entre les générations, cela permet d'augmenter l'efficacité du gain obtenu par la sélection génétique (Sullivan *et al.* 2010). L'âge en lui-même comme on vient de le voir ne semble pas programmable par l'alimentation dans les expériences citées. Mais un des facteurs déclenchant de la puberté est aussi le poids de la génisse. Donc il faudrait étudier la survenue de la puberté chez des génisses dont la croissance a été programmée par sa nutrition *in utero*.

On dispose d'assez peu d'éléments et les mécanismes restent encore très largement incompris quant à la programmation de la régulation endocrinienne de la fonction ovarienne. On peut toutefois noter que des modifications ont lieu chez la mère (augmentation de la testostéronémie en début de gestation, diminution de l'œstradiol sérique pendant les deux derniers tiers de gestation et pas de différence quant à la progestérone) lors de restriction énergétique de 40% pendant le premier trimestre chez des génisses (Mossa *et al.* 2013), accompagnées d'une diminution de la réserve ovarienne chez la fille. Les altérations hormonales chez les mères ont pu engendrer différents signaux pour le fait, ce qui a pu avoir chez lui des conséquences tant endocriniennes qu'épigénétiques.

#### **d. EFFETS SUR LA PUBERTE, LA FERTILITE, LA PRODUCTION LAITIERE ET LA REPRODUCTION DES FILLES**

Les manipulations nutritionnelles de la mère ne modifient en général pas la fertilité et la fécondité de façon globale chez les filles (Swali and Wathes 2006 ; Muñoz *et al.* 2009 ; Cushman *et al.* 2014), même si Martin *et al.* (2006) observent le contraire. En supplémentant des vaches en protéines pendant le troisième trimestre, ils rapportent une augmentation du taux de gestation lors de la première mise à la reproduction des génisses (88% chez les supplémentées contre 45%) et une augmentation du taux de gestation global (94% vs 73%). Cushman *et al.* (2014) retrouvent cet effet d'amélioration d'établissement de la gestation pendant le premier cycle œstral après la mise à la reproduction. Des vaches ont été soumises à un régime riche ou pauvre en protéines pendant le deuxième et/ou le troisième trimestre et la reproduction de leurs filles a ensuite été étudiée. La proportion de génisses pleines à 60 jours après la mise à la reproduction ne variait pas selon le régime alimentaire de la mère. Mais l'âge échographique du fœtus était plus élevé quand les mères des génisses avaient reçu des protéines en quantité importante pendant le dernier trimestre de gestation. Cela s'accompagne aussi d'une augmentation du pourcentage de génisses ayant vêlé dans les 21 premiers jours de la saison de reproduction chez les filles nées de mères

supplémentées pendant le dernier trimestre. Les mécanismes à l'origine de cette différence sont inconnus, mais ce n'est pas dû à une croissance plus rapide de la génisse, ni une diminution de l'âge à la puberté, ni à un plus grand nombre de follicules antraux. On pourrait penser qu'il y ait eu une croissance plus rapide du fœtus, mais la croissance en début de gestation est limitée, donc cela paraît peu probable pour expliquer la différence d'âge échographique 60 jours après la mise à la reproduction. Une diminution de la durée de gestation suite à une manipulation nutritionnelle de la mère pourrait être envisagée pour expliquer le fait que les génisses nées de mères exposées à un régime non optimal vêlent plus tôt dans la saison. Or cette différence serait seulement de quelques jours et non pas 21, durée d'un cycle œstral. Tous ces éléments concourent au fait qu'une modification de la proportion en protéines en milieu et/ou fin de gestation chez les mères entraîne un meilleur taux de gestation chez les génisses au cours du premier cycle après la mise à la reproduction.

Le poids de l'utérus et le nombre de caroncules chez des agnelles de 6 mois ne sont pas modifiés par une sous ou suralimentation de la mère accompagnées ou non de supplémentation en Se pendant la mi-fin de gestation (Grazul-Bilska *et al.* 2014).

Il existe en revanche de nombreux effets sur la mamelle et la production laitière chez la fille dont la mère a été restreinte. D'abord, on peut observer des altérations de la morphologie de la mamelle, avec une mamelle fœtale plus légère chez le fœtus en fin de gestation après une restriction globale de brebis en milieu de gestation par rapport à un fœtus né de mère alimentée de façon adéquate (Martin *et al.* 2012) ou suite à une suralimentation globale sur l'ensemble de la gestation (Van der Linden *et al.* 2009 ; Blair *et al.* 2010 ; Sciascia *et al.* 2015).

Les données sur la production laitière des filles sont contradictoires : avec des protocoles expérimentaux identiques, *ie* suralimentation globale chez des brebis pendant toute la gestation, Blair *et al.* (2010) montrent une augmentation de la production laitière pendant les deux premières lactations et Van der Linden *et al.* (2009) une baisse, sans qu'on ne puisse expliquer cette différence. La production laitière est également diminuée lors de sur ou sous-alimentation globale en début de gestation, mais augmentée pour un régime riche en fin de gestation (Paten *et al.* 2013). On observe également une programmation de la qualité du lait : lors d'augmentation de la quantité de lait (Blair *et al.* 2010), lors de la première lactation on observe une augmentation du taux protéique et du lactose, cet effet disparaît en deuxième lactation et laisse place à une augmentation du taux butyreux. Lors de diminution de la production, la quantité de lactose est aussi diminuée (Van der Linden *et al.* 2009). Les mécanismes à l'origine d'une programmation de la production laitière sont inconnus. Mais quoi qu'il en soit, même si on dispose de peu d'articles, on voit bien que la production laitière de la fille est affectée. Swali and Wathes (2006) lors d'une étude rétrospective chez les bovins montrent que le poids de naissance de la génisse n'a pas d'effet sur la production laitière

## e. EFFETS SUR LA DEUXIEME GENERATION (F2)

**Tableau 19 : Altérations du poids de naissance en F2 lorsque la grand-mère a subi une manipulation nutritionnelle pendant la gestation (T : apports totaux ; PB : protéines brutes ; EM : énergie métabolisable ; x% : pourcentage de couverture des besoins ; ↗ PB ou T : supplémentation en protéines ou globale et % non évaluable de façon précise ; Bv : bovins ; Ov : ovins ; T2 ou T3 : trimestre 2 ou 3 ; PV : poids vif).**

Poids de naissance augmenté	Absence d'effet sur le poids de naissance	Poids de naissance diminué
Muñoz <i>et al.</i> 2009 (Ov, 80 ou 140% EM, mi gest.)	Martin <i>et al.</i> 2006 (Bv, ↗PB, T3)	Van der Linden <i>et al.</i> 2009 (Ov, +20% PV, j0-terme)
Blair <i>et al.</i> 2010 (Ov, 150% T, j0-terme)	Funston <i>et al.</i> 2010a (Bv, ↗PB, T3)	
	Paten <i>et al.</i> 2013 (Ov, ↗ ou ↘T, début ou mi-fin de gest.)	
	Cushman <i>et al.</i> 2014 (75 ou 125%T, T2 et/ou T3)	

Les effets sur le poids de naissance en F2, c'est-à-dire le descendant dont la grand-mère a reçu le traitement nutritionnel pendant la gestation, sont obtenus avec des protocoles trop différents pour qu'on puisse en dégager des grandes tendances (*cf* tableau n°19). On peut seulement noter qu'une supplémentation en protéines pendant le dernier trimestre de gestation chez les bovins n'augmente pas le poids de naissance du veau en F2 (Martin *et al.* 2006 ; Funston *et al.* 2010a).

La croissance peut être altérée en F2, avec un GMQ jusqu'au sevrage qui est positivement corrélé avec la production laitière de la mère, tant en quantité qu'en qualité (Van der Linden *et al.* 2009 ; Blair *et al.* 2010 ; Paten *et al.* 2013).

L'âge à la puberté des petites filles peut être augmenté lors de suralimentation globale pendant toute la gestation chez des brebis (Blair *et al.* 2010).

Une suralimentation globale de 50% de j-60 à terme entraîne une augmentation des niveaux plasmatiques de glucose, d'insuline et de cortisol à la naissance accompagnés d'une augmentation de l'adiposité viscérale et d'une absence de pic de leptine dans les premiers jours de vie chez les agnelles (Shasa *et al.* 2015). Et toutes ces modifications-là sont aussi retrouvées chez leurs descendants (F2).

## 2- EFFETS DES MANIPULATIONS NUTRITIONNELLES DE LA MERE PENDANT LA GESTATION SUR LA REPRODUCTION DES DESCENDANTS MALES

Comme chez la femelle, la fonction sexuelle mâle est sous contrôle de l'axe gonadotrope hypothalamo-hypophysaire. L'adénohypophyse sécrète les gonadotropines, LH et FSH, sous contrôle de la GnRH. La sécrétion des gonadotropines a lieu à partir du 100<sup>ième</sup> jour de gestation chez les ovins (Rae *et al.* 2002a).

On distingue deux grands types de cellules testiculaires, avec d'une part les cellules de Leidig et d'autre part les cellules de Sertoli. Les cellules de Leidig sont spécialisées dans la stéroïdogénèse, et synthétisent notamment de la testostérone à partir du cholestérol (95% de la testostérone est synthétisée dans les cellules de Leidig et 5% dans les surrénales) sous la stimulation par la LH. Les cellules de Sertoli, présentes dans les tubes séminifères, ont un rôle très important dans la spermatogénèse en soutenant la différenciation des cellules germinales (isolation des cellules germinales des réactions immunitaires, apport de nutriments, transport des cellules vers la lumière du tube séminifère et sécrétion du fluide testiculaire). Ces cellules sont sous l'influence de la FSH.

La spermatogénèse débute à la puberté suite à l'augmentation de la testostéronémie. Les gonadotropines sont importantes car la LH stimule la production de testostérone et la FSH agit de façon indirecte *via* les cellules de Sertoli en augmentant la synthèse d'ABP (androgen binding protein) qui en se liant à la testostérone augmente la proportion de testostérone testiculaire.

La différenciation des gonades chez les ovins commencent autour de j34. Les cellules de Sertoli sont produites à partir de ce moment. Elles continuent de se diviser après la naissance et leur nombre maximal est établi avant la puberté, aux alentours de 40-80 jours de vie (Bielli *et al.* 2002). Ce processus est sous contrôle, au moins partiel, de la GnRH, mais le lien fonctionnel hypothalamo-pituitaire n'est établi qu'après 60 jours de gestation. (Bielli *et al.* 2002). A partir de cette date, on peut penser que des manipulations nutritionnelles peuvent affecter l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadien et réduire le développement testiculaire.

Les cellules de Sertoli sont de très bonnes candidates pour la programmation foetale des performances de reproduction car leur nombre est fortement corrélé avec la taille des testicules à l'âge adulte et le plus grand taux de production de sperme (Bielli *et al.* 2002).

#### **a. EFFETS SUR LA MORPHOLOGIE TESTICULAIRE**

La morphologie macroscopique des testicules n'est pas affectée par une restriction énergétique de la mère en début ou sur toute la gestation, et que ce soit à différents stades du développement foetal ou post-natal jusqu'à 2 ans chez des bovins et des ovins (Bielli *et al.* 2002 ; Rae *et al.* 2002a ; Rae *et al.* 2002c ; Andrade *et al.* 2013). Une restriction globale des génisses pendant le premier trimestre entraîne une augmentation de la taille des testicules des veaux à 5 mois (Sullivan *et al.* 2010). La nature et la durée de la restriction semblent donc influencer le développement des testicules.

La morphologie des tubes séminifères peut être programmée par la nutrition *in utero*. Kotsampasi *et al.* (2009b) montrent qu'une restriction globale de 50% chez des brebis entre j31 et j100, c'est-à-dire après l'initiation de la différenciation des gonades à j30, entraîne une diminution du diamètre des tubes séminifères chez les descendants. Bielli *et al.* (2002) ne retrouve pas cet effet lors de restriction énergétique en deuxième partie de gestation chez les brebis.

Les cellules de Sertoli constituant la majorité des tubes séminifères et par conséquent du testicule, un effet sur le nombre de cellules peut être à l'origine de changement macroscopique (Kotsampasi *et al.* 2009b ; Sullivan *et al.* 2010). La multiplication de ces cellules cessant entre 20 à 25 mois chez les bovins, la taille finale du testicule est déterminée à ce moment-là (Sullivan *et al.* 2010).

#### **b. IMPACT SUR LES CELLULES DE SERTOLI**

Une restriction en énergie de 50% sur toute la durée de la gestation n'a pas d'effet sur le nombre de cellules de Sertoli ni sur leur indice de prolifération chez des fœtus ovins à j110 (Andrade *et al.* 2013).

Le nombre de cellules de Sertoli est diminué de 30% à la naissance lors de restriction énergétique en deuxième moitié de gestation (Bielli *et al.* 2002) et lors de restriction globale entre j31 et j100 (Kotsampasi *et al.* 2009b, effets visibles à 10 mois).

Il serait intéressant d'avoir le suivi de cette population dans le temps car même si on n'a pas d'effets pendant la gestation, on peut au vu des mécanismes endocriniens impliqués et de leur possible programmation pendant la vie foetale, avoir un effet au cours de la vie. De même, un effet à la naissance ne permet pas de prédire l'effet à la puberté.

### **c. EFFETS SUR LA TESTOSTERONE**

Une restriction en énergie ou globale pendant la totalité ou la majeure partie de la gestation ne produit pas d'effet sur la testostéronémie pendant la vie fœtale et la vie post-natale, jusqu'à 2 ans (Rae *et al.* 2002a ; Rae *et al.* 2002c ; Kotsampasi *et al.* 2009b). Une restriction globale au cours du premier trimestre chez des bovins augmente la testostéronémie à 5 mois (en période pré-pubère) (Sullivan *et al.* 2010). Ainsi il semblerait que la discontinuité du régime alimentaire pendant la gestation soit importante pour la programmation de la testostéronémie. L'augmentation de la testostérone circulante observée par Sullivan *et al.* (2010) s'explique par une augmentation du volume des tubes séminifères et des testicules.

La puberté est définie chez les ovins, comme la première augmentation de la concentration plasmatique en testostérone supérieur ou égale à 1ng/mL (Kotsampasi *et al.* 2009b). Une sous-nutrition chez des brebis concomitante à une caronculectomie (modèle expérimental pour mimer les effets d'une insuffisance placentaire) retarde la survenue de la puberté chez les agneaux (Da Silva *et al.* 2001). Même si on ne dispose pas des données, il est probable que la puberté soit plus précoce chez les broutards étudiés par Sullivan *et al.* (2010), compte tenu des niveaux circulants en testostérone à 5 mois.

### **d. MODIFICATIONS DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE**

Le développement et la fonction testiculaire à l'âge adulte peuvent être altérés par une programmation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La réponse hypophysaire à la GnRH peut être modifiée. En effet, on peut observer des modifications de cette réponse lors d'administration de GnRH exogène chez des agneaux de deux mois soumis à une sous-alimentation pendant la gestation (Bielli *et al.* 2002) ou chez des fœtus ovins de 115 jours exposés à une restriction énergétique (Rae *et al.* 2002b). Cette modification de la réponse hypophysaire peut s'expliquer par une baisse de la sensibilité à la GnRH de l'hypophyse (Rae *et al.* 2002b). Kotsampasi *et al.* (2009b) montre un effet temps-dépendant d'une restriction globale ayant lieu en début ou en mi-gestation chez des brebis. Quelle que soit la restriction, les réponses hypophysaires ne sont pas altérées à 2 et 5.5 mois, mais une restriction en milieu de gestation augmente la synthèse de LH et de FSH suite à l'administration de GnRH à 10 mois d'âge. L'arrivée de la puberté peut expliquer cette différence observée.

Ensuite, l'axe gonadotrope est étagé et finement régulé par des rétrocontrôles négatifs, et les gonadotropines ont des rôles dans le développement de certaines entités. On a un système complexe qui peut être perturbé par la programmation fœtale d'un seul paramètre. En effet, il existe de nombreuses relations entre les différents étages : les niveaux de LH et de FSH circulants sont corrélés au diamètre des tubes séminifères et la testostérone est corrélée au poids du testicule et au diamètre des tubes séminifères (Sullivan *et al.* 2010). La FSH stimulant la division, la maturation, les capacités sécrétoires et l'arrangement

cytosquelettique des cellules de Sertoli, donc quand on observe comme Sullivan *et al.* (2010) une augmentation de la FSH pré-pubertaire suite à une restriction protéique de 25% pendant le premier et/ou le deuxième trimestre de gestation, on peut l'expliquer par l'augmentation de la taille des testicules.

La croissance des testicules et le nombre de cellules de Sertoli dépendent d'une sécrétion adéquate de gonadotropines pendant la vie fœtale, donc en impactant la production de la GnRH et la sensibilité de l'hypophyse, on peut diminuer les performances de reproduction plus tard au cours de la vie.

#### **e. EFFETS SUR LA SPERMATOGENESE**

La spermatogenèse repose sur des phénomènes de mitose et de méiose. Le Mphase promotion factor (MPF) est un hétérodimère formé par la P34cdc2 et la cycline B1 ; il est impliqué dans la régulation du cycle cellulaire lors de la transition G2/M. Pendant la méiose, on a besoin de ces deux molécules pour protéger la cellule de l'apoptose (Ren *et al.* 2011). De plus, il est bien connu que le sélénium est présent en grande quantité dans le testicule et qu'il joue un rôle dans sa fonction. Ren *et al.* (2011) ont évalué l'effet d'une supplémentation ou d'une carence en sélénium chez les mères lors des deux derniers mois de gestation chez des chèvres. Il apparaît d'une carence ou un excès de sélénium induit un stress oxydatif dans le testicule à 14 mois, qui diminue l'expression des ARNm et des protéines de P34cdc2 et la cycline B1. Cela a pour conséquences d'empêcher la réalisation complète du cycle cellulaire à cause d'une apoptose (Ren *et al.* 2011). On n'a ici que des considérations moléculaires et cellulaires. Il serait intéressant de pouvoir évaluer la proportion de perte en spermatozoïdes formés et les effets sur la fertilité réelle des mâles.

Andrade *et al.* (2013) montrent une absence d'effet sur l'expression de gènes régulant l'apoptose (Bax, SCF et c-kit ligand : pro-apoptotiques ; MCL-1 : anti-apoptotique) à 110 jours de gestation lors de restriction énergétique de 50% depuis le début de la gestation chez des brebis.

Une restriction de 50% de l'énergie dans les deux premiers tiers de gestation chez une brebis induit des changements aux niveaux endocriniens sans que la qualité de la semence ne soit affectée à 20 mois (Rae *et al.* 2002c).

De plus, la FSH intervenant dans le contrôle de la spermatogenèse *via* les cellules de Sertoli, une modification des niveaux de FSH (comme celle observée par Sullivan *et al.* 2010) peut entraîner une altération de cette spermatogenèse.

Ainsi, il existe une programmation fœtale de la fonction sexuelle mâle par l'alimentation de la mère pendant la gestation, mais il est très difficile de conclure étant donné le faible nombre d'articles existants, et le fait qu'il n'y ait pas vraiment de suivi, juste des mesures ponctuelles. De plus, on observe des programmations au niveau moléculaire ou cellulaire, et il serait important d'évaluer les répercussions de ces modifications sur la fonction de reproduction des mâles et sur leur fertilité.

L'alimentation de la mère ne semble pas programmer la morphologie des ovaires et l'âge à la puberté chez les filles mais a des effets sur la réserve ovarienne et la fertilité. La réserve ovarienne est diminuée lors de restriction globale pendant le premier trimestre chez les bovins. De plus, on observe un effet du poids de naissance sur l'AFC, ce qui est d'autant plus important qu'une hausse de l'AFC chez les génisses est corrélée à une augmentation de la fertilité. Une amélioration de la fertilité a aussi lieu lors de supplémentation protéique pendant le deuxième ou le dernier trimestre, avec des génisses qui ont un plus fort taux de gestation lors du premier cycle œstral après la première mise à la reproduction. La production laitière des filles est aussi programmée, avec des effets sur la quantité et la qualité du lait, mais les données à ce sujet sont contradictoires. Certains traits physiologiques des descendants en F2 sont également programmés par l'alimentation de la grand-mère et il faut noter que la croissance est corrélée avec la quantité et la qualité du lait produit par leur mère F1.

Les effets d'une programmation fœtale sur la fonction de reproduction mâle sont peu documentés et peu significatifs. Une restriction globale ou en énergie sur toute la gestation diminue le nombre de cellules de Sertoli. On ne peut pas dégager d'effet sur le développement macroscopique du testicule. Il semblerait qu'un régime alimentaire discontinu pendant la gestation entraîne une augmentation de la testostéronémie, du diamètre des tubes séminifères et de la taille des testicules, mais les données sont peu significatives et on ne dispose pas des conséquences à long terme sur la reproduction des mâles. Le seul élément d'importance pour l'alimentation en élevage, c'est qu'une supplémentation ou une carence en sélénium diminue l'efficacité de la spermatogénèse. Il faut donc veiller chez les mâles à un apport adéquat. L'effet chez les femelles n'est pas aussi marqué.

## **CONCLUSION : QUELLES IMPLICATIONS PRATIQUES EN ELEVAGE POUR LA PROGRAMMATION FOETALE PAR LA NUTRITION CHEZ LES RUMINANTS ?**

Chez les ruminants domestiques, la croissance, le développement musculo-adipeux de la carcasse et la reproduction au sens large peuvent être programmés par une modification de l'alimentation de la mère pendant la gestation. Ces traits sont primordiaux en élevage de ruminants car ils conditionnent la productivité de l'élevage et les revenus de l'éleveur. Un des traits qui n'a pas pu être abordé ici est la production lainière chez les ovins et les caprins qui est elle aussi fortement programmable nutritionnellement (Kelly *et al.* 2006 ; Magolski *et al.* 2011 ; Wu *et al.* 2011).

La recherche sur la programmation fœtale chez les ruminants est assez récente et de nombreux mécanismes et implications restent inconnus. De plus, de nombreux articles ne s'intéressent qu'à une seule fonction et nous ne disposons pas encore des effets sur l'organisme de façon globale. A travers ce travail de thèse, nous avons essayé d'avoir une vue d'ensemble de la programmation des traits de production. Il apparaît que les données sont souvent contradictoires ou alors que les protocoles expérimentaux diffèrent trop pour pouvoir être comparables. A ce jour, il est impossible d'extraire de grands effets des restrictions, suralimentation ou modifications de la composition des aliments des femelles en gestation sur une fonction précise.

La synthèse des données disponibles actuellement ne permet pas de dégager des restrictions alimentaires pouvant être envisagées en élevage sans altérer les performances de production des descendants. En effet, une programmation fœtale de certaines fonctions peut avoir lieu et être un atout pour la productivité du descendant, mais dans le même temps une programmation d'une autre fonction peut avoir lieu et avoir des conséquences négatives. Nous ne disposons pas d'assez d'éléments ni de recul pour pouvoir envisager un équilibre acceptable en élevage. De plus, de nombreuses programmations sont visibles au niveau cellulaire ou moléculaire, sans qu'on ait accès pour l'instant aux conséquences fonctionnelles pour l'individu. Et enfin, il est important d'envisager les aspects économiques de la programmation fœtale par la nutrition chez les ruminants.

Deux grandes tendances apparaissent néanmoins, même si leur importance est à relativiser et les conséquences à explorer. D'une part une supplémentation en protéines en fin de gestation chez les bovins permet d'augmenter l'adiposité générale de la carcasse des descendants mâles et femelles et améliore la fertilité des filles en F1. Des analyses économiques ont été réalisées pour juger de la viabilité économique de ces manipulations et il apparaît que ce n'est pas économiquement viable (Funston *et al.* 2010a ; Summers *et al.* 2015b). D'autre part, les apports en sélénium aux femelles gestantes doivent être adéquates

et combler leur besoin sans toutefois les excéder, un excès ou un défaut pouvant être à l'origine d'une diminution de la fertilité des mâles.

Nous avons essayé de voir si, en pratique et en l'état actuel des connaissances, il était possible de faire basculer les voies de différenciation des cellules du muscle en faveur de la mise en place du marbré, et non de la fibrogenèse. Les résultats sont contradictoires et non significatifs du point de vue macroscopique, donc cela reste une piste intéressante qu'il faut continuer d'explorer.

Nous avons montré qu'il existait des croissances compensatrices fœtales et post-natales, mais leur utilisation en élevage est risquée car ces modifications de la croissance s'accompagnent de nombreuses programmations organiques et fonctionnelles. Elles peuvent cependant permettre de minimiser les conséquences de restrictions alimentaires de force majeure.

Chez les femelles laitières, le phénomène de programmation fœtale est d'autant plus important que la femelle, de par la lactation, impose des contraintes supplémentaires au fœtus. Pour l'instant, on dispose de peu de données concernant les femelles en lactation. Les programmations fœtales des fonctions de reproduction chez les femelles laitières semblent d'intérêt limité, car il faut maintenir un bon niveau de production laitière.

Pour conclure, à ce jour la programmation fœtale chez les ruminants est un outil potentiel pour l'optimisation des performances de production grâce à l'alimentation. Mais les connaissances doivent être développées pour envisager une application en élevage.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussigné, Francis ENJALBERT, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **AUTOURDE Gwendoline** intitulée « **Nutrition et programmation fœtale chez les Ruminants (bovins, ovins et caprins) – Point bibliographique.**» et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

**Fait à Toulouse, le 22 novembre 2016**  
**Professeur Francis ENJALBERT**  
**Enseignant chercheur**  
**de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**



**Vu :**  
**La Directrice de l'Ecole Nationale**  
**Vétérinaire de Toulouse**  
**Isabelle CHMITELIN**



**Vu :**  
**Le Président du jury :**  
**Professeur Jean PARINAUD**



**Vu et autorisation de l'impression :**  
**Président de l'Université**  
**Paul Sabatier**  
**Monsieur Jean-Pierre VINEL**

Le Président de l'Université Paul Sabatier  
par délégation,  
La Vice-Présidente de la CFVU



Mme ANDRÉ-OBRECHT

Melle AUTOURDE Gwendoline  
a été admis(e) sur concours en : 2011  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 25/06/2015  
a validé son année d'approfondissement le : 03/11/2016  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

## BIBLIOGRAPHIE

ABECIA JA, CASAO A, PASCUAL-ALONSO M, LOBÓN S, AQUAYO-ULLOA LA, MEIKLE A, FORCADA F, SOSA C, MARÍN RH, SILVA MA, MARIA GA (2014). The effect of periconceptional undernutrition of sheep on the cognitive/emotional response and oocyte quality of offspring at 30 days of age. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, **5(2)**, 79-87.

ABECIA JA, CASAO A, PASCUAL-ALONSO M, LOBON S, AGUAYO-ULLOA LA, FORCADA F, MEIKLE A, SOSA C, MARIN RH, SILVA MA, MARIA GA (2015). Periconceptional undernutrition increases quantity and quality of oocyte population, but not cognitive or emotional response of 60-day-old lambs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, **99**, 501-510.

ALVARENGA TIRC, COPPING KJ, HAN X, CLAYTON EH, MEYER RJ, RODGERS RJ, MCMILLEN IC, PERRY VEA, GEESINK G (2016). The influence of peri-conception and first trimester dietary restriction of protein in cattle on meat quality traits of entire male progeny. *Meat Science*, **121**, 141-147.

AL-MUSAWI SL, LOCK F, SIMBI BH, BAYOL SA, STICKLAND NC (2011). Muscle specific differences in the regulation of myogenic differentiation in chickens genetically selected for divergent growth rates. *Differentiation*, **82(3)**, 127-135.

AL-MUSAWI SL, STICKLAND NC, BAYOL SA (2012). In vivo temperature manipulation differentially influences limb musculoskeletal development in two lines of chick embryos selected for divergent growth rates. *Journal of Experimental Biology*, **215(Pt9)**, 1594-1604.

ANDRADE LP, RHIND SM, RAE MT, KYLE CE, JOWETT J, LEA RG (2013). Maternal undernutrition does not alter Sertoli cell numbers or the expression of key developmental markers in the mid-gestation ovine fetal testis. *Journal of Negative Results in BioMedicine*, **12**, 2.

ASMAD K, KENYON PR, PAIN SJ, PERERA KC, PARKINSON TJ, LOPEZ-VILLALOBOS N, BLAIR HT (2015). Effects of dam size and nutrition during pregnancy on fetal ovarian development of their offspring in sheep. *Livestock Science*, **181**, 256-262.

BARKER DJ (1992). The effect of nutrition of the fetus and neonate on cardiovascular disease in adult life. *Proceedings of the Nutrition Society*, **51**, 135-144.

BARKER DJ (1998). In utero programming of chronic disease. *Clinical Science (London)*, **95(2)**, 115-128.

BARKER DJ (1999). Fetal origins of cardiovascular disease. *Annals of Medicine*, **318(7196)**, 1477-1478.

BARKER DJ (2002). Fetal programming of coronary heart disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **13(9)**, 364-368.

BARKER DJ (2007). The origins of the developmental origins theory. *Journal of Internal Medicine*, **261**, 412-417.

BEGUM G, STEVENS A, SMITH EB, CONNOR K, CHALLIS JRG, BLOOMFIELD F, WHITE A (2012). Epigenetic changes in fetal hypothalamic energy regulating pathways are associated with maternal undernutrition and twinning. *FASEB Journal*, **26**, 1694-1703.

BIELLI A, PÉREZ R, PEDRANA G, MILTON JT, LOPEZ A, BLACKBERRY MA, DUNCOMBE G, RODRIGUEZ-MARTINEZ H, MARTIN GB (2002). Low maternal nutrition during pregnancy reduces the number of Sertoli cells in the newborn lamb. *Reproduction, Fertility and Development*, **14(5-6)**, 333-337.

BISPHAM J, GARDNER DS, GNANALINGHAM MG, STEPHENSON T, SYMONDS ME, BUDGE H (2005). Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: differential effects on messenger ribonucleic acid abundance for uncoupling proteins and peroxisome proliferator-activated and prolactin receptors. *Endocrinology*, **146**, 3943-3949.

BLAIR HT, JENKINSON CMC, PETERSON SW, KENYON PR, VAN DER LINDEN DS, DAVENPORT LC, MACKENZIE DDS, MORRIS ST, FIRTH EC (2010). Dam and granddam feeding during pregnancy in sheep affects milk supply in offspring and reproductive performance in grand-offspring. *Journal of Animal Science*, **88(E. Suppl.)**, 40-50.

BLAIR AD, MOHRHAUSER DA, TAYLOR AR, UNDERWOOD KR, PRITCHARD RH, WERTZ-LUTZ AE (2013). Pregnant cow nutrition: effect on progeny carcass and meat characteristics. *Proceedings of The Range Beef Cow Symposium XXIII*, December 3-5, 2013, Rapid City, South Dakota, 41-50.

BLOOMFIELD FH, OLIVER MH, GIANNOULIAS CD, GLUCKMAN PD, HARDING JE, CHALLIS JRG (2003). Brief undernutrition in late-gestation sheep programs the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult offspring. *Endocrinology*, **144(7)**, 2933-2940.

BLOOMFIELD FH, OLIVER MH, HAWKINS P, HOLLOWAY AC, CAMPBELL M, GLUCKMAN PD, HARDING JE, CHALLIS JRG (2004). Periconceptional undernutrition in sheep accelerates maturation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in late gestation. *Endocrinology*, **145**, 4278-4285.

BORWICK SC, RAE MT, BROOKS J, McNEILLY AS, RACEY PA, RHIND SM (2003). Undernutrition of ewe lambs in utero and in early post-natal life does not affect hypothalamic-pituitary function in adulthood. *Animal Reproduction Science*, **77**, 61-70.

BRADDICK LM, BURRAGE DM, CLEAL JK, NOAKES DE, HANSON MA, GREEN LR (2011). The lack of impact of peri-implantation or late gestation nutrient restriction on ovine fetal renal development and function. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, **2(4)**, 236-249.

BRAMELD JM, MOSTYN A, DANDREA J, STEPHENSON TJ, DAWSON J, BUTTERY PJ, SYMONDS ME (2000). Maternal nutrition alters the expression of insulin-like growth factors in fetal sheep liver and skeletal muscle. *Journal of Endocrinology*, **167**, 429-437.

BUDGE H, DANDREA J, MOSTYN A, EVENS Y, WATKINS R, SULLIVAN C, INGLETON P, STEPHENSON T, SYMONDS ME (2003). Differential effects of fetal number and maternal nutrition in late gestation on

prolactin receptor abundance and adipose tissue development in the neonatal lamb. *Pediatric Research*, **53**, 302-208.

BUDGE H, EDWARDS LJ, McMILLEN IC, BRYCE A, WARNES K, PEARCE S, STEPHENSON T, SYMONDS ME (2004). Nutritional manipulation of fetal adipose tissue deposition and uncoupling protein 1 messenger RNA abundance in the sheep: differential effects of timing and duration. *Biology of Reproduction*, **71**, 359-365.

BURRAGE DM, BRADDICK L, CLEAL JK, COSTELLO P, NOAKES DE, HANSON MA, GREEN LR (2009). The late gestation fetal cardiovascular response to hypoglycaemia is modified by prior peri-implantation undernutrition in sheep. *Journal of Physiology*, **587(3)**, 611-624.

CAMACHO LE, MEYER AM, NEVILLE TL, HAMMER CJ, REDMER DA, REYNOLDS LP, CATON JS, VONNAHME KA (2012). Neonatal hormone changes and growth in lambs born to dams receiving differing nutritional intakes and selenium supplementation during gestation. *Reproduction*, **144**, 23-35.

CAMACHO LE, LEMLEY CO, PREZOTTO LD, BAUER ML, FREELY HC, SWANSON KC, VONNAHME KA (2014). Effects of maternal nutrient restriction followed by realimentation during midgestation on uterine blood flow in beef cows. *Theriogenology*, **81**, 1248-1256.

CASELLAS J and CAJA G (2014). Fetal programming by co-twin rivalry in sheep. *Journal of Animal Science*, **92**, 64-71.

CHADIO SE, KOTSAMPASI B, PAPADOMICHELAKIS G, DELIGEORGIS S, KALOGIANNIS D, MENEGATOS I, ZERVAS G (2007). Impact of maternal undernutrition on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis responsiveness in sheep at different ages postnatal. *Journal of Endocrinology*, **192**, 495-503.

CHAVATTE-PALMER P, TARRADE A, ROUSSEAU-RAILLARD D (2016). Diet before and during pregnancy and offspring health : the importance of the animal models and what can be learned from them. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **13**, 586-600.

CLEAL JK, POORE KR, BOULLIN JP, KHAN O, CHAU R, HAMBIDGE O, TORRENS C, NEWMAN JP, POSTON L, NOAKES DE, HANSON MA, GREEN LR (2007a). Mismatched pre- and postnatal nutrition leads to cardiovascular dysfunction and altered renal function in adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104(22)**, 9529-9533.

CLEAL JK, POORE KR, NEWMAN JP, NOAKES DE, HANSON MA, GREEN LR (2007b). The effect of maternal undernutrition in early gestation on gestation length and fetal and postnatal growth in sheep. *Pediatric Research*, **62(4)**, 422-427.

COCK ML, JOYCE BJ, HOOPER SB, WALLACE MJ, GAGNON R, BRACE RA, LOUEY S, HARDING R (2004). Pulmonary elastin synthesis and deposition in developing and mature sheep : effects of intrauterine growth restriction. *Experimental Lung Research*, **30**, 405-418.

COPPING KJ, HOARE A, CALLAGHAN M, McMILLEN IC, RODGERS RJ (2014). Fetal programming in 2-year-old calving heifers : peri-conception and first trimester protein restriction alters fetal growth in a gender-specific manner. *Animal Production Science*, **54**, 1333-1337.

COSTELLO PM, ROWLERSON A, ASTAMAN NA, ANTHONY FEW, SAYER AA, COOPER C, HANSON MA, GREEN LR (2008). Peri-implantation and late gestation maternal undernutrition differentially affect fetal sheep skeletal muscle development. *Journal of Physiology*, **586(9)**, 2371-2379.

CRIPPS RL, GREEN LR, THOMPSON J, MARTIN-GRONERT MS, MONK M, SHELDON IM, HANSON MA, HALES CH, OZANNE SE (2008). The effect of maternal body condition score before and during pregnancy on the glucose tolerance of adult sheep offspring. *Reproductive Sciences*, **15(5)**, 448-456.

CUSHMAN RA, ALLAN MF, KUEHN LA, CUPPS AS, FREELY HC (2009). Evaluation of antral follicle count and ovarian morphology in crossbred beef cows : investigation of influence of stage of the estrous cycle, age, and birth weight. *Journal of Animal Science*, **87(6)**, 1971-1980.

CUSHMAN RA, McNEEL AK, FREELY HC (2014). The impact of cow nutrient status during the second and third trimesters on age at puberty, antral follicle count, and fertility of daughters. *Livestock Science*, **162**, 252-258.

DANIEL ZCTR, BRAMELD JM, CRAIGON J, SCOLLAN ND, BUTTERY PJ (2007). Effect of maternal dietary restriction during pregnancy on lamb carcass characteristics and muscle fiber composition. *Journal of Animal Science*, **85**, 1565-1576.

DEBUS N, CHAVATTE-PALMER P, VIUDES G, CAMOUS S, ROSEFORT A, HASSOUN P (2012). Maternal periconceptional undernutrition in Merinos d'Arles sheep : 1. Effects on pregnancy and reproduction results of dams and offspring growth performances. *Theriogenology*, **77**, 1453-1465.

DIGBY SN, BLACHE D, MASTERS DG, REVELL DK (2010). Responses to saline drinking water in offspring born to ewes fed high salt during pregnancy. *Small Ruminant Research*, **91**, 87-92.

DONG F, FORD SP, FANG CX, NIJLAND MJ, NATHANIELSZ PW, REN J (2005). Maternal nutrient restriction during early to mid gestation up-regulates cardiac insulin-like growth factor (IGF) receptors associated with enlarged ventricular size in fetal sheep. *Growth Hormone and IGF Research*, **15**, 291-299.

DONG F, FORD SP, NIJLAND MJ, NATHANIELSZ PW, REN J (2008). Influence of maternal undernutrition and overfeeding on cardiac ciliary neurotrophic factor receptor and ventricular size in fetal sheep. *Journal of Nutritional Biochemistry*, **19**, 409-414.

DRION PV, BECKERS JF, ECTORS FJ, HANZEN C, HOUTAIN JY, LONERGAN P (1996). Régulation de la croissance folliculaire et lutéale : 1. Folliculogénèse et atrésie. *Le Point Vétérinaire*, **28(numéro spécial)**, 881-891.

DU M, TONG J, ZHAO J, UNDERWOOD KR, ZHU M, FORD SP, NATHANIELSZ PW (2010). Fetal programming of skeletal muscle development in ruminants animals. *Journal of Animal Science*, 88 (E. Suppl.), E51-E60.

DU M, HUANG Y, DAS AK, YANG Q, DUARTE MS, DODSON MV, ZHU MJ (2013). MEAT SCIENCE AND MUSCLE BIOLOGY SYMPOSIUM : Manipulating mesenchymal progenitor cell differentiation to optimize performance and carcass value of beef cattle. *Journal of Animal Science*, **91**, 1419-1427.

DU M, WANG B, FU X, YANG Q, ZHU MJ (2015). Fetal programming in meat production. *Meat Science*, **109**, 40-47.

DUARTE MS, GIONBELLI MP, PAULINO PVR, SERAO NVL, MARTINS TS, TOTARO PIS, NEVES CA, VALADARES FILHO SC, DODSON MV, ZHU M, DU M (2013a). Effects of maternal nutrition on development of gastrointestinal tract of bovine fetus at different stages of gestation. *Livestock Science*, **153**, 60-65.

DUARTE MS, PAULINO PVR, DAS AK, WEI S, SERAO NVL, FU X, HARRIS SM, DODSON MV, DU M (2013b). Enhancement of adipogenesis and fibrogenesis in skeletal muscle of Wagyu compared with Angus cattle. *Journal of Animal Science*, **91**, 2938-2946.

DUARTE MS, GIONBELLI MP, PAULINO PVR, SERAO NVL, NASCIMENTO CS, BOTELHO ME, MARTINS TS, FILHO SCV, DODSON MV, GUIMARAES SEF, DU M (2014). Maternal overnutrition enhances mRNA expression of adipogenic markers and collagen deposition in skeletal muscle of beef cattle fetuses. *Journal of Animal Science*, **92**, 3846-3854.

DUNFORD LJ, SINCLAIR KD, KWONG WY, STURROCK C, CLIFFORD BL, GILES TC, GARDNER DS (2014). Maternal protein-energy malnutrition during early pregnancy in sheep impacts the fetal ornithine cycle to reduce fetal kidney microvascular development. *FASEB Journal*, **28**, 4880-4892.

DUNLAP KA, BROWN JD, KEITH AB, SATTERFIELD MC (2015). Factors controlling nutrient availability to the developing fetus in ruminants. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, **6(1)**:16.

DWYER CM, LAWRENCE AB, BISHOP SC, LEWIS M (2003). Ewe–lamb bonding behaviours at birth are affected by maternal undernutrition in pregnancy. *British Journal of Nutrition*, **89**, 123-136.

EDWARDS LJ and McMILLEN IC (2002). Periconceptional nutrition programs development of the cardiovascular system in the fetal sheep. *American Journal of Physiology : Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **283**, 669-679.

EDWARDS LJ, McFARLANE JR, KAUTER KG, McMILLEN IC (2005). Impact of periconceptional nutrition on maternal and fetal leptin and fetal adiposity in singleton and twin pregnancies. *American Journal of Physiology : Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **288(1)**, 39-45.

EVANS ACO, MOSSA F, WALSH SW, SCHEETZ D, JIMENEZ-KRASSEL F, IRELAND JLH, SMITH GW, IRELAND JJ (2012). Effects of maternal environment during gestation on ovarian folliculogenesis and consequences for fertility in bovine offspring. *Reproduction in Domestic Animals*, **47**, 31-37.

FAHEY AJ, BRAMELD JM, PARR T, BUTTERY PJ (2005a). Ontogeny of factors associated with proliferation and differentiation of muscle in the ovine fetus. *Journal of Animal Science*, **83**, 2330-2338.

FAHEY AJ, BRAMELD JM, PARR T, BUTTERY PJ (2005b). The effect of maternal undernutrition before muscle differentiation on the muscle fiber development of the newborn lamb. *Journal of Animal Science*, **83**, 2564-2571.

FORD SP, HESS BW, SCHWOPE MM, NIJLAND MJ, GILBERT JS, VONNAHME KA, MEANS WJ, HAN H, NATHANIELSZ (2007). Maternal undernutrition during early to mid-gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in male offspring. *Journal of Animal Science*, **85**, 1285-1294.

FORD SP, ZHANG L, ZHU M, MILLER MM, SMITH DT, HESS BW, MOSS GE, NATHANIELSZ PW, NIJLAND MJ (2009). Maternal obesity accelerates fetal pancreatic  $\beta$ -cell but not  $\alpha$ -cell development in sheep : prenatal consequences. *American Journal of Physiology : Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **297(3)**, 835-843.

FOWDEN AL and FORHEAD AJ (2009). Endocrine regulation of feto-placental growth. *Hormone Research*, **72**, 257-265.

FREETLY HC, FERRELL CL, JENKINS TG (2000). Timing of realimentation of mature cows that were feed-restricted during pregnancy influences calf birth weights and growth rates. *Journal of Animal Science*, **78**, 2790-2796.

FREETLY HC, FERRELL CL, JENKINS TG (2005). Nutritionally altering weight gain patterns of pregnant heifers and young cows changes the time that feed resources are offered without any differences in production. *Journal of Animal Science*, **83**, 916-926.

FUNSTON RN, MARTIN JL, ADAMS DC, LARSON DM (2010a). Winter grazing system and supplementation of beef cows during late gestation influence heifer progeny. *Journal of Animal Science*, **88**, 4094-4101.

FUNSTON RN, LARSON DM, VONNAHME KA (2010b). Effect of maternal nutrition on conceptus growth and offspring performance : Implications for beef cattle productions. *Journal of Animal Science*, **88 (E. Suppl.)**, E205-215.

FUNSTON RN and SUMMERS AF (2013). Epigenetics : Setting up lifetime production of beef cows by managing nutrition. *Annual Review of Animal Biosciences*, **1**, 339-363.

GAO F, LIU YC, ZHANG CZ, SU CZ, SU HW, LI SL (2012). Effect of prepartum maternal energy density on the growth performance, immunity, and antioxidation capability of neonatal calves. *Journal of Dairy Science*, **95**, 4510-4518.

GARDNER DS, TINGEY K, VAN BON BWM, OZANNE SE, WILSON V, DANDREA J, KEISLER DH, STEPHENSON T, SYMONDS ME (2005). Programming of glucose-insulin metabolism in adult sheep after maternal undernutrition. *American Journal of Physiology : Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **289**, 947-954.

GE W, HU N, GEORGE LA, FORD SP, NATHANIELSZ PW, WANG X, REN J (2013). Maternal nutrient restriction predisposes ventricular remodeling in adult sheep offspring. *Journal of Nutritional Biochemistry*, **24(7)**, 1258-1265.

GEORGE LA, UTHLAUT AB, LONG NM, ZHANG L, SMITH D, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2009). Feed intake and glucose metabolism in adult offspring of nutrient restricted ewes. *University of Wyoming Annual Animal Science Research Report 2009*, 106-108.

GEORGE LA, UTHLAUT AB, LONG NM, ZHANG L, MA Y, SMITH DT, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2010). Different levels of overnutrition and weight gain during pregnancy have differential effects on fetal growth and organ development. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **8:75**.

GERASEEV LC, PEREZ JRO, CARVALHO RP, DE OLIVERA FA, QUINTAO FA, LIMA AL (2006). Effects of pre and postnatal feed restriction on growth and production of Santa Inês lambs from birth to weaning. *Revista Brasileira de Zootecnia*, **35**, 245-251.

GILBERT JS, LANG AL, GRANT AR, NIJLAND MJ (2005). Maternal nutrient restriction in sheep : hypertension and decreased nephron number in offspring at 9 months of age. *Journal of Physiology*, **565(1)**, 137-147.

GIONBELLI TRS, ROTTA PP, VELOSO CM, VALADARES FILHO SC, CARVALHO BC, MARCONDES MI, FERREIRA PFL, SOUZA JVF, SANTOS JSAA, LACERDA LC, DUARTE MS, GIONBELLI MP (2016). Intestinal development of bovine foetuses during gestation is affected by foetal sex and maternal nutrition. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* (Berlin), 3 August 2016.

GONZALEZ JM, CAMACHO LE, EBARB SM, SWANSON KC, VONNAHME KA, STELZLENI AM, JOHNSON SE (2013). Realimentation of nutrient restricted pregnant beef cows supports compensatory fetal muscle growth. *Journal of Animal Science*, **91**, 4797-4806.

GOPALAKRISHNAN GS, GARDNER DS, RHIND SM, RAE MT, KYLE CE, BROOKS AN, WALKER RM, RAMSAY MM, KEISLER DH, STEPHENSON T, SYMONDS ME (2004). Programming of adult cardiovascular function after early maternal undernutrition in sheep. *American Journal of physiology : Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **287**, 12-20.

GOPALAKRISHNAN GS, GARDNER DS, DANDREA J, LANGLEY-EVANS SC, PEARCE S, KURLAK LO, WALKER RM, SEETHO IW, KEISLER DH, RAMSAY MM, STEPHENSON T, SYMONDS ME (2005). Influence

of maternal pre-pregnancy body composition and diet during early–mid pregnancy on cardiovascular function and nephron number in juvenile sheep. *British Journal of Nutrition*, **94**, 938-947.

GRAZUL-BILSKA AT, CATON JS, ARNDT W, BURCHILL K, THORSON C, BOROWCZYK E, BILSKI JJ, REDMER DA, REYNOLDS LP, VONNAHME KA (2009). Cellular proliferation and vascularization in ovine fetal ovaries : effects of undernutrition and selenium in maternal diet. *Reproduction*, **137**, 699-707.

GRAZUL-BILSKA AT, VONNAHME KA, BILSKI JJ, BOROWCZYK E, SONI D, MIKKELSON B, JOHNSON ML, REYNOLDS LP, REDMER DA, CATON JS (2011). Expression of gap junctional connexin proteins in ovine fetal ovaries : effects of maternal diet. *Domestic Animal Endocrinology*, **41**, 185-194.

GRAZUL-BILSKA AT, NEVILLE TL, BOROWCZYK E, SHARMA A, REYNOLDS LP, CATON JS, REDMER DA, VONNAHME KA (2014). Ovarian and uterine characteristics and onset of puberty in adolescent offspring : effects of maternal diet and selenium supplementation in sheep. *Theriogenology*, **81**, 887-895.

GREEN MP, SPATE LD, PARKS TE, KIMURA K, MURPHY CN, WILLIAMS JE, KERLEY MS, GREEN JA, KEISLER DH, ROBERTS RM (2008). Nutritional skewing of conceptus sex in sheep : effects of a maternal diet enriched in rumen-protected polyunsaturated fatty acids (PUFA). *Reproductive Biology and Endocrinology*, **6:21**.

GREENWOOD PL and CAFE LM (2007). Prenatal and pre-weaning growth and nutrition of cattle : longterm consequences for beef production. *Animal*, **1:9**, 1283-1296.

GUNN PJ, SCHOONMAKER JP, LEMENAGER RP, BRIDGES GA (2014). Feeding excess crude protein to gestating and lactating beef heifers : Impact on parturition, milk composition, ovarian function, reproductive efficiency and pre-weaning progeny growth. *Livestock Science*, **167**, 435-448.

HALES CN and BARKER DJ (2001). The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*, **60**, 5-20.

HAMMER CJ, THORSON JF, MEYER AM, REDMER DA, LUTHER JS, NEVILLE TL, REED JJ, REYNOLDS LP, CATON JS, VONNAHME KA (2011). Effects of maternal selenium supply and plane of nutrition during gestation on passive transfer of immunity and health in neonatal lambs. *Journal of Animal Science*, **89**, 3690-3698.

HAN H, HANSEN TR, BERG B, HESS BW, FORD SP (2008). Maternal undernutrition induces differential cardiac gene expression in pulmonary hypertensive steers at high elevation. *American Journal of Physiology : Heart and Circulation Physiology*, **295(1)**, H382-H389.

HANZEN C, CHASTANT-MAILLARD S, RAO AS, THERON L (2016). Le *sex-ratio* chez les bovins : mécanismes potentiels. *Le Point Vétérinaire*, **367**, 68-71.

HAWKINS P, STEYN C, OZAKI T, SAITO T, NOAKES DE, HANSON MA (2009). Effect of maternal undernutrition in early gestation on ovine fetal blood pressure and cardiovascular reflexes. *American Journal of Physiology : Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **279**, 340-348.

HE ZX, WU DQ, SUN ZH, TAN ZL, QIAO JY, RAN T, TANG SX, ZHOU CS, HAN XF, WANG M, KANG JH, BEAUCHEIN KA (2013). Protein or energy restriction during late gestation alters fetal growth and visceral organ mass: An evidence of intrauterine programming in goats. *Animal Reproduction Science*, **137**, 177-182.

HE ZX, SUN ZH, YANG WZ, BEAUCHEMIN KA, TANG SX, ZHOU CS, HAN XF, WANG M, KANG JH, TAN ZL (2014). Effects of maternal protein or energy restriction during late gestation on immune status and responses to lipopolysaccharide challenge in postnatal young goats. *Journal of Animal Science*, **92**, 4856-4864.

HE ZX, SUN ZH, BEAUCHEMIN KA, YANG WZ, TANG SX, ZHOU CS, HAN XF, WANG M, KANG JH, TAN ZL (2015). Effect of protein or energy restriction during late gestation on hormonal and metabolic status in pregnant goats and postnatal male offspring. *Animal*, **1-9**.

HERNANDEZ-MEDRANO JH, COPPING KJ, HOARE A, WAPANAAR W, GRIVELL R, KUCHEL T, MIGUEL-PACHECO G, McMILLEN IC, RODGERS RJ, PERRY VEA (2015). Gestational dietary protein is associated with sex specific decrease in blood flow, fetal heart growth and post-natal blood pressure of progeny. *PLoS ONE*, **10(4)** : e0125694.

HIGHT GK (1966). The effects of undernutrition in late pregnancy on beef cattle production. *New Zealand Journal of Agricultural research*, **9**, 479-490.

HOFFMAN ML, ROKOSA MA, ZINN SA, HOAGLAND TA, GOVONI KE (2014). Poor maternal nutrition during gestation in sheep reduces circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in offspring. *Domestic Animal Endocrinology*, **49**, 39-48.

HOU L, HELLGREN LI, KONGSTED AH, VAAG A, NIELSEN MO (2014). Pre-natal undernutrition and post-natal overnutrition are associated with permanent changes in hepatic metabolism markers and fatty acid composition in sheep. *Acta Physiologica*, **210**, 317-329.

HUANG Y, ZHAO JX, YAN X, ZHU MJ, LONG NM, McCORMICK RJ, FORD SP, NATHANIELSZ PW, DU M (2012). Maternal obesity enhances collagen accumulation and cross-linking in skeletal muscle of ovine offspring. *PLoS One*, **7(2)**, e31691.

HUSTED SM, NIELSEN MO, BLACHE D, INGVAERTSEN KL (2008). Glucose homeostasis and metabolic adaptation in the pregnant and lactating sheep are affected by the level of nutrition previously provided during her late fetal life. *Domestic Animal Endocrinology*, **34**, 419-431.

HYATT MA, BUDGE H, WALKER D, STEPHENSON T, SYMONDS ME (2007a). Effects of maternal parity and late gestational nutrition on mRNA abundance for growth factors in the liver of postnatal sheep. *American Journal of Physiology : Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **292**, 1934-1942.

HYATT MA, GOPALAKRISHNAN GS, BISPHAM J, GENTILI S, McMILLEN IC, RHIND SM, RAE MT, KYLE CE, BROOKS AN, JONES C, BUDGE H, WALKER D, STEPHENSON T, SYMONDS ME (2007b). Maternal

nutrient restriction in early pregnancy programs hepatic mRNA expression of growth-related genes and liver size in adult male sheep. *Journal of Endocrinology*, **192**, 87-97.

HYATT MA, BUTT EA, BUDGE H, STEPHENSON T, SYMONDS ME (2008). Effects of maternal cold exposure and nutrient restriction on the ghrelin receptor, the GH-IGF axis, and metabolic regulation in the postnatal ovine liver. *Reproduction*, **135**, 723-732.

HYATT MA, GARDNER DS, SÉBERT S, WILSON V, DAVIDSON N, NIGMATULLINA Y, CHAN LLY, BUDGE H, SYMONDS ME (2011). Suboptimal maternal nutrition, during early fetal liver development, promotes lipid accumulation in the liver of obese offspring. *Reproduction*, **141**, 119-126.

JACOMETO CB, OSORIO JS, SOCHA M, CORREA MN, PICCIOLI-CAPELLI F, TREVISI E, LOOR JJ (2015). Maternal consumption of organic trace minerals (4-Plex) alters calf systemic and neutrophil mRNA and microRNA indicators of inflammation and oxidative stress. *Journal of Dairy Science*, **98**, 1-13.

JAQUIERY AL, OLIVER MH, BLOOMFIELD FH, HARDING JE (2011). Periconceptual events perturb postnatal growth regulation in sheep. *Pediatric Research*, **70**, 261-266.

JOHNSEN L, KONGSTED AH, NIELSEN MO (2013). Prenatal undernutrition and postnatal overnutrition alter thyroid hormone axis function in sheep. *Journal of Endocrinology*, **216**, 389-402.

JOSS-MOORE LA, METCALFE DB, ALBERTINE KH, MCKNIGHT RA, LANE RH (2010). Epigenetics and fetal adaptation to perinatal events : Diversity through fidelity. *Journal of Animal Science*, **88** (E. Suppl.), E216-E222.

KARUNARATNE JF, ASHTON CJ, STRICKLAND NC (2005). Fetal programming of fat and collagen in porcine skeletal muscles. *Journal of Anatomy*, **207**, 763-768.

KENYON PR, VAN DER LINDEN DS, JENKINSON CMC, MORRIS ST, MACKENZIE DDS, PETERSON SW, FIRTH EC, BLAIR HT (2011). The effect of ewe size and nutritional regimen beginning in early pregnancy on development of singleton foetuses in late pregnancy. *Livestock Science*, **142**, 92-98.

KELLY RW, GREEFF JC, MACLEOD I (2006). Lifetime changes in wool production of Merino sheep following differential feeding in fetal and early life. *Australian Journal of Agricultural Research*, **57**, 867-876.

KHAN OA, TORRENS C, NOAKES DE, POSTON L, HANSON MA, GREEN LR, OHRI SK (2005). Effects of pre-natal and early post-natal undernutrition on adult internal thoracic artery function. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, **28**, 811-815.

KHANAL P, HUSTED SV, AXEL AMD, JOHNSEN L, PEDERSEN KL, MORTENSEN MS, KONGSTED AH, NIELSEN MO (2014). Late gestation over- and undernutrition predispose for visceral adiposity in response to a post-natal obesogenic diet, but with differential impacts on glucose-insulin adaptations during fasting in lambs. *Acta Physiologica*, **210**, 110-126.

KLEEMAN DO, KELLY JM, RUDIGER SR, McMILLEN IC, MORRISON JL, ZHANG S, McLAUGHLIN SM, SMITH DH, GRIMSON RJ, JAENSCH KS, BRIEN FD, PLUSH KJ, HIENDLEDER S, WALKER SK (2015). Effect of periconceptual nutrition on the growth, behaviour and survival of the neonatal lamb. *Animal Reproduction Science*, **160**, 12-22.

KOTSAMPASI B, CHADIO S, PAPADOMICHELAKIS G, DELIGEORGIS S, KALOGIANNIS D, MENEGATOS I, ZERVAS G (2009a). Effects of maternal undernutrition on the hypothalamic–pituitary–gonadal axis function in female sheep offspring. *Reproduction in Domestic Animals*, **44**, 677-684.

KOTSAMPASI B, BALASKAS C, PAPADOMICHELAKIS G, CHADIO SE (2009b). Reduced Sertoli cell number and altered pituitary responsiveness in male lambs undernourished in utero. *Animal Reproduction Science*, **114**, 135-147.

KWON H, FORD SP, BAZER FW, SPENCER TE, NATHANIELSZ PW, NIJLAND MJ, HESS BW, WU G (2004). Maternal nutrient restriction reduces concentrations of amino acids and polyamines in ovine maternal and fetal plasma and fetal fluids. *Biology of Reproduction*, **71**, 901-908.

LAN X, CRETNEY EC, KROPP J, KHATEEB K, BERG MA, PEÑAGARICANO F, MAGNESS R, RADUNZ AE, KHATIB H (2013). Maternal diet during pregnancy induces gene expression and DNA methylation changes in fetal tissues in sheep. *Frontiers in Genetics*, **4:49**.

LAPORTE-BROUX B, ROUSSEL S, PONTER AA, PERAULT J, CHAVATTE-PALMER P, DUVAUX-PONTER C (2011). Short-term effects of maternal feed restriction during pregnancy on goat kid morphology, metabolism, and behavior. *Journal of Animal Science*, **89**, 2154-2163.

LAPORTE-BROUX B, ROUSSEL S, PONTER AA, GIGER-REVERDIN S, CAMOUS S, CHAVATTE-PALMER P, DUVAUX-PONTER C (2012). Long-term consequences of feed restriction during late pregnancy in goats on feeding behavior and emotional reactivity of female offspring. *Physiology & Behavior*, **106**, 178-184.

LEA RG, ANDRADE LP, RAE MT, HANNAH LT, KYLE CE, MURRAY JF, RHIND SM, MILLER DW (2006). Effects of maternal undernutrition during early pregnancy on apoptosis regulators in the ovine fetal ovary. *Reproduction*, **131**, 113-124.

LEKATZ LA, WU G, CATON JS, TAYLOR JB, REYNOLDS LP, REDMER DA, VONNAHME KA (2011). Maternal selenium supplementation and timing of nutrient restriction in pregnant sheep : Impacts on nutrient availability to the fetus. *Journal of Animal Science*, **89**, 59-76.

LIE S, MORRISON JL, WILLIAMS-WYSS O, OZANNE SE, ZHANG S, WALKER SK, KLEEMANN DO, McLAUGHLIN SM, ROBERTS CT, McMILLEN IC (2013). Impact of embryo number and periconceptual undernutrition on factors regulating adipogenesis, lipogenesis, and metabolism in adipose tissue in the sheep fetus. *American Journal of Physiology : Endocrinology and Metabolism*, **305**, 931-941.

LIE S, MORRISON JL, WILLIAMS-WYSS O, SUTER CM, HUMPHREYS DT, OZANNE SE, ZHANG S, McLAUGHLIN SM, KLEEMAN DO, WALKER SK, ROBERTS CT, McMILLEN IC (2015). Impact of

periconceptual and preimplantation undernutrition on factors regulating myogenesis and protein synthesis in muscle of singleton and twin fetal sheep. *Physiological Reports*, **3(8)**, e12495.

LLOYD LJ, FOSTER T, RHODES P, RHIND SM, GARDNER DS (2012). Protein-energy malnutrition during early gestation in sheep blunts fetal renal vascular and nephron development and compromises adult renal function. *Journal of Physiology*, **590(2)**, 377-393.

LONG NM, VONNAHME KA, HESS BW, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2009a). Effects of early gestational undernutrition on fetal growth, organ development, and placentomal composition in the bovine. *Journal of Animal Science*, **87(6)**, 1950-1959.

LONG NM, ZHU MJ, DU M, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2009b). Effects of maternal obesity and high nutrient intake on fetal adiposity and associated fatty acid and glucose transporter expression. *Biology of Reproduction*, **81(1)**, 492-501.

LONG NM, GEORGE LA, FORD SP (2009c). The impacts of maternal obesity before and during gestation in the ewe results in altered growth, adiposity and glucose tolerance in adult offspring. *University of Wyoming Annual Animal Science Research Report*, 123-128.

LONG NM, PRADO-COOPER MJ, KREHBIEL CR, WETTEMANN RP (2010a). Effects of nutrient restriction of bovine dams during early gestation on postnatal growth and regulation of plasma glucose. *Journal of Animal Science*, **88**, 3262-3268.

LONG NM, GEORGE LA, UTHLAUT AB, SMITH DT, NIJLAND MJ, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2010b). Maternal obesity and increased nutrient intake before and during gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in adult offspring. *Journal of Animal Science*, **88**, 3546-3553.

LONG NM, NIJLAND MJ, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2010c). The effect of early to mid-gestational nutrient restriction on female offspring fertility and hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress. *Journal of Animal Science*, **88**, 2029-2037.

LONG NM, FORD SP, NATHANIELSZ PW (2011). Maternal obesity eliminates the neonatal lamb plasma leptin peak. *Journal of Physiology*, **589(6)**, 1455-1462.

LONG NM, TOUSLEY CB, UNDERWOOD KR, PAISLEY SI, MEANS WJ, HESS BW, DU M, FORD SP (2012a). Effects of early- to mid-gestational undernutrition with or without protein supplementation on offspring growth, carcass characteristics, and adipocyte size in beef cattle. *Journal of Animal Science*, **90**, 197-206.

LONG NM, RULE DC, ZHU MJ, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2012b). Maternal obesity upregulates fatty acid and glucose transporters and increases expression of enzymes mediating fatty acid biosynthesis in fetal adipose tissue depots. *Journal of Animal Science*, **90**, 2201-2210.

LONG NM, TUERSUNJIANG N, GEORGE LA, LEMLEY CO, MA Y, MURDOCH WJ, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2013). Maternal nutrient restriction in the ewe from early to midgestation programs reduced steroidogenic enzyme expression and tended to reduce progesterone content of corpora lutea, as well as circulating progesterone in nonpregnant aged female offspring. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **11:34**.

LONG NM, RULE DC, TUERSUNJIANG N, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2015). Maternal obesity in sheep increases fatty acid synthesis, upregulates nutrient transporters, and increases adiposity in adult male offspring after a feeding challenge. *PLoS One*, **10(4)**, e0122152.

LOYAU T, BERRI C, BEDRANI L, METAYER-COUSTARD S, PRAUD C, DUCLOS MJ (2013). Thermal manipulation of the embryo modifies the physiology and body composition of broiler chickens reared in floor pens without affecting breast meat processing quality. *Journal of Animal Science*, **90(1)**, 197-206.

LUTZ L, DUFOURNY L, SKINNER DC (2006). Effect of nutrient restriction on the somatotropes and substance P-immunoreactive cells in the pituitary of the female ovine fetus. *Growth Hormone and IGF Research*, **16**, 108-118.

LUTZ L, SCHOEFIELD N, CROWE C, DUFOURNY L, SKINNER DC (2007). No effect of nutrient restriction from gestational days 28 to 78 on immunocytochemically detectable growth hormone-releasing hormone (GHRH) neurons and GHRH receptor colocalization in somatotropes of the ovine female fetus. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, **33**, 34-41.

MA Y, ZHU MJ, UTHLAUT AB, NIJLAND MJ, NATHANIELSZ PW, HESS BW, FORD SP (2011). Upregulation of growth signaling and nutrient transporters in cotyledons of early to mid-gestational nutrient restricted ewes. *Placenta*, **32**, 255-263.

McLAUGHLIN SM, WALKER SK, KLEERMANN DO, TOSH DN, McMILLEN IC (2010). Periconceptional undernutrition and being a twin each alter kidney development in the sheep fetus during early gestation. *American Journal of Physiology : Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **298**, 692-699.

MAGOLSKI JD, LUTHER JS, NEVILLE TL, REDMER DA, REYNOLDS LP, CATON JS, VONNAHME KA (2011). Maternal nutrition during pregnancy influences offspring wool production and wool follicle development. *Journal of Animal Science*, **89**, 3819-3823.

MARTIN GS, CARSTENS GE, TAYLOR TL, SWEATT CR, ELI AG, LUNT DK, SMITH SB (1997). Parturition protein restriction does not alter norepinephrine-induced thermogenesis or brown adipose tissue function in newborn calves. *Journal of Nutrition*, **127(10)**, 1929-1937.

MARTIN JL, VONNAHME KA, LARDY GP, ADAMS DC, FUNSTON RN (2006). Effects of dam nutrition on growth and reproductive performance of heifer calves. *2006 Nebraska beef report*, 10-12.

MARTIN NP, KENYON PR, MOREL PCH, PAIN SJ, JENKINSON CMC, HUTTON PG, MORRIS ST, PETERSON SW, FIRTH EC, BLAIR HT (2012). Ewe nutrition in early and mid- to late pregnancy has few effects on fetal development. *Animal Production Science*, **52**, 533-539.

McCRABB GJ, EGAN AR, HOSKING BJ (1991). Maternal undernutrition during mid-pregnancy in sheep. Placental size and its relationship to calcium transfer during late pregnancy. *British Journal of Nutrition*, **65**, 157-168.

MCGOVERN FM, CAMPION FP, SWEENEY T, FAIR S, LOTT S, BOLAND TM (2015). Altering ewe nutrition in late gestation : II. The impact on fetal development and offspring performance. *Journal of Animal Science*, **93**, 4873-4882.

MCGOVERN FM, MAGEE DA, BROWNE JA, MACHUGH DE, BOLAND TM (2016). Iodine supplementation of the pregnant dam alters intestinal gene expression and immunoglobulin uptake in the newborn lamb. *Animal*, **10:4**, 598-606.

McMULLEN S, OSGERBY JC, MILNE JS, WALLACE JM, WATHES DC (2005). The effects of acute nutrient restriction in the mid-gestational ewe on maternal and fetal nutrient status, the expression of placental growth factors and fetal growth. *Placenta*, **26**, 25-33.

McPHERSON FJ, SHINI S, GIBBON AW, D'OCCHIO MJ (2012). Protein supplementation in the first 100 days of gestation fails to enhance resistance of weaned Merino lambs against *Haemonchus contortus*. *Livestock Science*, **150**, 11-21.

MEYER AM, REED JJ, NEVILLE TL, TAYLOR JB, HAMMER CJ, REYNOLDS LP, REDMER DA, VONNAHME KA, CATON JS (2010a). Effects of plane of nutrition and selenium supply during gestation on ewe and neonatal offspring performance, body composition, and serum selenium. *Journal of Animal Science*, **88**, 1786-1800.

MEYER AM, REED JJ, VONNAHME KA, SOTO-NAVARRO SA, REYNOLDS LP, FORD SP, HESS BW, CATON JS (2010b). Effects of stage of gestation and nutrient restriction during early to mid-gestation on maternal and fetal visceral organ mass and indices of jejunal growth and vascularity in beef cows. *Journal of Animal Science*, **88**, 2410-2424.

MEYER AM, NEVILLE TL, REED JJ, TAYLOR JB, REYNOLDS LP, REDMER DA, HAMER CJ, VONNAHME KA, CATON JS (2013). Maternal nutritional plane and selenium supply during gestation impact visceral organ mass and intestinal growth and vascularity of neonatal lamb offspring. *Journal of Animal Science*, **91**, 2628-2639.

MEYER AM, HESS BW, PAISLEY SI, DU M, CATON JS (2014). Small intestinal growth measures are correlated with feed efficiency in market weight cattle, despite minimal effects of maternal nutrition during early to midgestation. *Journal of Animal Science*, **92**, 3855-3867.

MICKE GC, SULLIVAN TM, ROLLS PJ, HASELL B, GREER RM, NORMAN ST, PERRY VEA (2010a). Dystocia in 3-year-old beef heifers ; Relationship to maternal nutrient intake during early- and mid-gestation,

pelvic area and hormonal indicators of placental function. *Animal Reproduction Science*, **118**, 163-170.

MICKE GC, SULLIVAN TM, GATFORD KL, OWENS JA, PERRY VEA (2010b). Nutrient intake in the bovine during early and mid-gestation causes sex-specific changes in progeny plasma IGF-I, liveweight, height and carcass traits. *Animal Reproduction Science*, **121**, 208-217.

MICKE GC, SULLIVAN TM, McMILLEN IC, GENTILI S, PERRY VEA (2011a). Heifer nutrient intake during early- and mid-gestation programs adult offspring adiposity and mRNA expression of growth-related genes in adipose depots. *Reproduction*, **141**, 697-706.

MICKE GC, SULLIVAN TM, McMILLEN IC, GENTILI S, PERRY VEA (2011b). Protein intake during gestation affects postnatal bovine skeletal muscle growth and relative expression of IGF1, IGF1R, IGF2 and IGF2R. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **333**, 234-241.

MICKE GC, SULLIVAN TM, KENNAWAY DJ, HERNANDEZ-MEDRANO J, PERRY VE (2015). Maternal endocrine adaptation throughout pregnancy to nutrient manipulation : consequences for sexually dimorphic programming of thyroid hormones and development of their progeny. *Theriogenology*, **83**, 604-615.

MOHRHAUSLER DA, TAYLOR AR, UNDERWOOD KR, PRITCHARD RH, WERTZ-LUTZ AE, WEAVER AD (2015a). The influence of maternal energy status during mid-gestation on beef offspring carcass characteristics and meat quality. *Journal of Animal Science*, **93(2)**, 786-793.

MOHRHAUSER DA, TAYLOR AR, GONDA MG, UNDERWOOD KR, PRITCHARD RH, WERTZ-LUTZ AE, BLAIR AD (2015b). The influence of maternal energy status during mid-gestation on beef offspring tenderness, muscle characteristics, and gene expression. *Meat Science*, **110**, 201-211.

MOREL O, LAPORTE-BROUX B, TARRADE A, CHAVATTE-PALMER P (2012). The use of ruminant models in biomedical perinatal research. *Theriogenology*, **78(8)**, 1763-1773.

MOSSA F, CARTER F, WALSH SW, KENNY DA, SMITH GW, IRELAND JLH, HILDEBRANDT TB, LONERGAN P, IRELAND JJ, EVANS ACO (2013). Maternal undernutrition in cows impairs ovarian and cardiovascular systems in their offspring. *Biology of Reproduction*, **88**, 1-9.

MOSTYN A, WILSON V, DANDREA J, YAKUBU DP, BUDGE H, ALVES-GUERRA MC, PECQUEUR C, MIROUX B, SYMONDS ME, STEPHENSON T (2003). Ontogeny and nutritional manipulation of mitochondrial protein abundance in adipose tissue and the lungs of postnatal sheep. *British Journal of Nutrition*, **90**, 323-328.

MÜHLHÄUSLER BS, ROBERTS CT, McFARLANE JR, KAUTER KG, McMILLEN IC (2002). Fetal leptin is a signal of fat mass independent of maternal nutrition in ewes fed at or above maintenance energy requirements. *Biology of Reproduction*, **67**, 493-499.

MÜHLHÄUSLER BS, DUFFIELD JA, McMILLEN IC (2007). Increased maternal nutrition increases leptin expression in perirenal and subcutaneous adipose tissue in the postnatal lamb. *Endocrinology*, **148**, 6157-6163.

MUÑOZ C, CARSON AF, McCOY MA, DAWSON LER, WYLIE ARG, GORDON AW (2009). Effects of plane of nutrition of ewes in early and mid-pregnancy on performance of the offspring : female reproduction and male carcass characteristics. *Journal of Animal Science*, **87**, 3647-3655.

NEVILLE TL, WARD MA, REED JJ, SOTO-NAVARRO SA, JULIUS SL, BOROWICZ PP, TAYLOR JB, REDMER DA, REYNOLDS LP, CATON JS (2008). Effects of level and source of dietary selenium on maternal and fetal body weight, visceral organ mass, cellularity estimates, and jejunal vascularity in pregnant ewe lambs. *Journal of Animal Science*, **86(4)**, 890-901.

NEVILLE TL, REDMER DA, BOROWICZ PP, REED JJ, WARD MA, JOHNSON ML, TAYLOR JB, SOTO-NAVARRO SA, VONNAHME KA, REYNOLDS LP, CATON JS (2010a). Maternal dietary restriction and selenium supply alters messenger ribonucleic acid expression of angiogenic factors in maternal intestine, mammary gland, and fetal jejunal tissues during late gestation in pregnant ewe lambs. *Journal of Animal Science*, **88**, 2692-2702.

NEVILLE TL, CATON JS, HAMMER CJ, REED JJ, LUTHER JS, TAYLOR JB, REDMER DA, REYNOLDS LP, VONNAHME KA (2010b). Ovine offspring growth and diet digestibility are influenced by maternal selenium supplementation and nutritional intake during pregnancy despite a common postnatal diet. *Journal of Animal Science*, **88(11)**, 3645-3656.

NIELSEN MO, KONGSTED AH, THYGESEN MP, STRATHE AB, CADDY S, QUISTORFF B, JØRGENSEN W, CHRISTENSEN VG, HUSTED S, CHWALIBOG A, SEJRSEN K, PURUP S, SVALASTOGA E, McEVOY FJ, JOHNSON L (2013). Late gestation undernutrition can predispose for visceral adiposity by altering fat distribution patterns and increasing the preference for a high-fat diet in early postnatal life. *British Journal of Nutrition*, **109**, 2098-2110.

NISHINA H, GREEN LR, McGARRIGLE HHG, NOAKES DE, POSTON L, HANSON MA (2003). Effect of nutritional restriction in early pregnancy on isolated femoral artery function in mid-gestation fetal sheep. *Journal of Physiology*, **553**, 637-647.

NUDDA A, BATTACONE G, BEE G, BOE R, CASTANARES N, LOVICU M, PULINA G (2015). Effect of linseed supplementation of the gestation and lactation diets of dairy ewes on the growth performance and the intramuscular fatty acid composition of their lambs. *Animal*, 9:5, 800-809.

OBERBAUER AM (2015). Developmental programming : the role of growth hormone. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, **6:8**.

OJHA S, ROBINSON L, YAZDANI M, SYMONDS ME, BUDGE H (2013). Brown adipose tissue genes in pericardial adipose tissue of newborn sheep are downregulated by maternal nutrient restriction in late gestation. *Pediatric Research*, **74(3)**, 246-251.

OJHA S, SYMONDS ME, BUDGE H (2015). Suboptimal maternal nutrition during early-to-mid gestation in the sheep enhances pericardial adiposity in the near-term fetus. *Reproduction, Fertility and Development*, **27(8)**, 1205-1212.

OLIVER MH, HAWKINS P, HARDING JE (2005). Periconceptual undernutrition alters growth trajectory and metabolic and endocrine responses to fasting in late-gestation fetal sheep. *Pediatric Research*, **57(4)**, 591-598.

OSGERBY JC, WATHES DC, HOWARD D, GADD TS (2002). The effect of maternal undernutrition on ovine fetal growth. *Journal of Endocrinology*, **173**, 131-141.

OSGERBY JC, GADD TS, WATHES DC (2003). The effects of maternal nutrition and body condition on placental and foetal growth in the ewe. *Placenta*, **24**, 236-247.

OSGERBY JC, WATHES DC, HOWARD D, GADD TS (2004). The effect of maternal undernutrition on the placental growth trajectory and the uterine insulin-like growth factor axis in the pregnant ewe. *Journal of Endocrinology*, **182**, 89-103.

OSORIO JS, TREVISI E, BALLOU MA, BERTONI G, DRACKLEY JK, LOOR JJ (2013). Effect of the level of maternal energy intake prepartum on immunometabolic markers, polymorphonuclear leukocyte function, and neutrophil gene network expression in neonatal Holstein heifer calves. *Journal of Dairy Science*, **96**, 3573-3587.

OZAKI T, HAWKINS P, NISHINA H, STEYN C, POSTON L, HANSON MA (2000). Effects of undernutrition in early pregnancy on systemic small artery function in late-gestation fetal sheep. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **185(5)**, 1301-1307.

PAINTER RC, ROSEBOOM TJ, BLEKER OP (2005). Prenatal exposure of the dutch famine and disease in later life : An overview. *Reproductive Toxicology*, **20**, 345-352.

PATEN AM, KENYON PR, LOPEZ-VILLALOBOS N, PETERSON SW, JENKINSON CMC, PAIN SJ, BLAIR HT (2013). Maternal nutrition during early and mid-to-late pregnancy : comparative effects on milk production of twin-born ewe progeny during their first lactation. *Journal of Animal Science*, **91**, 676-684.

PEEL RK, ECKERLE GJ, ANTHONY RV (2012). Effects of overfeeding naturally-mated adolescent ewes on maternal, fetal, and postnatal lamb growth. *Journal of Animal Science*, **90**, 3698-3708.

PEINE JL, JIA GQ, VAN EMON ML, NEVILLE TL, KIRSCH JD, HAMMER CJ, O'ROURKE ST, REYNOLDS LP, CATON SC (2013). Effects of maternal nutrition and rumen-protected arginine supplementation on ewe and postnatal lamb performance. *Proceedings of the Western section of American Society of Animal Science*, **vol. 64**.

PEÑAGARICANO F, WANG X, ROSA GJM, RADUNZ AE, KHATIB H (2014). Maternal nutrition induces gene expression changes in fetal muscle and adipose tissues in sheep. *BMC Genomics*, **15**, 1034.

PERRY VEA, NORMAN ST, OWEN JA, DANIEL RCW, PHILLIPS N (1999). Low dietary protein during early pregnancy alters bovine placental development. *Animal Reproduction Science*, **55**, 13-21.

PERRY VEA, NORMAN ST, DANIEL RCW, OWENS PC, GRANT P, DOOGAN VJ (2002). Insulin-like growth factor levels during pregnancy in the cow are affected by protein supplementation in the maternal diet. *Animal Reproduction Science*, **72**, 1-10.

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, 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(4)**:e0122596.

PIESTUN Y, DRUYAN S, BRAKE J, YAHAV S (2013). Thermal manipulations during broiler incubation alter performance of broilers to 70 days of age. *Poultry Science*, **92(5)**, 1155-1163.

POORE KR, BOULLIN JP, CLEAL JK, NEWMAN JP, NOAKES DE, HANSON MA, GREEN LR (2010). Sex- and age-specific effects of nutrition in early gestation and early postnatal life on hypothalamo-pituitary-adrenal axis and sympathoadrenal function in adult sheep. *Journal of Physiology*, **588(12)**, 2219-2237.

PREZOTTO LD, LEMLEY CO, CAMACHO LE, DOSCHER FE, MEYER AM, CATON JS, AWDA BJ, VONNAHME KA, SWANSON KC (2013). Effects of nutrient restriction and melatonin supplementation on maternal and foetal hepatic and small intestinal energy utilization. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, **98**, 797-807.

QUIGLEY SP, KLEEMAN DO, WALKER SK, SPECK PA, RUDIGER SR, NATTRASS GS, DeBLASIO MJ, OWENS JA (2008). Effect of variable long-term maternal feed allowance on the development of the ovine placenta and fetus. *Placenta*, **29**, 539-548.

RADUNZ AE, FLUHARTY FL, ZERBY HN, LOERCH SC (2011). Winter-feeding systems for gestating sheep I. Effects on pre- and postpartum ewe performance and lamb progeny preweaning performance. *Journal of Animal Science*, **89**, 497-477.

RAE MT, PALASSIO S, KYLE CE, BROOKS AN, LEA RG, MILLER DW, RHIND SM (2001). Effect of maternal undernutrition during pregnancy on early ovarian development and subsequent follicular development in sheep fetuses. *Reproduction*, **122**, 915-922.

RAE MT, RHIND SM, FOWLER PA, MILLER DW, KYLE CE, BROOKS AN (2002a). Effect of maternal undernutrition on fetal testicular steroidogenesis during the CNS androgen-responsive period in male sheep fetuses. *Reproduction*, **124**, 33-39.

RAE MT, RHIND SM, KYLE CE, MILLER DW, BROOKS AN (2002b). Maternal undernutrition alters triiodothyronine concentrations and pituitary response to GnRH in fetal sheep. *Journal of Endocrinology*, **173**, 449-455.

RAE MT, KYLE CE, MILLER DW, HAMMOND AJ, BROOKS AN, RHIND SM (2002c). The effects of undernutrition, in utero, on reproductive function in adult male and female sheep. *Animal Reproduction Science*, **72**, 63-71.

RAO K, XIE J, YANG X, CHEN L, GROSSMANN R, ZHAO R (2009). Maternal low-protein diet programmes offspring growth in association with alteration in yolk leptin deposition and gene expression in yolk-sac membrane, hypothalamus and muscle of developing Langshan chickens embryos. *British Journal of Nutrition*, **102(6)**, 848-857.

REED JJ, WARD MA, VONNAHME KA, NEVILLE TL, JULIUS SL, BOROWICZ PP, TAYLOR JB, REDMER DA, GRAZUL-BILSKA AT, REYNOLDS LP, CATON JS (2007). Effects of selenium supply and dietary restriction on maternal and fetal body weight, visceral organ mass and cellularity estimates, and jejunal vascularity in pregnant ewe lambs. *Journal of Animal Science*, **85**, 2721-2733.

REN Y, WANG Q, SHI L, YUE W, ZHANG C, LEI F (2011). Effects of maternal and dietary selenium (Se-enriched yeast) on the expression of p34cdc2 and CyclinB1 of germ cells of their offspring in goats. *Animal Reproduction Science*, **123**, 187-191.

RHODES P, CRAIGON J, GRAY C, RHIND SM, LOUGHNA PT, GARDNER DS (2009). Adult-onset obesity reveals prenatal programming of glucose-insulin sensitivity in male sheep nutrient restricted during late gestation. *PLoS ONE*, **4(10)**, e7393.

ROBELIN J and CASTEILLA L (1990). Différenciation, croissance et développement du tissu adipeux. *INRA Productions Animales*, **3(4)**, 243-252.

ROCHE JR, LEE JM, BERRY DP (2006). Pre-conception energy balance and secondary sex ratio—Partial support for the Trivers-Willard hypothesis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, **89**, 2119-2125.

ROOKE JA, HOUDIJK JGM, McILVANEY K, ASHWORTH CJ, DWYER CM (2010). Differential effects of maternal undernutrition between days 1 and 90 of pregnancy on ewe and lamb performance and lamb parasitism in hill or lowland breeds. *Journal of Animal Science*, **88**, 3833-3842.

ROSENBLOOM AL (2007). Physiologie de la croissance. *Annales Nestlé*, **65**, 99-110.

ROSS MG, DESAI M, GUERRA C, WANG S (2005). Prenatal programming of hypernatremia and hypertension in neonatal lamb. *American Journal of Physiology : Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **288**, 97-103.

RUMBALL CWH, BLOOMFIELD FH, HARDING JE (2008a). Cardiovascular adaptations to pregnancy in sheep and effects of periconceptual undernutrition. *Placenta*, **29**, 89-94.

RUMBALL CWH, HARDING JE, OLIVER MH, BLOOMFIELD FH (2008b). Effects of twin pregnancy and periconceptual undernutrition on maternal metabolism, fetal growth and glucose–insulin axis function in ovine pregnancy. *Journal of Physiology*, **586(5)**, 1399-1411.

SAADI HAS, GAGNE D, FOURNIER E, BALDEON LMB, SIRARD MA, ROBERT C (2016). Responses of bovine early embryos to S-adenosyl methionine supplementation in culture. *Epigenomics*, **8(8)**, 1039-1060.

SCIASCIA Q, SALES F, VAN DER LINDEN D, WARDS N, OLIVER M, BLAIR H, MCCOARD S (2015). Nutritional plane of twin-bearing ewes alters fetal mammary gland biochemical composition and mTOR/MAPK pathway signaling. *Journal of Animal Science*, **93**, 699-708.

SÉBERT SP, HYATT MA, CHAN LLY, PATEL N, BELL RC, KEISLER D, STEPHENSON T, BUDGE H, SYMONDS ME, GARDNER DS (2009). Maternal nutrient restriction between early and midgestation and its impact upon appetite regulation after juvenile obesity. *Endocrinology*, **150**, 634-641.

SÉBERT SP, DELLSCHAFT NS, CHAN LLY, STREET H, HENRY M, FRANCOIS C, SHARMA V, FAINBERG HP, PATEL N, RODA J, KEISLER D, BUDGE H, SYMONDS ME (2011). Maternal Nutrient Restriction During Late Gestation and Early Postnatal Growth in Sheep Differentially Reset the Control of Energy Metabolism in the Gastric Mucosa. *Endocrinology*, **152**, 2816-2826.

SEN U, SIRIN E, KURAN M (2013). The effect of maternal nutritional status during mid-gestation on placental characteristics in ewes. *Animal Reproduction Science*, **137**, 31-36.

SEN U, SIRIN E, ENSOY U, AKSOY Y, ULUTAS Z, KURAN M (2015). The effect of maternal nutrition level during mid-gestation on postnatal muscle fibre composition and meat quality in lambs. *Animal Production Science*, <http://dx.doi.org/10.1071/AN14663>.

SHASA DR, ODHIAMBO JF, LONG NM, TUERSUNJIANG N, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2015). Multi-generational impact of maternal overnutrition/obesity in the sheep on the neonatal leptin surge in granddaughters. *International Journal of Obesity (London)*, **39(4)**, 695-701.

SHEN W, WISNIOWSKI P, DENNE SC, BOYLE DW, LIECHTY EA (2005). Anabolic effects of insulin and IGF-I in the ovine fetus are reduced by prolonged maternal fasting. *American Journal of Physiology : Endocrinology and Metabolism*, **288**, 907-913.

SHUKLA P, GHATTA S, DUBEY N, LEMLEY CO, JOHNSON ML, MODGIL A, VONNAHME KA, CATON JS, REYNOLDS LP, SUN C, O'ROURKE ST (2014). Maternal nutrient restriction during pregnancy impairs an endothelium-derived hyperpolarizing factor-like pathway in sheep fetal coronary arteries. *American Journal of Physiology : Heart and Circulatory Physiology*, **307**, 134-142.

SIBBALD AM and DAVIDSON GC (1998). The effect of nutrition during early life on voluntary feed intake by lambs between weaning and two years of age. *Animal Science*, **66(3)**, 697-703.

SINCLAIR KD, ALLEGRUCCI C, SINGH R, GARDNER DS, SEBASTIAN S, BISPHAM J, THURSTON A, HUNTLEY JF, REES WD, MALONEY CA, LEA RG, CRAIGON J, McEVOY TG, YOUNG LE (2007). DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104(49)**, 19351-19356.

SMITH NA, McAULIFFE FM, QUINN K, LONERGAN P, EVANS ACO (2010). The negative effects of a short period of maternal undernutrition at conception on the glucose–insulin system of offspring in sheep. *Animal Reproduction Science*, **121**, 94-100.

SPIEGLER S, KASKE M, KOHLER U, MEYER HHD, SCHWARZ FJ, WIEDEMANN S (2014). Effect of feeding level of pregnant dairy heifers sired by one bull on maternal metabolism, placental parameters and birthweight of their female calves. *Animal Reproduction Science*, **146**, 148-156.

STEVENS A, BEGUM G, COOK A, CONNOR K, RUMBALL C, OLIVER M, CHALLIS J, BLOOMFIELD F, WHITE A (2010). Epigenetic changes in the hypothalamic proopiomelanocortin and glucocorticoid receptor genes in the ovine fetus after periconceptional undernutrition. *Endocrinology*, **151**, 3652-3664.

STEYN C, HAWKINS P, SAITO T, NOAKES DE, KINGDOM JCP, HANSON MA (2001). Undernutrition during the first half of gestation increases the predominance of fetal tissue in late-gestation ovine placentomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **98**, 165-170.

SULLIVAN TM, MICKE GC, MAGALHAES RS, MARTIN GB, WALLACE CR, GREEN JA, PERRY VEA (2009a). Dietary protein during gestation affects circulating indicators of placental function and fetal development in heifers. *Placenta*, **30**, 348-354.

SULLIVAN TM, MICKE GC, PERKINS N, MARTIN GB, WALLACE CR, GATFORD KL, OWENS JA, PERRY VEA (2009b). Dietary protein during gestation affects maternal insulin-like growth factor, insulin-like growth factor binding protein, leptin concentrations, and fetal growth in heifers. *Journal of Animal Science*, **87(10)**, 3304-3316.

SULLIVAN TM, MICKE GC, MAGALHAES RS, PHILLIPS NJ, PERRY VEA (2009c). Dietary protein during gestation affects placental development in heifers. *Theriogenology*, **72**, 427-438.

SULLIVAN TM, MICKE GC, GEER RM, PERRY VEA (2010). Dietary manipulation of *Bos indicus* × heifers during gestation affects the prepubertal reproductive development of their bull calves. *Animal Reproduction Science*, **118**, 131-139.

SUMMERS AF, BLAIR AD, FUNSTON RN (2015). Impact of supplemental protein source offered to primiparous heifers during gestation on II. Progeny performance and carcass characteristics. *Journal of Animal Science*, **93**, 1871-1880.

SWALI A and WATHES DC (2006). Influence of the dam and sire on size at birth and subsequent growth, milk production and fertility in dairy heifers. *Theriogenology*, **66**, 1173-1184.

TAY SH, BLACHE D, GREGG K, REVELL DK (2012). Consumption of a high-salt diet by ewes during pregnancy alters nephrogenesis in 5-month-old offspring. *Animal*, **6(11)**, 1803-1810.

TRIVERS RL and WILLARD DE (1973). Natural selection of parental ability to vary the sex ratio of offspring. *Science*, **179(4068)**, 90-92.

TODD SE, OLIVER MH, JAQUIERY AL, BLOOMFIELD FH, HARDING JE (2009). Periconceptual undernutrition of ewes impairs glucose tolerance in their adult offspring. *Pediatric Research*, **65(4)**, 409-413.

TONG JF, YAN X, ZHU MJ, FORD SP, NATHANIELSZ PW, DU M (2009). Maternal obesity downregulates myogenesis and  $\beta$ -catenin signaling in fetal skeletal muscle. *American Journal of Physiology : Endocrinology and Metabolism*, **296(4)**, 917-924.

TRAHAIR JF, DeBARRO TM, ROBINSON JS, OWENS JA (1997). Restriction of nutrition *in utero* selectively inhibits gastrointestinal growth in fetal sheep. *Journal of Nutrition*, **127**, 637-641.

TUERSUNJIANG N, ODHIAMBO JF, LONG NM, SHASA DR, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2013). Diet reduction to requirements in obese/overfed ewes from early gestation prevents glucose/insulin dysregulation and returns fetal adiposity and organ development to control levels. *American Journal of Physiology : Endocrinology and Metabolism*, **305**, 868-878.

TYGESEN MP, TAUSON A-H, BLACHE D, HUSTED SM, NIELSEN MO (2008a). Late foetal life nutrient restriction and sire genotype affect postnatal performance of lambs. *Animal*, **2:4**, 574-581.

TYGESEN ML, NIELSEN MO, NØRGAARD P, RANVIG H, HARRISON AP, TAUSON AH (2008b). Late gestational nutrient restriction: Effects on ewes' metabolic and homeorhetic adaptation, consequences for lamb birth weight and lactation performance. *Archives of Animal Nutrition*, **62**, 44-59.

UNDERWOOD KR, TONG JF, PRICE PL, ROBERTS AJ, GRINGS EE, HESS BW, MEANS WJ, DU M (2010). Nutrition during mid to late gestation affects growth, adipose tissue deposition, and tenderness in cross-bred beef steers. *Meat Science*, **86**, 588-593.

VAN DER LINDEN DS, KENYON PR, JENKINSON CMC, PETERSON SW, LOPEZ-VILLALOBOS N, BLAIR HT (2007). The effects of ewe size and nutrition during pregnancy on growth and onset of puberty in female progeny. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*, **67**, 126-129.

VAN DER LINDEN DS, KENYON PR, BLAIR HT, LOPEZ-VILLALOBOS N, JENKINSON CMC, PETERSON SW, MACKENZIE DDS (2009). Effects of ewe size and nutrition on fetal mammary gland development and lactational performance of offspring at their first lactation. *Journal of Animal Science*, **87**, 3944-3954.

VAN DER LINDEN DS, SCIASCIA Q, SALES F, McCOARD SA (2013). Placental nutrient transport is affected by pregnancy rank in sheep. *Journal of Animal Science*, **91**, 644-653.

VAN EMON ML, SCHAUER CS, LEKATZ LA, ECKERMAN SR, MADDOCK-CARLIN K, VONNAHME KA (2014). Supplementing metabolizable protein to ewes during late gestation : I. Effects on ewe performance and offspring performance from birth to weaning. *Journal of Animal Science*, **92**, 339-348.

VATNICK I, SCHOKNECHT PA, DARRIGRAND R, BELL AW (1991). Growth and metabolism of the placenta after unilateral fetectomy in twin pregnant ewes. *Journal of Developmental Physiology*, **15(6)**, 351-356.

VELLEMAN SG (2007). Muscle development in the embryo and hatchling. *Poultry Science*, **86(5)**, 1050-1054.

VONNAHME KA, HESS BW, HANSEN TR, McCORMICK RJ, RULE DC, MOSS GE, MURDOCH WJ, NIJLAND MJ, SKINNER DC, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2003). Maternal undernutrition from early- to mid-gestation leads to growth retardation, cardiac ventricular hypertrophy, and increased liver weight in the fetal sheep. *Biology of Reproduction*, **69**, 133-140.

VONNAHME KA, HESS BW, NIJLAND MJ, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2006). Placentomal differentiation may compensate for maternal nutrient restriction in ewes adapted to harsh range conditions. *Journal of Animal Science*, **84**, 3451-3459.

VONNAHME KA, LUTHER JS, REYNOLDS LP, HAMMER CJ, CARLSON DB, REDMER DA, CATON JS (2010). Impacts of maternal selenium and nutritional level on growth, adiposity, and glucose tolerance in female offspring in sheep. *Domestic Animal Endocrinology*, **39**, 240-248.

VONNAHME KA, NEVILLE TL, LEKATZ LA, REYNOLDS LP, HAMMER CJ, REDMER DA, CATON JS (2013). Thyroid hormones and cortisol concentrations in offspring are influenced by maternal supranutritional Selenium and nutritional plane in sheep. *Nutrition and Metabolic Insights*, **6**, 11-21.

VUGUIN PM (2007). Animal models for small for gestational age and fetal programming of adult disease. *Hormone Research*, **68**, 113-123.

WANG H, ZHAO J, HUANG Y, YAN X, MEYER AM, DU M, VONNAHME KA, REYNOLDS LP, CATON JS, ZHU MJ (2012). Effects of maternal plane of nutrition and increased dietary selenium in first-parity ewes on inflammatory response in the ovine neonatal gut. *Journal of Animal Science*, **90**, 325-333.

WANG X, LAN X, RADUNZ AE, KHATIB H (2015). Maternal nutrition during pregnancy is associated with differential expression of imprinted genes and DNA methyltransferases in muscle of beef cattle offspring. *Journal of Animal Science*, **93**, 35-40.

WARD MA, NEVILLE TL, REED JJ, TAYLOR JB, HALLFORD DM, SOTO-NAVARRO SA, VONNAHME KA, REDMER DA, REYNOLDS LP, CATON JS (2008). Effects of selenium supply and dietary restriction on maternal and fetal metabolic hormones in pregnant ewe lambs. *Journal of Animal Science*, **86**, 1254-1262.

WHORWOOD CB, FIRTH KM, BUDGE H, SYMONDS ME (2001). Maternal undernutrition during early to midgestation programs tissue-specific alterations in the expression of the glucocorticoid receptor, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms, and type 1 angiotensin II receptor in neonatal sheep. *Endocrinology*, **142**, 2854-2864.

WIEDMEIER RW, VILLALBA JJ, SUMMERS A, PROVENZA FD (2012). Eating a high fiber diet during pregnancy increases intake and digestibility of a high fiber diet by offspring in cattle. *Animal Feed Science and Technology*, **177**, 144-151.

WILLIAMS-WYSS O, ZHANG S, McLAUGHLIN SM, KLEEMAN D, WALKER SK, SUTER CM, CROPLEY JE, MORRISON JL, ROBERTS CT, McMILLEN IC (2014). Embryo number and periconceptual undernutrition in the sheep have differential effects on adrenal epigenotype, growth, and development. *American Journal of Physiology : Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **307**, 141-150.

WILSON TB, SCHROEDER AR, IRELAND FA, FAULKNER DB, SHIKE DW (2015). Effects of late gestation distillers grains supplementation on fall-calving beef cow performance and steer calf growth and carcass characteristics. *Journal of Animal Science*, **93**, 4843-4851.

WILSON TB, LONG NM, FAULKNER DB, SHIKE DW (2016). Influence of excessive dietary protein intake during late gestation on drylot beef cow performance and progeny growth, carcass characteristics, and plasma glucose and insulin concentrations. *Journal of Animal Science*, **94**, 2035-2046.

WU X, YAO J, YANG Z, YUE W, REN Y, ZHANG C, LIU X, WANG H, ZHAO X, YUAN S, WANG Q, SHI Li, SHI Le (2011). Improved fetal hair follicle development by maternal supplement of selenium at nano size (Nano-Se). *Livestock Science*, **142**, 270-275.

YAN X, DU M, HESS BW, NATHANIELSZ PW, FORD SP, ZHU MJ (2009). Maternal over-nutrition induces inflammatory response in large intestine of fetal sheep in late gestation. *University of Wyoming Annual Animal Science Research Report 2009*, 25-30.

YAN X, HUANG Y, WANG H, DU M, HESS BW, FORD SP, NATHANIELSZ PW, ZHU MJ (2011). Maternal obesity induces sustained inflammation in both fetal and offspring large intestine of sheep. *Inflammatory Bowel Disease*, **17(7)**, 1513-1522.

YAN X, HUANG Y, ZHAO JX, RODGERS CJ, ZHU MJ, FORD SP, NATHANIELSZ PW, DU M (2013). Maternal obesity down-regulates microRNA (miRNA) let-7g expression, a possible mechanism for enhanced adipogenesis during ovine fetal skeletal muscle development. *International Journal of Obesity (London)*, **37(4)**, 568-575.

YUNUSOVA RD, NEVILLE TL, VONNAHME KA, HAMMER CJ, REED JJ, TAYLOR JB, REDMER DA, REYNOLDS LP, CATON JS (2013). Impacts of maternal selenium supply and nutritional plane on visceral tissues and intestinal biology in 180-day-old offspring in sheep. *Journal of Animal Science*, **91**, 2229-2242.

ZHANG L, LONG NM, FORD SP, NATHANIELSZ PW (2009). Maternal obesity and nutrient excess decreases fetal pancreatic  $\beta$ -cell mass in late gestation and reduces circulating insulin concentration at birth in the sheep. *University of Wyoming Annual Animal Science Research Report 2009*, 114-118.

ZHANG L, LONG NM, HEIN SM, MA Y, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2011). Maternal obesity in ewes results in reduced fetal pancreatic  $\beta$ -cell numbers in late gestation and decreased circulating insulin concentration at term. *Domestic Animal Endocrinology*, **40**, 30-39.

ZHU MJ, FORD SP, NATHANIELSZ PW, DU M (2004). Effect of maternal nutrient restriction in sheep on the development of fetal skeletal muscle. *Biology of Reproduction*, **71**, 1968-1973.

ZHU MJ, FORD SP, MEANS WJ, HESS BW, NATHANIELSZ PW, DU M (2006). Maternal nutrient restriction affects properties of skeletal muscle in offspring. *Journal of Physiology*, **575(1)**, 241-250.

ZHU MJ, DU M, HESS BW, MEANS WJ, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2007a). Maternal nutrient restriction upregulates growth signaling pathways in the cotyledonary artery of cow placentomes. *Placenta*, **28**, 361-368.

ZHU MJ, DU M, HESS BW, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2007b). Periconceptual nutrient restriction in the ewe alters MAPK/ERK1/2 and PI3K/Akt growth signaling pathways and vascularity in the placentome. *Placenta*, **28**, 1192-1199.

ZHU MJ, HAN B, TONG J, CHANGWEI M, KIMZEY JM, UNDERWOOD KR, XIAO Y, HESS BW, FORD SP, NATHANIELSZ PW, DU M (2008). AMP-activated protein kinase signalling pathways are down regulated and skeletal muscle development impaired in fetuses of obese, over-nourished sheep. *Journal of Physiology*, **10**, 2651-2664.

ZHU MJ, DU M, TONG C, HESS BW, FORD SP, NATHANIELSZ PW (2009). Maternal overnutrition and obesity induced inflammatory response in fetal ileum of sheep. *Biology of Reproduction*, **81(1)**, 498-505.

Toulouse, 2016

**Nom** : AUTOURDE

**Prénom** : Gwendoline

**Titre** : Nutrition et programmation fœtale chez les Ruminants (bovins, ovins et caprins) – Point bibliographique

**Résumé** : L'objectif de cette thèse est de faire un point bibliographique sur la programmation fœtale par l'alimentation chez les ruminants, c'est-à-dire sur les conséquences à long terme chez le descendant d'une nutrition non optimale de la mère pendant des périodes allant de quelques semaines avant la conception jusqu'au terme. Seuls les critères importants en termes de production animale ont été retenus dans le but d'envisager la faisabilité de l'application de la programmation fœtale par l'alimentation en élevage. Ainsi, après avoir étudié les adaptations ayant lieu chez le fœtus lors de modifications de la nutrition *in utero*, nous nous sommes intéressés aux conséquences à long terme de l'alimentation de la mère sur la croissance, le développement musculo-adipeux, ainsi que la reproduction. A ce jour, les données ne sont pas assez nombreuses ni assez concordantes pour envisager une application pratique en élevage même si de nombreuses pistes intéressantes existent.

**Mots clés** : programmation fœtale – nutrition – ruminants – croissance – muscles – tissus adipeux – reproduction

\*\*\*\*\*

**Title** : Nutrition and fetal programming in Ruminants (cattle, sheep, goat) – A bibliographic review

**Abstract** : The aim of this thesis was to conduct a literature review of the fetal programming induced by nutrition in ruminants, ie of the long term consequences of dam nutrition, from a few weeks before conception to the term, in the offspring. Only the main features of animal production were studied in order to consider the feasibility of the application of nutritional fetal programming in farms. Thus, we studied the effects of *in utero* nutrition modifications on the development of the fetus and then the long term consequences of maternal nutrition during pregnancy on the growth, the development of muscles and adipose tissue and the reproduction features of the offspring. Nowadays, data are not extensive enough to consider the practical application in farms, even if some interesting options can be found.

**Keywords** : fetal programming – nutrition – ruminants – growth – muscles – adipose tissue – reproduction