

Année 2003

**QUELS PARAMETRES  
DE LA CROISSANCE OSSEUSE  
SUIVRE CHEZ LE POULAIN ?  
INTERET, LIMITES  
ET FACTEURS DE VARIATION**

THESE

pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement

devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le

par

**Angélique DEVILLARD**

Née le 30 Mars 1976 à Nancy (Meurthe & Moselle)

JURY

Président : M.

*Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL*

Membres :

Directeur : M. PARAGON

*Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort*

Assesseur : M. CRESPEAU

*Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort*

### **Au Président du Jury**

Mes plus sincères remerciements à Monsieur le Professeur,  
Pour avoir bien voulu présider ce jury.

### **A mon Directeur de Thèse**

Ma plus grande reconnaissance à Monsieur le Professeur Paragon,  
Pour son aide et son soutien tout au long de la réalisation de ce travail  
Et ce malgré la distance.

### **A mon Assesseur de Thèse**

Toute ma gratitude à Monsieur le Professeur Crespeau,  
Pour avoir accepté de participer à l'élaboration de ce manuscrit.

Sans votre soutien et vos encouragements  
Rien de tout cela n'aurait pu être réalisé...

Que ces quelques lignes vous témoignent  
mon amour et ma profonde reconnaissance...

**A mon père,**

« S'il vous plait...dessine-moi un mouton... »

Antoine de Saint-Exupery.

Pour son amour, les aventures que nous partageons et l'inspiration scientifique...

**A ma mère,**

Some glory in their birth, some in their skill,  
Some in their wealth, some in their bodies' force,  
Some in their garments, though new-fangled ill,  
Some in their hawks and hounds, some in their horse ;  
And every humour hath his adjunct pleasure,  
Wherein it finds a joy above the rest :  
But these particulars are not my measure ;  
All these I better in one general best.  
Thy love is better than high birth to me,  
Richer than wealth, prouder than garments' cost,  
Of more delight than hawks or horses be ;  
And, having thee, of all men's pride I boast,  
    Wretched in this alone, that thou mayst take  
    All this away and me most wretched make.

William Shakespeare

Pour son amour, la force qu'elle me donne et le petit côté littéraire...

**A mon frère,**

Pour sa patience et sa présence à mes côtés...

**A mes amis,**

Merci à toutes et à tous pour votre gentillesse et votre amitié...

# **Sommaire**

|                                                 |          |
|-------------------------------------------------|----------|
| <b>Sommaire .....</b>                           | <b>1</b> |
| <b>Table des illustrations.....</b>             | <b>3</b> |
| <b>Introduction.....</b>                        | <b>5</b> |
| <b>I. Croissance quantitative.....</b>          | <b>7</b> |
| A. Les manifestations de la croissance .....    | 8        |
| a. Croissance pondérale .....                   | 8        |
| ➤ Croissance prénatale .....                    | 8        |
| ➤ Croissance post natale.....                   | 9        |
| ➤ Estimation du poids en fonction de l'âge..... | 11       |
| b. Croissance staturale .....                   | 13       |
| c. Gain Moyen Quotidien.....                    | 18       |
| d. Notion de courbe optimum .....               | 19       |
| B. La prévision de la croissance .....          | 19       |
| C. Facteurs de variation de la croissance ..... | 22       |
| a. Propres à l'animal .....                     | 22       |
| ➤ Sexe.....                                     | 22       |
| ➤ Race.....                                     | 23       |
| b. Propres à l'environnement .....              | 23       |
| ➤ L'alimentation.....                           | 23       |
| ➤ Les conditions d'élevage.....                 | 25       |
| ➤ Date de naissance, saison de poulinage .....  | 25       |
| ➤ Age de la mère .....                          | 26       |

|                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>II. Les paramètres biochimiques du suivi de la croissance .....</b>   | <b>27</b> |
| A. Calcium et Phosphore .....                                            | 28        |
| a. Répartition corporelle.....                                           | 28        |
| b. Normes sériques.....                                                  | 31        |
| c. Mécanismes de régulation de la calcémie et de la phosphatémie .....   | 32        |
| d. Utilisation digestive .....                                           | 34        |
| e. Excrétion .....                                                       | 35        |
| f. Exportations.....                                                     | 36        |
| B. Calcitonine .....                                                     | 38        |
| C. Parathormone .....                                                    | 38        |
| D. Hormone de croissance .....                                           | 40        |
| E. Hydroxyproline.....                                                   | 43        |
| F. Phosphatase alcaline .....                                            | 43        |
| G. Ostéocalcine .....                                                    | 47        |
| H. Propeptide carboxy-C-terminal du pro-collagène de type I.....         | 50        |
| I. Carboxyterminal cross-linked telopeptide du collagène de type I ..... | 51        |
| J. Pyridinoline et déoxypyridinoline .....                               | 52        |
| <b>Conclusion .....</b>                                                  | <b>54</b> |
| <b>Bibliographie .....</b>                                               | <b>55</b> |

## **Table des illustrations**

|                                                                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: Niveau de croissance des principaux tissus en fonction du temps et selon la précocité de la race d'après Hammond cité par Blanchard (4).....                                                | 8  |
| Figure 2: Croissance prénatale du fœtus (longueur et poids) d'après Martin-Rosset (44).....                                                                                                           | 9  |
| Figure 3: Evolution du poids et de la hauteur au garrot du cheval de selle en fonction de l'âge d'après Martin-Rosset (46). ....                                                                      | 10 |
| Tableau 1: Densité de différents os chez le cheval en fonction de l'âge d'après Voges <i>et al.</i> (77) .....                                                                                        | 11 |
| Figure 4: Densité de différents os chez le cheval en fonction de l'âge d'après Voges <i>et al.</i> (77).....                                                                                          | 12 |
| Figure 5: Croissance pondérale en fonction de la race d'après Valette <i>et al.</i> (75). ....                                                                                                        | 12 |
| Figure 6: Croissance en longueur des segments osseux de la jambe du cheval Arabe d'après Willoughby cité par Blanchard (4).....                                                                       | 13 |
| Figure 7: Comparaison de l'évolution des mensurations corporelles des chevaux (demi-sang) et des bovins (Charolais) de la naissance à l'âge adulte d'après Martin-Rosset (44).....                    | 14 |
| Figure 8: Développement du Cheval de Selle de la naissance à l'âge adulte d'après Martin-Rosset (46). ....                                                                                            | 14 |
| Figure 9: Développement morphologique du poulain d'après Martin-Rosset (44).....                                                                                                                      | 15 |
| Figure 10: Croissance relative des différentes régions par rapport au squelette total d'après Martin-Rosset <i>et al.</i> (45). ....                                                                  | 16 |
| Figure 11: Croissance relative des différentes régions musculaires par rapport à la musculature totale : Comparaison entre les Pur-Sang Anglais et les chevaux d'autres races d'après Gunn (25). .... | 16 |
| Figure 12: Hauteur au garrot par race d'après Valette <i>et al.</i> (75). ....                                                                                                                        | 17 |
| Figure 13: Périmètre thoracique par race d'après Valette <i>et al.</i> (75).....                                                                                                                      | 17 |
| Figure 14: Evolution du GMQ d'après Valette <i>et al.</i> (75).....                                                                                                                                   | 18 |
| Figure 15: Croissance pondérale en fonction de la race d'après Valette <i>et al.</i> (75). ....                                                                                                       | 20 |
| Figure 16: Croissance pondérale des poulains Selle-Français en fonction de l'âge et du sexe d'après Paragon <i>et al.</i> (51). ....                                                                  | 20 |
| Figure 17: Croissance des poulains Pur-Sang en fonction de l'âge et du sexe d'après Paragon <i>et al.</i> (51). ....                                                                                  | 21 |
| Figure 18: Croissance des poulains Trotteur Français en fonction de l'âge et du sexe d'après Paragon <i>et al.</i> (51). ....                                                                         | 21 |
| Figure 19: Influence de la variation du niveau alimentaire sur l'évolution du poids et de quelques mensurations corporelles chez les chevaux des fjords d'après Martin-Rosset (44).....               | 24 |
| Tableau 2: Les marqueurs les plus spécifiques des modifications osseuses chez le cheval d'après Lepage <i>et al.</i> (41).....                                                                        | 27 |
| Tableau 3: Contenu en calcium (en g/kg de tissus sans gras) de différents os chez le cheval en fonction de l'âge d'après Voges <i>et al.</i> (77) .....                                               | 29 |
| Figure 20: Contenu en calcium de différents os chez le cheval en fonction de l'âge d'après Voges <i>et al.</i> (77). ....                                                                             | 29 |
| Tableau 4: contenu en phosphore (en g/kg de tissus sans gras) de différents os chez le cheval en fonction de l'âge d'après Voges <i>et al.</i> (77). ....                                             | 30 |
| Figure 21: Contenu en phosphore de différents os chez le cheval en fonction de l'âge d'après Voges <i>et al.</i> (77). ....                                                                           | 30 |

|                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 5: Relations entre les différentes formes de calcium sérique chez le cheval lors de variations physiologiques d'après Doucet et Blais (14)..... | 31 |
| Tableau 6: Principales actions des hormones de l'homéostasie du calcium et du phosphore d'après Doucet et Blais (14) et Cruz-Chan (10).....             | 33 |
| Figure 22: Principaux mécanismes de régulation de la calcémie et de la phosphatémie d'après Fontaine (17). ....                                         | 34 |
| Figure 23: Relation entre les concentrations de parathormone et de calcium sérique d'après Rosol et Capen (61). ....                                    | 39 |
| Figure 24: Mécanismes de régulation de la sécrétion d'hormone de croissance d'après Mol et Rijnberk (49).....                                           | 41 |
| Figure 25: Variation du taux de phosphatase alcaline totale chez le poulain (Pur-Sang, Trotteu36365 12 397.620                                          |    |

d'aprèsToiquet

a

## **Introduction**

L'ancêtre du cheval actuel (*Equus caballus caballus*) remonte à 55 millions d'années et ressemblait à cette époque plus à un petit carnivore qu'à un herbivore. Le dos était voûté, le cou, la tête et les membres plus petits. Que de chemin parcouru depuis lors! A l'heure actuelle, l'élevage du poulain de sport ou de course vise à produire un athlète, très bien développé sur les plans osseux et musculaire, sans accumulation superflue de graisse de réserve (47). L'entraînement des chevaux quant à lui, commence dès l'âge de 18 mois pour les chevaux de course (Pur-Sang ou Trotteur) et à partir de 3-4 ans pour les chevaux de sport, période au cours de laquelle la croissance et notamment l'ossification ne sont pas achevées (47, 53). De plus, chez le cheval de course, la précocité revêt une importance particulière en vue d'une participation rapide à la compétition (51). Il s'ensuit que les troubles ostéoarticulaires sont de plus en plus fréquents actuellement chez les chevaux et limitent les performances et / ou l'utilisation de certains d'entre eux (1, 47).

L'os est un tissu conjonctif hautement spécialisé. Sa mise en place est très précoce *in utero* et est caractérisée par une dynamique remarquable tout au long de la vie. Ceci permet au tissu osseux de pouvoir s'adapter en permanence aux contraintes mécaniques nouvelles assurant ainsi la pérennité des fonctions du squelette (4). Trois types de cellules, les ostéoblastes, les ostéoclastes et les ostéocytes, participent à ce phénomène, à la mise en place de l'os et à sa croissance. Les ostéoblastes proviennent de la multiplication et de la différenciation de cellules mésenchymateuses indifférenciées. Ces dernières synthétisent les fibres de collagène et la substance fondamentale du tissu osseux dite substance ostéïde qui se calcifie secondairement. Les ostéoblastes se trouvent ainsi enfermés dans une matrice minéralisée ou ostéoplaste. Ils deviennent alors des ostéocytes et sont ainsi les principaux acteurs de la formation osseuse. Ces derniers sont reliés entre eux au sein d'un réseau canaliculaire et assurent ainsi le renouvellement de l'ostéoplaste et sa nutrition. Une fois le tissu ostéïde minéralisé, la plupart des cellules restantes non transformées en ostéocytes deviennent des cellules bordantes, tant que l'os reste à l'état de quiescence. Les ostéoclastes quant à eux sont situés dans des cavités, des lamelles osseuses ou simplement à leur contact. Ils sont responsables de la résorption osseuse. Ils appartiennent au système des phagocytes mononucléés, mais ne dérivent pas de la même lignée cellulaire que les macrophages (4).

Les os du fœtus commencent leur développement durant le premier mois de gestation. Le modèle cartilagineux de chaque os est formé pour être ensuite remplacé par un tissu osseux lors du processus d'ossification endochondrale, exception faite des os du crâne et de la face qui subissent une ossification intramembranaire (4). La croissance de la tête étant déjà très avancée à la naissance (4) il est surtout important de s'intéresser par la suite à la croissance des os longs.

A la naissance, la quasi-totalité du modèle cartilagineux est transformé en os. Seuls les cartilages de croissance (ou de conjugaison), séparent encore les zones d'ossification diaphysaires et épiphysaires. Ils sont formés de chondrocytes proliférant et se différenciant entre l'extrémité de la diaphyse et celle de l'épiphyse. Ceci permet de poursuivre la croissance en longueur des os du poulain (4). L'ostéoformation à partir des cellules profondes du périoste permet quant à elle la croissance en épaisseur des os.



Le tissu osseux se met en place en 3 étapes selon les études de Rozdestvenskaja datant de 1960 présentées par Martin-Rosset (44). De la naissance à 4 mois, les parois latérales des os achèvent de se développer tandis que le canal de la moelle s'accroît. Puis entre 4 et 6 mois, les diaphyses et les épiphyses des os grandissent, tandis que le tissu cartilagineux est progressivement remplacé par du tissu osseux, suite à une nouvelle répartition des minéraux. De 6 mois à 1 an, les épiphyses distales des métacarpes et des métatarses se rejoignent (44). Le processus déterminant la forme et la structure interne de l'os est quant à lui soumis à 4 influences (4) :

- Les facteurs génétiques établissent les limites de la dimension et de la forme.
- La gravitation et les forces mécaniques influencent le remodelage à l'origine des variations de la structure.
- Les facteurs nutritionnels limitent ou permettent d'atteindre les potentiels possibles.
- Sans oublier les différentes hormones et facteurs endogènes.

Chez l'adulte, les cartilages de conjugaison s'épuisent et disparaissent, les diaphyses se soudant ainsi à l'épiphyse, les phénomènes de croissance s'interrompant alors. Le schéma cellulaire mis en place chez le jeune reste par contre identique chez l'adulte permettant ainsi un renouvellement et des remaniements constants du tissu osseux tout au long de la vie. A différentes périodes et à différents endroits, le tissu osseux se trouve en phase de quiescence, en phase de formation ou en phase de résorption. Cette dernière est toujours d'intensité légèrement inférieure à la formation chez l'individu sain afin d'assurer une stabilité du squelette (4). On peut d'ailleurs observer une lente augmentation de la densité osseuse avec l'âge avant de décroître à nouveau chez l'adulte plus âgé (77). Lors de désordres métaboliques ou lors de la mise en défaut de l'intégrité d'un organe, cette dynamique devient alors visible macroscopiquement, comme lors de fracture par exemple où la synthèse prédomine sur la résorption (4).

La croissance osseuse du jeune poulain peut donc apparaître comme complexe dans son suivi étant donné les nombreux acteurs de ce phénomène et les différents niveaux auxquels elle peut être envisagée. Afin d'éclaircir les choses et de présenter les dernières données scientifiques parus, le travail qui suit sera composé de deux grandes parties. Dans la première, la croissance sera mise en perspective d'un point de vue quantitatif, avec la présentation de différents paramètres utilisables en pratique pour un suivi régulier au sein de chaque élevage. La seconde partie quant à elle se situe à un niveau plus cellulaire puisqu'elle met en avant les différents paramètres biochimiques utilisables dans le suivi de la croissance.

# **I. Croissance quantitative**

De la naissance à l'âge adulte, la croissance du cheval se traduit par l'augmentation staturale et pondérale qui amène le poulain du stade de fœtus au stade adulte. Elle s'évalue généralement par la vitesse de croissance quotidienne ou GMQ en g/j (46).

Le développement quant à lui regroupe l'ensemble des phénomènes qui concourent à la constitution d'un cheval adulte à partir de l'ovule fécondé (46). Ce processus se poursuit toute la vie de l'animal induisant des modifications morphologiques, anatomiques, de composition corporelle de même que psychiques et sexuelles. Il se mesure par comparaison du poids, des dimensions ou de la composition anatomique et chimique d'une région ou d'un tissu à un âge donné, à un élément de référence. Cette référence peut être la valeur (poids, dimension, composition) de cette région ou de ce tissu à l'âge adulte ou au contraire l'organisme entier considéré au même âge. La vitesse du développement définit la précocité (46).

La troisième notion permettant de définir le mode de croissance d'un organe par rapport à un organisme est l'allométrie. La croissance d'un tissu, d'un organe ou d'une région peut en effet être définie par rapport à celle d'un autre (corps entier, carcasse...) selon la formule de régression de Huxley de 1932 présentée par Blanchard (4). Elle est du type :

$$Y = a X^b \quad \text{ou} \quad \log Y = a + b \log X$$

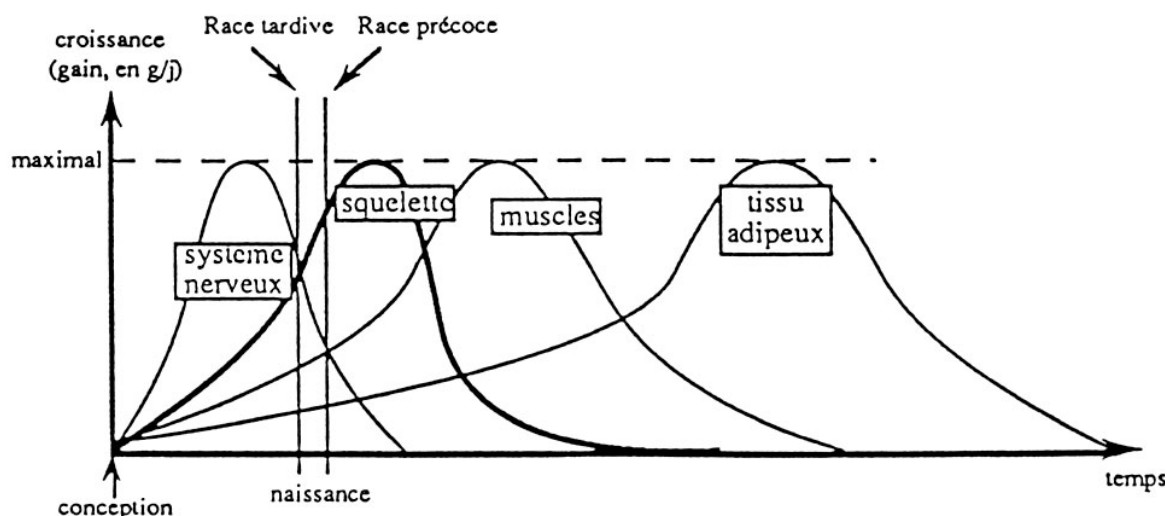
dans laquelle Y = poids du tissu, de la région ou de l'organe considéré  
X = poids de l'ensemble de référence (poids vif, carcasse...)  
a = une constante  
b = coefficient d'allométrie de Y par rapport à X.

On distingue ainsi trois classes d'organes ou de tissus (45) :  
(les exemples s'appliquent à des chevaux de races lourdes françaises ayant entre 12 et 30 mois)

- Ceux dits à coefficient isométrique, pour lesquels  $b \approx 1$ , qui grandissent au même rythme que le corps entier. Exemple les muscles ou  $b = 0,98$ .
- Ceux dits à constante hypermétrique, pour lesquels  $b > 1$ , qui se développent plus vite relativement au corps. Exemple le tissu adipeux ou  $b = 2,04$ .
- Ceux dits à coefficient hypométrique, pour lesquels  $b < 1$ , qui croissent moins vite que le corps. Exemple le squelette ou  $b = 0,71$ .

Il faut relier ces variations du rythme de croissance à la précocité de la mise en place et du développement de chaque tissu, organe ou appareil. En effet, plus le système est développé à la naissance, moins il se développera par la suite. Ceci peut être illustré par la représentation de Hammond présentée par Blanchard (4) des différentes vagues de croissance et de développement en fonction du temps.

Figure 1: Niveau de croissance des principaux tissus en fonction du temps et selon la précocité de la race d'après Hammond cité par Blanchard (4).



Le squelette a donc une évolution pondérale très précoce par rapport aux autres tissus du corps entier entre la naissance et 30 mois (47). Cependant, la période de croissance chez le cheval dure de 3 à 5 ans soit 40 à 75% de vie productive selon le type génétique et l'utilisation (47) ce qui reste une période relativement longue.

En Basse-Normandie au cours des années 1997 à 1999, 28 haras ont fait l'objet d'un suivi très régulier de la croissance de 439 poulains répartis au sein de 3 races (Selle Français, Trotteur Français et Pur-Sang). Les résultats de cette étude ont permis de réaliser différentes courbes de suivi de la croissance de la naissance à l'âge de 2 ans en fonction de la race et du sexe, et d'établir des courbes de prédiction. Nombre de ces résultats sont présentés tout au long de ce travail.

## **A. Les manifestations de la croissance**

### **a. Croissance pondérale**

#### **➤ Croissance prénatale**

La gestation dure chez la jument entre 328 et 342 jours. Pendant cette période, le poids du fœtus (Y) s'accroît en fonction du stade de gestation selon une courbe de type exponentiel (44) :

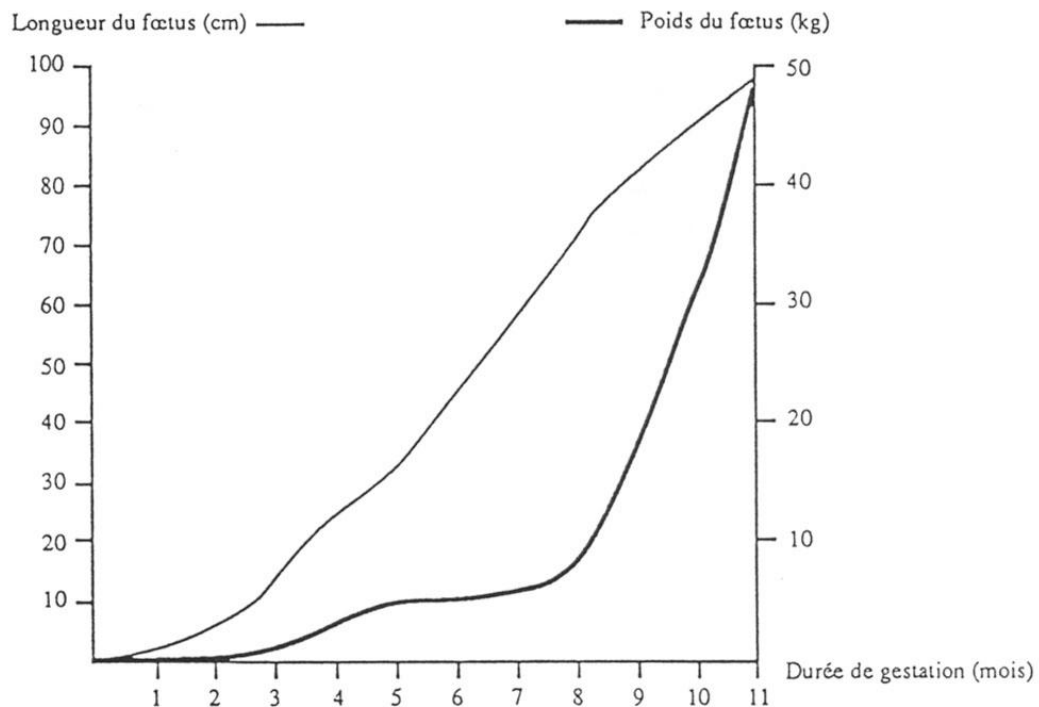
$$Y \text{ (kg)} = Y_A - 2011 e^{-ax}$$

ou  $Y_A$  est le poids adulte en kg  
et  $x$  l'âge depuis la conception en jours

Toutefois, la forme de la courbe peut varier selon le stade de la gestation avec l'importance de la croissance pondérale du fœtus (44). De la fécondation à 6 mois, la multiplication cellulaire est intense, mais l'accroissement pondéral du fœtus reste faible, soit environ 30% du poids du nouveau-né. Son expression est de la forme (44):

$$Y = Y_0 e^{ax} \quad Y_0 \text{ étant le poids à la naissance}$$

Figure 2: Croissance prénatale du fœtus (longueur et poids) d'après Martin-Rosset (44).



En revanche, à partir de 6 mois, la croissance pondérale du fœtus est importante. L'accroissement de poids entre 6 et 11 mois est égal à 70-80% du poids à la naissance pour des poulains pesant 55kg et peut-être représenté par la fonction (44):

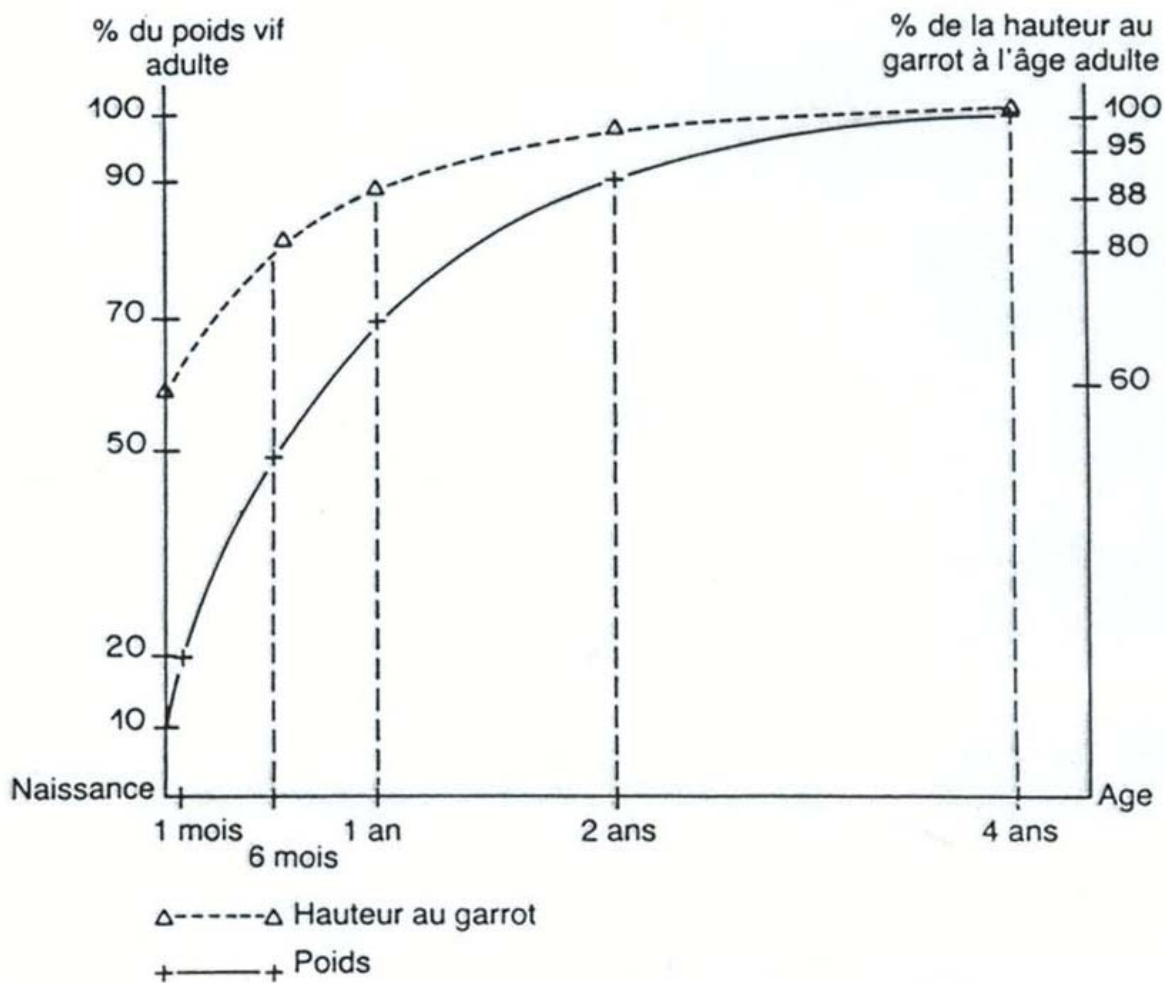
$$Y = -20,7 + 0,00067 x^2$$

A la fin de la gestation, le poids du fœtus d'une part, du placenta et des enveloppes fœtales d'autre part représentent respectivement 72 et 15% du poids du conceptus (44).

### ➤ Croissance post natale

A la naissance, le poulain a un poids vif qui représente 8 à 12% de celui de sa mère, soit environ 15-20kg pour les poneys, 45-55kg pour les chevaux de selle et 65-80kg pour les chevaux de races lourdes (46). Au cours du premier mois de vie, le poulain double son poids de naissance (24, 46). Au sevrage, à l'âge de 6-7 mois, il a multiplié son poids vif par 5. Il pèse alors 220 à 260kg pour les races de selle et de 300 à 400kg pour les races lourdes, soit 45% du poids vif adulte (46, 57). Au cours de sa première année, le poulain réalise près de 50% de sa croissance pondérale postnatale, pour atteindre à un an, 65% de son poids vif adulte tandis qu'à 2 ans il pèse près de 75% de son poids vif d'adulte (46), voir 80% à 18 mois chez des chevaux de 500-545 kg à l'âge adulte (57). Cette croissance s'achève entre 3,5 et 5 ans (46).

Figure 3: Evolution du poids et de la hauteur au garrot du cheval de selle en fonction de l'âge d'après Martin-Rosset (46).



Le suivi des modifications s'effectuant au niveau de l'os canon représente un très bon modèle permettant d'objectiver de façon plus précise l'évolution du remodelage osseux au cours de cette période. Entre la naissance et 3 ans ½, le poids du canon (antérieur ou postérieur chez les chevaux de race de Selle Français) est multiplié par deux. L'évolution est surtout importante les 10 premiers mois de vie. Cette croissance s'explique par une augmentation importante du volume, la variation de densité n'expliquant que très peu l'augmentation de poids car elle représente à la naissance déjà 80% de sa valeur à l'âge adulte (2). Le volume augmente avec l'âge de façon analogue à celle du poids selon une relation du type :

$$Y = a x^b$$

Y étant le poids (en gramme) ou le volume (en millilitre)  
x l'âge (en mois), a et b des coefficients

Le volume s'accroît tout d'abord du fait de l'épaississement de la diaphyse, la largeur et l'épaisseur augmentant de 40% au cours des 2 premiers mois de vie pour n'atteindre à cet âge que 72% de leur dimension finale (2). La diaphyse s'épaissit et s'élargit grâce au développement de sa corticale qui augmente de 4 à 5 mm d'épaisseur en moyenne le premier mois. Elle atteint à 3 ans ½ pour le métatarse, 12 à 14 mm dans les régions latérales et médianes, 11mm dans sa partie postérieure et 15mm dans sa partie antérieure. La corticale du métacarpe présente une épaisseur inférieure aux précédentes de 25 à 35% suivant les régions (2). D'autre part, la contrainte de rupture de l'os canon

ainsi que le module d'élasticité augmentent rapidement entre la naissance et l'âge de 5 mois (+40%), puis diminuent pour n'être que de +10% entre 5 et 10 mois (2).

Enfin, le jeune cheval est un animal maigre. Le corps entier vide contient en moyenne 50% de muscles, 11% d'os et 9% de dépôt adipeux (45). Toutefois, lorsque le poids vif augmente, le pourcentage de tissus adipeux s'accroît rapidement tandis que la part du squelette diminue et la proportion de muscles reste constante (45). Les tissus adipeux constituent l'élément le plus variable du corps entier. Ce sont les pannes et les dépôts sous cutanés qui ont le développement le plus rapide (45).

Le poulain réalise donc la majorité de sa croissance pondérale postnatale au cours de sa première année de vie. Celle-ci, comme le montre les courbes de Hammond présentées par Blanchard (4), est principalement due à la mise en place du squelette et partiellement au développement musculaire.

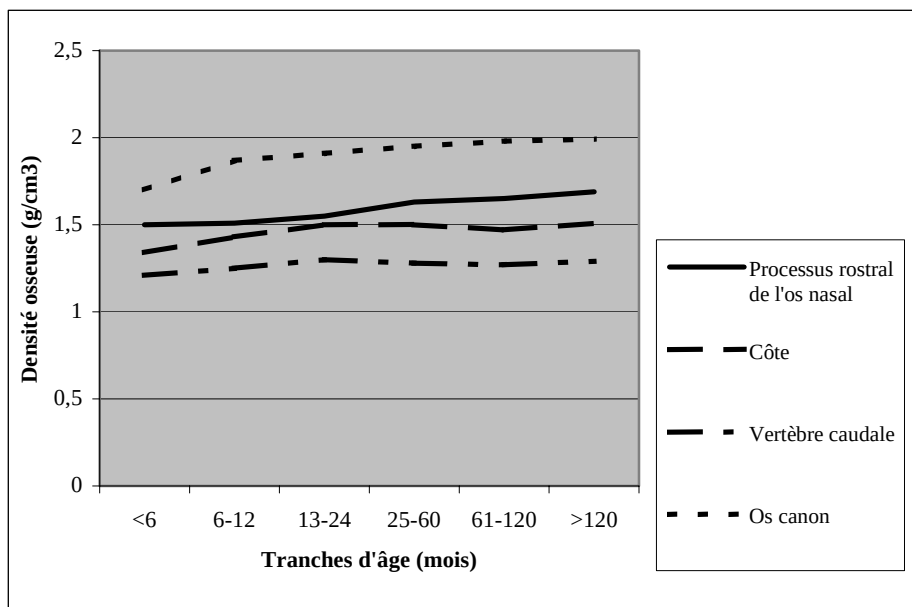
### ➤ Estimation du poids en fonction de l'âge

Une excellente estimation de l'âge peut être réalisée entre autre par la mesure de la densité de l'os canon (77). En effet la densité osseuse, la quantité de cendre, de tissu aqueux et de matière grasse augmentent avec l'âge tandis que la quantité de protéines diminue (77). Il y a une relation inverse entre les protéines et les cendres (77). Cependant, cette solution ne présente que peu d'intérêt pratique étant donné son caractère définitif.

Tableau 1: Densité de différents os chez le cheval en fonction de l'âge d'après Voges *et al.* (77)

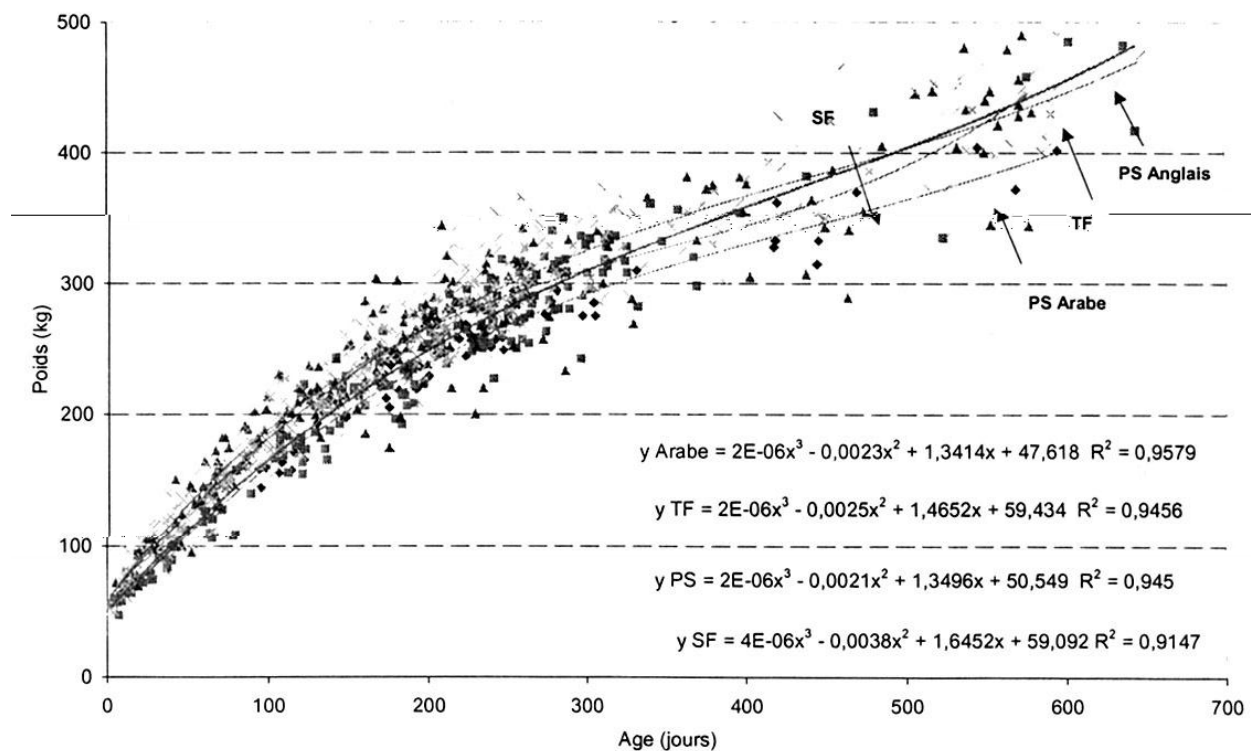
| Age en mois | Nombres de chevaux | Processus rostral de l'os nasal | Côte  | Vertèbre caudale | Os canon |
|-------------|--------------------|---------------------------------|-------|------------------|----------|
| <6          | 6                  | 1,5                             | 1,34  | 1,21             | 1,7      |
|             |                    | ±0,04                           | ±0,02 | ±0,02            | ±0,05    |
| 6-12        | 5                  | 1,51                            | 1,43  | 1,25             | 1,87     |
|             |                    | ±0,03                           | ±0,05 | ±0,04            | ±0,04    |
| 13-24       | 7                  | 1,55                            | 1,5   | 1,3              | 1,91     |
|             |                    | ±0,05                           | ±0,08 | ±0,02            | ±0,03    |
| 25-60       | 11                 | 1,63                            | 1,5   | 1,28             | 1,95     |
|             |                    | ±0,04                           | ±0,03 | ±0,04            | ±0,02    |
| 61-120      | 10                 | 1,65                            | 1,47  | 1,27             | 1,98     |
|             |                    | ±0,04                           | ±0,04 | ±0,03            | ±0,02    |
| >120        | 10                 | 1,69                            | 1,51  | 1,29             | 1,99     |
|             |                    | ±0,06                           | ±0,03 | ±0,02            | ±0,02    |

Figure 4: Densité de différents os chez le cheval en fonction de l'âge d'après Voges *et al.* (77)



D'autres études comme celle réalisée en Basse-Normandie au cours de ces dernières années ont quant à elles permis de réaliser un suivi très précis de la croissance pondérale de nombreux poulains et d'établir ainsi des courbes de suivi de poids en fonction de la race.

Figure 5: Croissance pondérale en fonction de la race d'après Valette *et al.* (75).

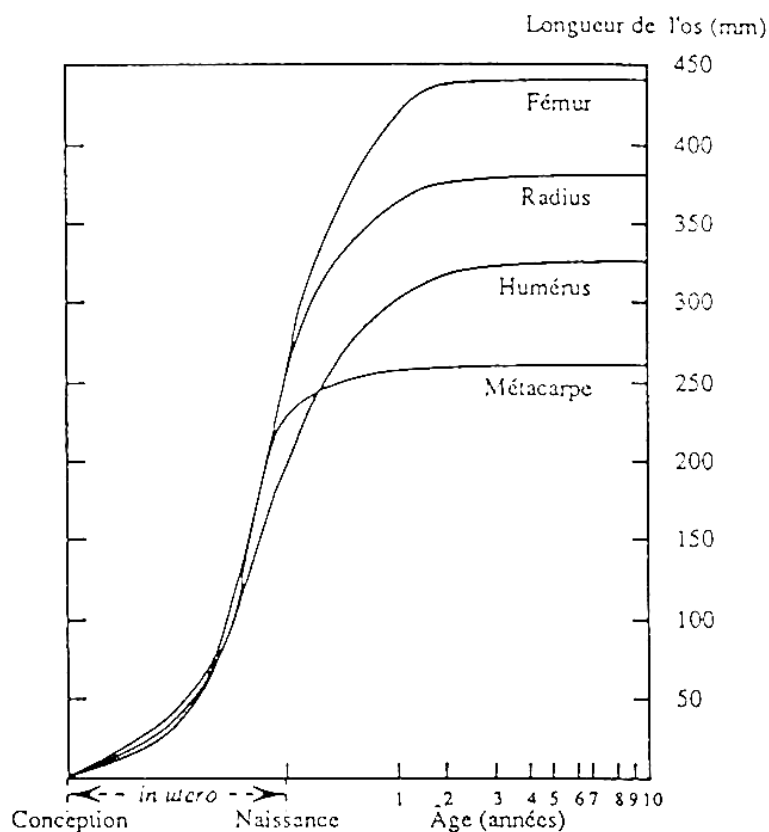


Il en ressort que globalement la forme de courbe chez les différentes races étudiées présente une allure similaire. Ceci devrait permettre dans les élevages qui disposent d'une balance de pouvoir effectuer un suivi plus précis de la croissance et de pouvoir comprendre et corriger si possible toute anomalie de celle-ci.

### **b.Croissance staturale**

Dès le premier mois de gestation, l'accroissement en longueur du fœtus est important et régulier jusqu'au 8<sup>ième</sup> mois où il présente un léger fléchissement avant la naissance (voir figure 2). Le fœtus s'accroît surtout en hauteur et en longueur, ce dernier étant surtout le fait de l'allongement des membres (44).

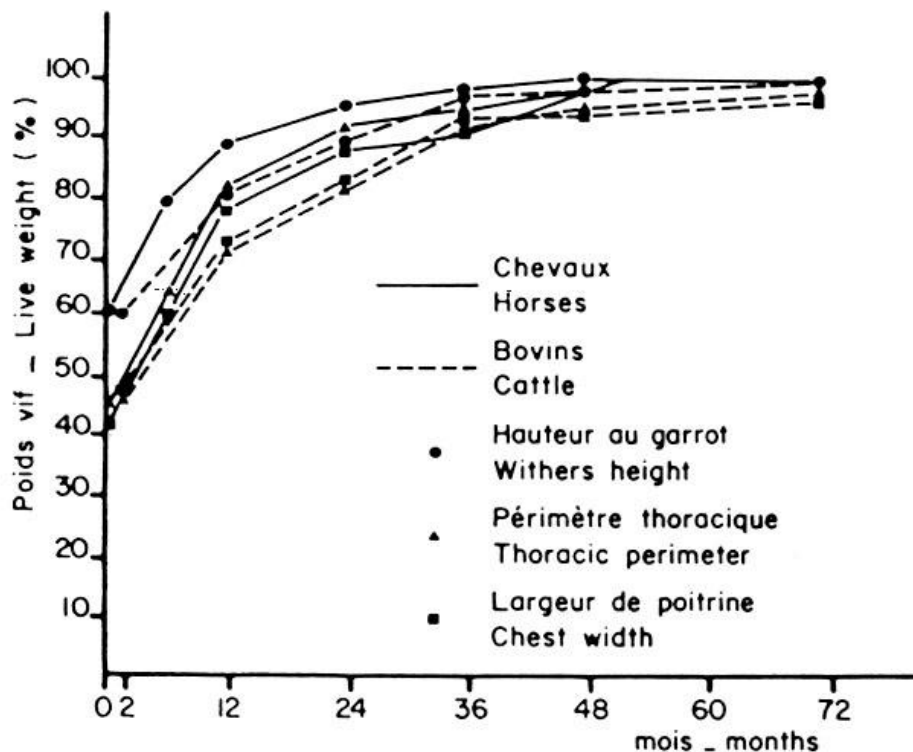
Figure 6: Croissance en longueur des segments osseux de la jambe du cheval Arabe d'après Willoughby cité par Blanchard (4).



A la naissance, le poulain a donc atteint un stade relativement avancé du développement par rapport aux autres animaux domestiques et présente l'aspect d'un rectangle vertical du fait de la croissance importante des os longs (44). La hauteur au garrot du poulain représente déjà 60% de sa valeur finale. Le squelette est déjà plus développé que les tissus musculaires ou adipeux (46). L'évolution des mensurations en hauteur et du périmètre du canon reste cependant très rapide jusqu'à l'âge de 1 an. Au moment du sevrage, la hauteur au garrot du poulain représente 80% de sa valeur finale (augmentant en moyenne de 5cm/mois pour les races de selle) et près de 88% à l'âge de 1 an (avec une augmentation de 2cm/mois environ jusqu'à l'âge de 1 an pour ces mêmes chevaux) (46). A cet âge, les différentes mensurations ont alors atteint 90% de leur développement final (44, 57), ce qui fait qu'au cours de sa première année, le poulain réalise près de 70% de sa croissance postnatale en taille (46).

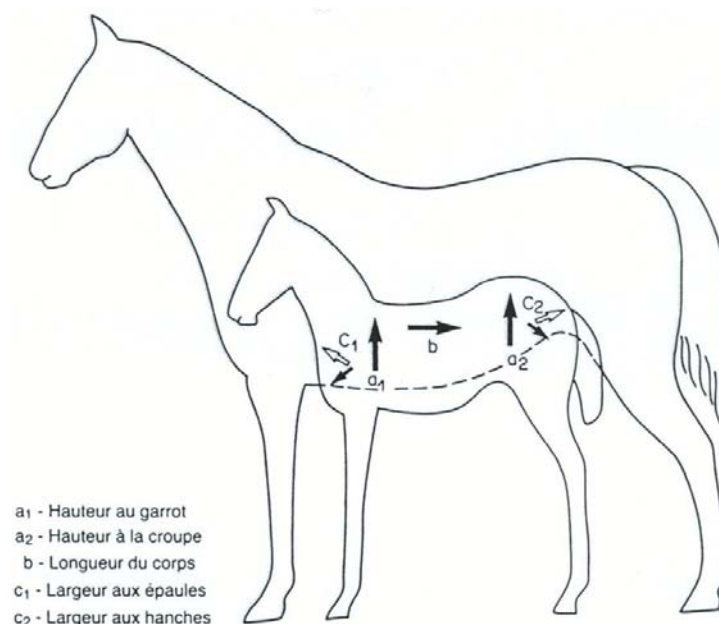


Figure 7: Comparaison de l'évolution des mensurations corporelles des chevaux (demi-sang) et des bovins (Charolais) de la naissance à l'âge adulte d'après Martin-Rosset (44).



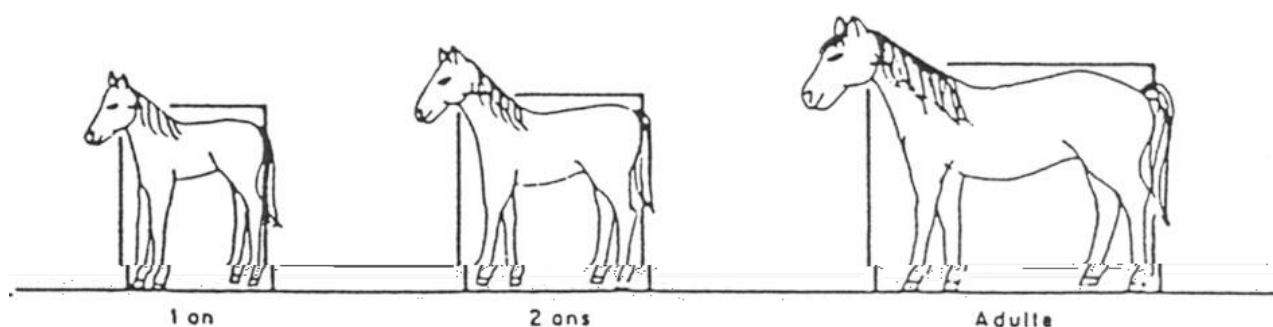
Pendant toute la première année, le développement du squelette va rester prioritaire par rapport aux muscles et au tissu adipeux (46). Entre 12 et 18 mois, le poulain connaît un développement en longueur et en largeur. Il peut alors s'inscrire dans un carré (44). Le poulain grand et court au début continue de grandir ( $a_1$  et  $a_2$  figure 8) tout en s'allongeant (b figure 8). Après l'âge de 18 mois, l'allongement des os se ralentit pour privilégier leur épaissement et leur consolidation jusqu'à l'âge de 3,5-4 ans (46). De même, les paramètres d'épaisseur du cheval comme la largeur aux épaules et aux hanches ( $c_1$  et  $c_2$  figure 8) s'accroissent alors. Enfin les apophyses vertébrales se développent et « le cheval a sorti son garrot » (46).

Figure 8: Développement du Cheval de Selle de la naissance à l'âge adulte d'après Martin-Rosset (46).



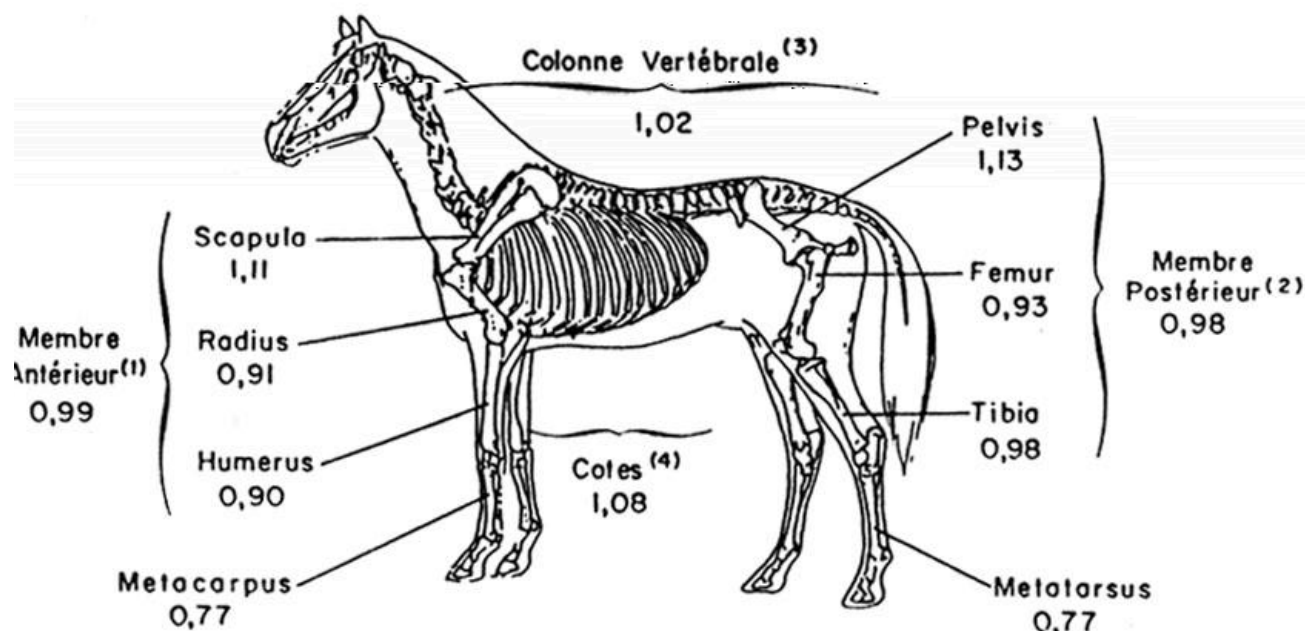
A 2 ans, le cheval a acquis pratiquement la longueur du tronc et le périmètre thoracique adulte, puisque ces mensurations représentent respectivement 95 et 90% de leur valeur finale (44). Il faut néanmoins attendre 3 ans chez les chevaux de sang et 5 ans chez les chevaux de trait pour que le poulain parvienne à son format d'adulte. Il peut alors être intégré dans un rectangle horizontal, car tous les paramètres de la conformation ont atteint 90 à 98% de la valeur définitive fixée par le potentiel génétique de l'animal (44). Parallèlement, le tissu musculaire se développe plus particulièrement à partir de 1 an tandis que le tissu adipeux s'accroît surtout en fin de période de croissance. Les pourcentages de tissus musculaires et adipeux dans le poids vif vide (poids vif moins le poids du contenu du tube digestif) varient entre 6 et 30 mois respectivement de 60 à 55% et de 8 à 12%. Le pourcentage de tissu osseux quant à lui varie peu (de 13 à 15%) (46).

Figure 9: Développement morphologique du poulain d'après Martin-Rosset (44).



Il y a une hiérarchie très nette dans la croissance relative des différentes pièces du squelette mise en évidence par la différence de coefficient d'allométrie ( $b$ ). La croissance est assez faible au niveau des membres ( $b=0,98$  et  $0,91$  respectivement pour le tibia et le radius), elle est plus élevée au niveau du tronc ( $b=1,02$  et  $1,08$  respectivement pour les vertèbres et les côtes) et beaucoup plus encore au niveau des ceintures ( $b=1,13$  et  $1,11$  respectivement pour le bassin et l'omoplate) (45). De plus, il y a un gradient de croissance relative très net de l'extrémité des membres à développement précoce ( $b=0,79$ ) vers les ceintures et la colonne vertébrale qui ont à l'inverse un développement tardif car  $b$  est proche de  $1,2$ . Les parties intermédiaires des membres ont quant à elles un développement moyen proche de celui de l'ensemble du squelette (47). On observe également que les membres antérieurs ont un rythme de développement plus rapide que les membres postérieurs (23). Les croissances relatives des différentes régions du squelette sont en cohérence avec l'évolution du format (47).

Figure 10: Croissance relative des différentes régions par rapport au squelette total d'après Martin-Rosset *et al.* (45).



CVR = Coefficient de variation résiduel

(1) Membres antérieurs : CVR = 4,1%

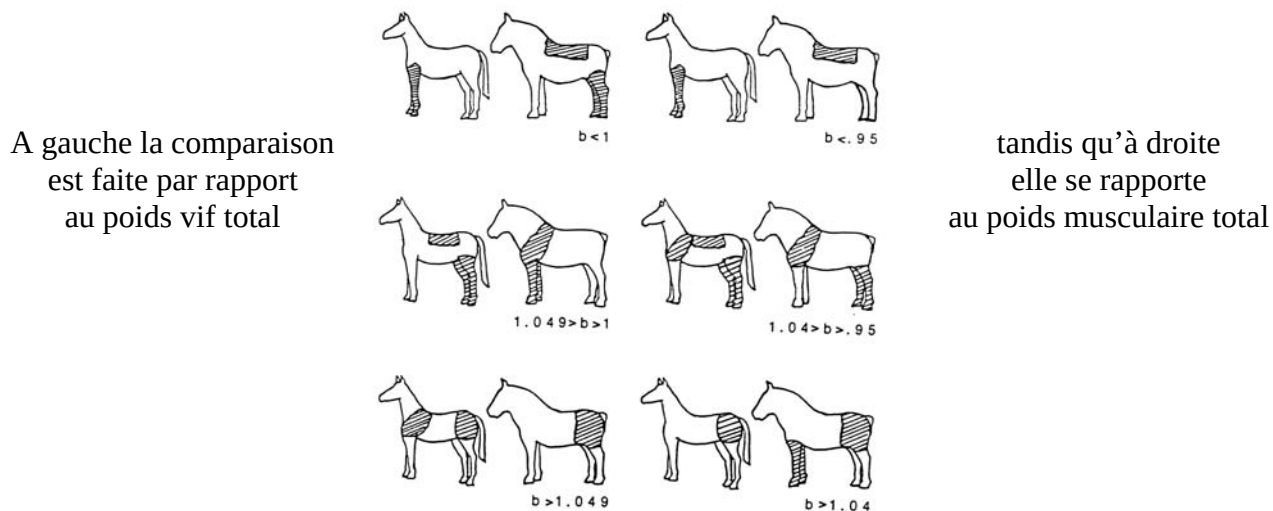
(2) Membres postérieurs : CVR = 4,0%

(3) Colonne vertébrale : CVR = 12,2%

(4) Côtes : CVR = 17,6%

Les muscles quant à eux ont pour les membres un coefficient voisin de 1 tandis que la région dorsolombaire a une croissance relative inférieure à celle de la musculature totale ( $b=0,94 \pm 0,03$ ) (45). Cependant, il est également à noter qu'en fonction de la race les croissances musculaires ne sont pas les mêmes, et que le type d'utilisation des chevaux dépend directement de ces différences (25). Les Pur-Sang Anglais sont par exemple des chevaux dont les groupes musculaires, comme les muscles de l'arrière main, sont particulièrement développés pour la course, tandis que les autres races sont plus adaptées à d'autres utilisations.

Figure 11: Croissance relative des différentes régions musculaires par rapport à la musculature totale : Comparaison entre les Pur-Sang Anglais et les chevaux d'autres races d'après Gunn (25).



Enfin, les résultats de l'étude réalisée en Basse-Normandie et présentés par Valette *et al.* (75) ont permis d'établir des courbes pouvant être utilisées dans le suivi régulier de la croissance staturale des poulains grâce à la mesure de la hauteur au garrot et du périmètre thoracique.

Figure 12: Hauteur au garrot par race d'après Valette *et al.* (75).

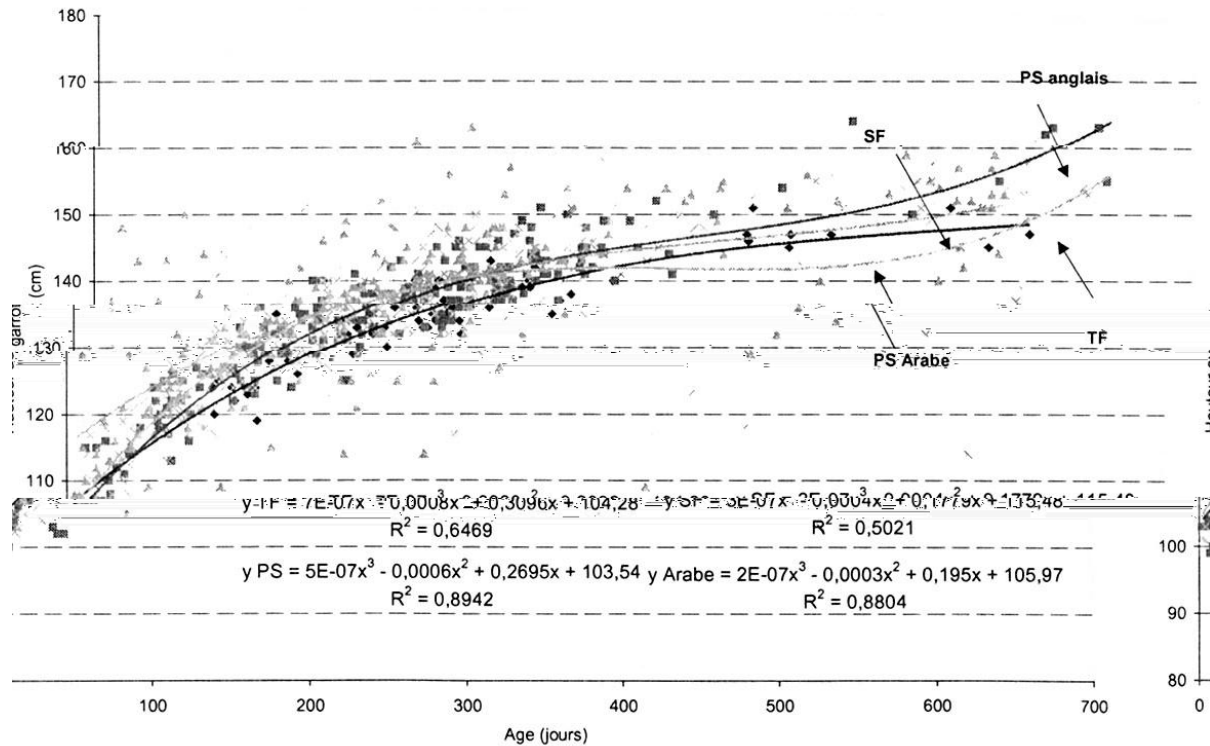
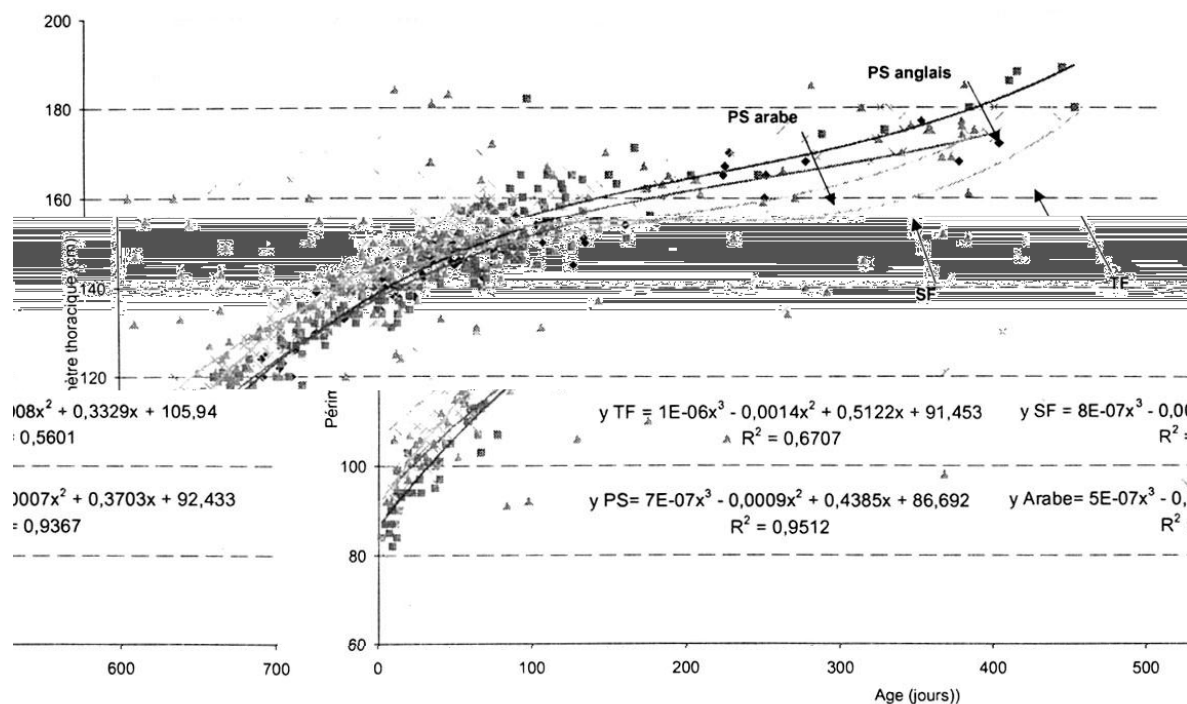


Figure 13: Périmètre thoracique par race d'après Valette *et al.* (75).

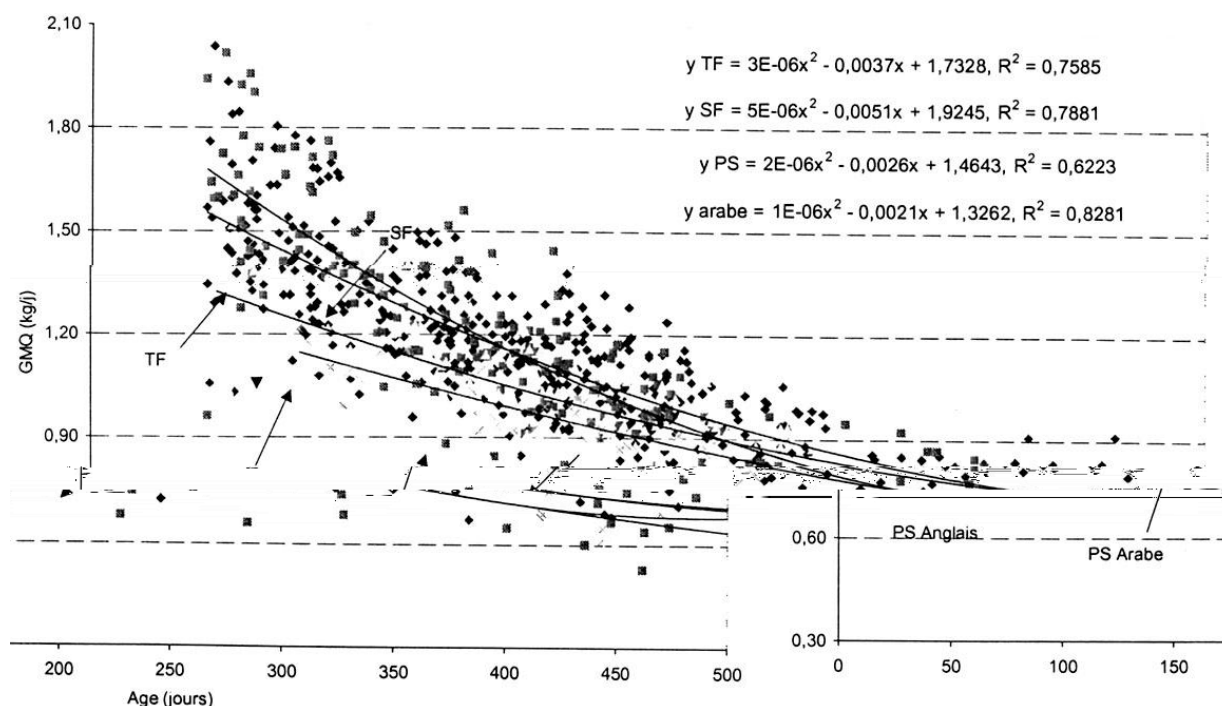


### c. Gain Moyen Quotidien

Au cours des premiers jours suivant la naissance, le poulain nouveau-né ne perd pas de poids contrairement à ce qui se passe chez la plupart des espèces (44). La vitesse de croissance d'un poulain se mesure grâce au Gain Moyen Quotidien ou GMQ, exprimé en g/j. Ce GMQ est très élevé au cours du premier mois. Il est de l'ordre de 1500g/j pour les races de selle et de 2000g/j pour les races lourdes (46), le poulain doublant son poids de naissance au cours du premier mois de vie (44, 47). Au cours du 3<sup>ème</sup> mois, le GMQ diminue car les quantités ingérées et l'utilisation digestive de l'herbe par le poulain sont encore trop limitées pour compenser la réduction des apports par la production laitière de la jument à partir du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> mois de lactation (44, 47). Au sevrage vers l'âge de 6-7 mois, les poulains pèsent 220 à 250 kg pour les races légères et de 300 à 400kg pour les races lourdes, soit 45% du poids vif adulte. Il n'y a pas de différence entre mâle et femelle (44). Entre 6 mois et un an, le GMQ est de 250g/j pour les poneys atteignant 200kg à l'âge adulte, de 1000g/j pour les chevaux de selle de 500kg de poids adulte et de 1300g/j pour les chevaux de races lourdes pesant 800kg adulte (44, 46, 47).

Le GMQ dépend à la fois du potentiel génétique du poulain et de la production laitière de la mère au cours des trois premiers mois de lactation, le poulain ayant par la suite d'autres sources alimentaires (pâturage, aliments concentrés, foin...) (46). Cependant, la variation de vitesse de croissance n'entraîne pas de modifications importantes dans le poids des muscles, ni dans leur distribution (45). D'autre part, la vitesse de croissance est plus faible pour les races de selle que de trait, du fait de la relation avec le poids vif à l'âge adulte et elle est un peu plus élevée chez les Selle Français par rapport aux Pur-Sang Anglais ou aux Trotteur, de même que chez les mâles par rapport aux femelles (47). Les résultats de l'étude réalisée en Basse-Normandie et présentés par Valette *et al.* (75) ont également permis d'établir des courbes de suivi du GMQ en fonction de l'âge.

Figure 14: Evolution du GMQ d'après Valette *et al.* (75).



Si l'on cherche à suivre d'encore plus près les modifications du GMQ, on peut alors mettre en évidence que celui-ci varie de mois en mois. Par exemple, l'augmentation la plus importante du GMQ chez les Pur-Sang Anglais s'effectue entre les mois de février et avril à 1 an d'âge (1,72 kg/j) puis diminue à moins de 0,38 kg/j entre octobre et décembre. Il y a un second pic entre avril et juin à 2 ans (0,84 kg/j) au moment où la qualité des pâtures est maximale (57).

Après le sevrage, le GMQ varie de 600 à 1000g/j jusqu'à 24 mois selon les conditions d'alimentation. Le poids du poulain représente alors 70% du poids vif adulte. Puis le GMQ diminue de 500g/j à 100g/j (47) jusqu'au stade adulte qui est atteint à 3,5 ans à un poids de 450-500kg pour le Pur-Sang Anglais et à 5 ans avec un poids de 700 à 1000kg chez les races de trait (44).

#### **d. Notion de courbe optimum**

L'élevage du poulain de sport ou de course vise à produire un athlète, très bien développé sur les plans osseux et musculaires, sans accumulation superflue de graisse de réserve. Cela conduit donc à rechercher une croissance optimale et non pas maximale comme pour un animal destiné à la boucherie. De plus, chez le cheval de course, la précocité revêt une importance particulière en vue d'une participation rapide à la compétition. Cette précocité connaît tout de même un maximum génétique et dépend de plus des conditions d'élevage et du rationnement alimentaire. Toute carence ou déséquilibre du régime entraîne un retard ou même une atteinte irréversible du développement et de la croissance (51).

L'évolution du format au cours de la période de sevrage jusqu'à l'âge de 4 ans est proportionnelle à l'évolution du poids vif. L'âge et le poids vif au sevrage paraissent déterminant sur l'évolution ultérieure du poids vif et du format. Une croissance modérée et constante après le sevrage peut permettre au jeune cheval d'atteindre à l'âge de 4 ans un poids vif et un format comparables à ceux des chevaux réalisant une croissance proche de leur potentiel. Elle semblerait permettre en outre de limiter les apparitions d'anomalies de l'ossification. Mais une croissance trop faible après le sevrage paraît limiter la croissance en épaisseur du cortex des canons. Les optima d'âge et de poids vif au sevrage ainsi que du niveau de croissance (et donc du niveau des apports alimentaires) après le sevrage restent à préciser selon le type d'animal et les objectifs de production (47).

### **B. La prévision de la croissance**

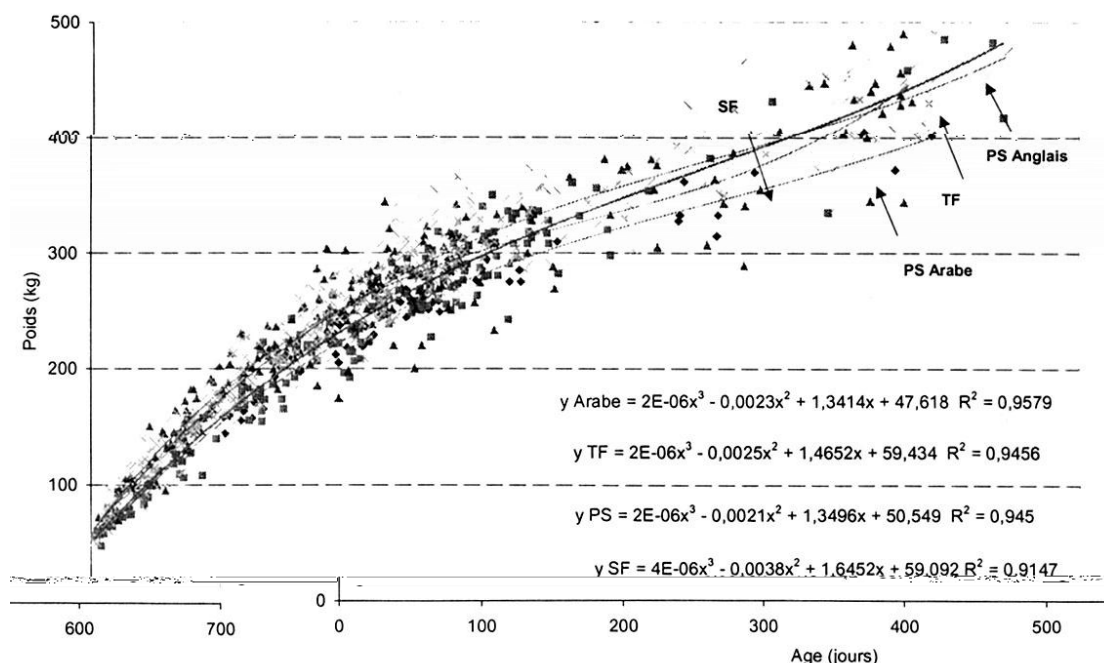
Chez le cheval, il y a une bonne relation entre le poids vif et certains paramètres du format (hauteur au garrot : HG et périmètre thoracique : PT) en fonction de l'âge, ce qui permet de prévoir le poids vif du jeune cheval avec une précision (<5% du poids vif réel) sans être obligé de le peser (47). Jusqu'à présent les équations utilisées étaient celles de l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) pour le Cheval de Selle :

$$PV \text{ (kg)} = 4,5PT - 370 \text{ (}\pm 23\text{kg)} \text{ de 6 mois à 4 ans d'après INRA 1990 cité par Martin-Rosset (47).}$$

Cependant, les études effectuées en Basse-Normandie au cours des années 1997 à 1999, ont permis de réaliser différentes courbes de suivi de la croissance de la naissance à l'âge de 2 ans en fonction de la race et du sexe, et d'établir des courbes de prédiction du poids. En effet, le poids vif (PV en kg) peut être exprimé en fonction de l'âge (A en jour), de la hauteur au garrot (HG en cm) et du périmètre thoracique (PT en cm). Les équations de prévision du poids en fonction de la race, de l'âge et du sexe établit par Paragon *et al.* et Valette *et al.* sont présentées ci-après. Les courbes qui ont permis de les établir sont également reproduites car elles peuvent alors être utilisées pour visualiser la croissance (51, 75).

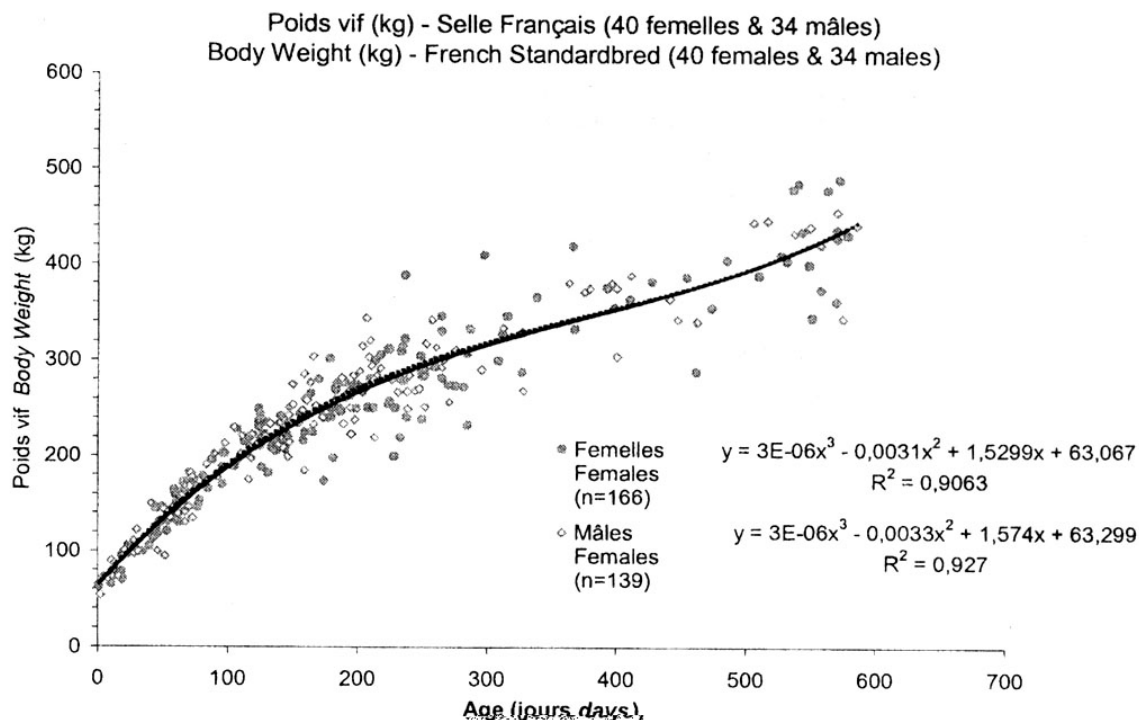
Toutes races confondues : tous sexes  $PV = 0,204 A + 1,893 HG + 2,013 PT - 333,9 (\pm 16\text{kg})$   
 mâles  $PV = 0,20 A + 1,72 HG + 2,15 PT - 327 (\pm 15\text{kg})$   
 femelles  $PV = 0,21 A + 1,85 HG + 2,01 PT - 330,2 (\pm 17\text{kg})$

Figure 15: Croissance pondérale en fonction de la race d'après Valette *et al.* (75).



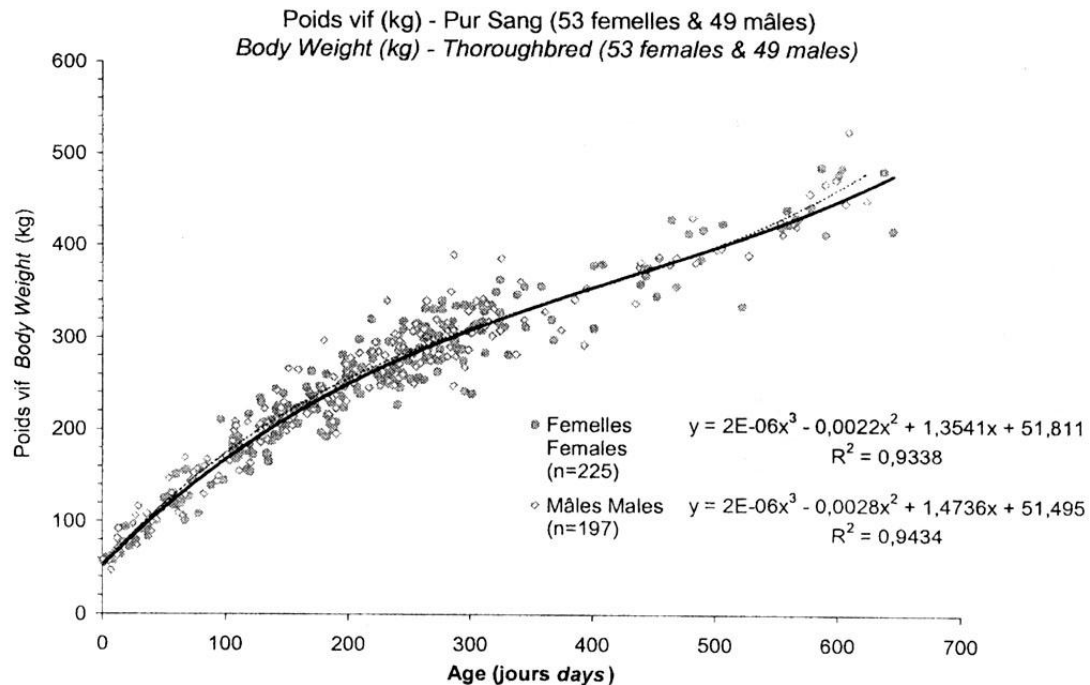
Selle-Français : tous sexes  $PV = 0,181 A + 2,684 HG + 1,696 PT - 391,2 (\pm 19\text{kg})$   
 mâles  $PV = 0,198 A + 1,338 HG + 2,377 PT - 307,1 (\pm 16\text{kg})$   
 femelles  $PV = 0,169 A + 3,339 HG + 1,41 PT - 437,6 (\pm 20\text{kg})$

Figure 16: Croissance pondérale des poulains Selle-Français en fonction de l'âge et du sexe d'après Paragon *et al.* (51).



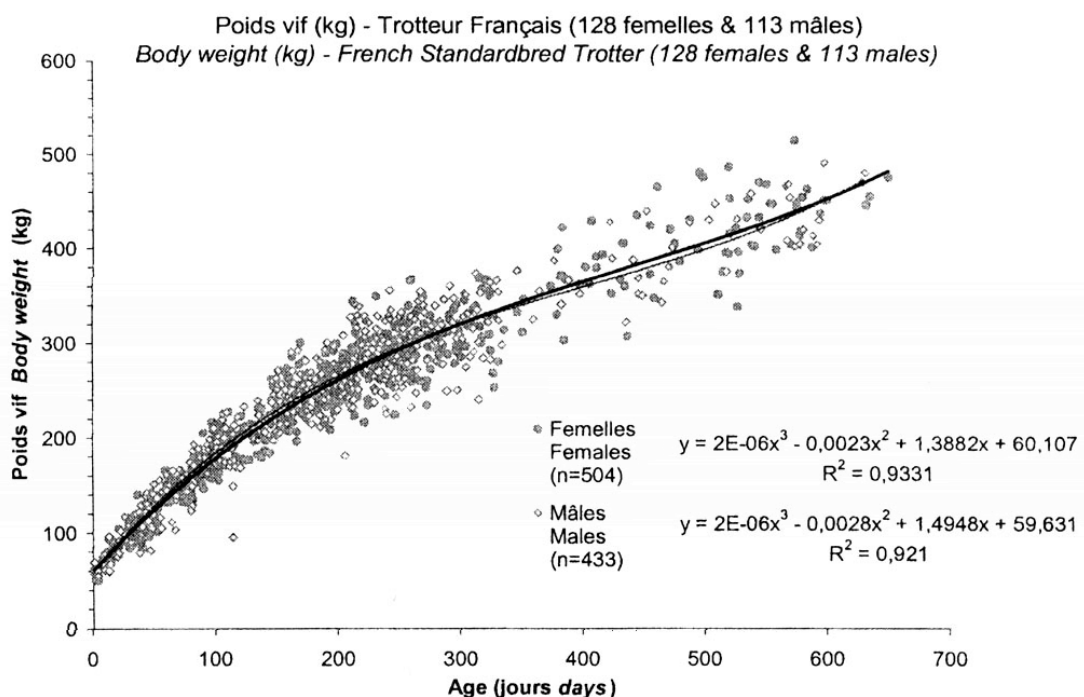
Pur-Sang : tous sexes  $PV = 0,237 A + 1,472 HG + 1,989 PT - 284,4 (\pm 15kg)$   
 mâles  $PV = 0,239 A + 1,62 HG + 1,94 PT - 296,1 (\pm 15kg)$   
 femelles  $PV = 0,234 A + 1,21 HG + 2,13 PT - 270 (\pm 15kg)$

Figure 17: Croissance des poulains Pur-Sang en fonction de l'âge et du sexe d'après Paragon *et al.* (51).



Trotteur Français : tous sexes  $PV = 0,213 A + 1,783 HG + 2,09 PT - 328,7 (\pm 15kg)$   
 mâles  $PV = 0,188 A + 1,922 HG + 2,134 PT - 347,3 (\pm 16kg)$   
 femelles  $PV = 0,232 A + 1,527 HG + 2,139 PT - 307,2 (\pm 14kg)$

Figure 18: Croissance des poulains Trotteur Français en fonction de l'âge et du sexe d'après Paragon *et al.* (51).





Les courbes de croissance pondérale et staturale montrent une croissance très rapide durant les premiers mois de vie qui ralentit après l'âge de 1an, dans les trois races étudiées. Dans les trois races il y a peu de différences entre les mâles et les femelles (51).

## **C. Facteurs de variation de la croissance**

### **a. Propres à l'animal**

#### **➤ Sexe**

Certaines études ont mis en évidence le fait que les poulains sont plus lourds, plus hauts et ont un périmètre de canon plus grand à la naissance que les poulaches chez les Pur-Sang Anglais, cette différence ne faisant que s'accroître avec l'âge (27). Les poulains de trait Belge quant à eux pèsent à la naissance 2,5 à 3,5 kg de plus que les poulaches. Différents auteurs notent que le poulain est porté 1,7 jours de plus que la poulache et en concluent que cet écart peut expliquer la différence de poids à la naissance (44). Néanmoins, d'autres auteurs estiment qu'il n'y a pas de différence entre les poulains et les poulaches en ce qui concerne la croissance et le développement (24). En effet, le dimorphisme sexuel ne se manifeste qu'à partir de 18 mois pour les races de trait ou de 24 mois pour le Pur-Sang Arabe. Après 24 mois, les différences s'accroissent de telle sorte qu'à l'âge adulte la jument a un poids vif de 10% inférieur à celui de l'étalon. Mais il faut également tenir compte de la castration. Classiquement celle-ci se pratique à l'âge de 18-24 mois pour le poulain de selle et à 18 voir 12 mois pour le poulain de boucherie. L'effet de la castration ne se manifeste qu'à 30 mois chez le poulain de boucherie lorsqu'elle a été réalisée à 12 mois. La différence obtenue n'est cependant pas significative car de l'ordre de 5% seulement (44-46).

D'autre part, selon certains auteurs, il existerait une différence significative de développement entre les sexes, mais elle apparaîtrait plus ou moins précocement selon la mensuration ou la région corporelle considérée et la race concernée (44). Ainsi, les femelles seraient plus précoces que les mâles : elles atteignent en moyenne leurs mensurations adultes vers l'âge de 2,5 ans contre 3 à 4 ans pour les poulains (44). Il existe toutefois entre les 2 sexes des différences en fonction des régions corporelles. Durant la première année, les poulaches ont par rapport aux poulains, un développement très rapide de la largeur de poitrine et du périmètre thoracique. Inversement, les mâles ont un développement des membres postérieurs et/ou antérieurs plus précoces (23, 44). De plus le périmètre du canon deviendrait supérieur chez le mâle à partir de 18 mois pour les Demi-Sang Polonais et les Pur-Sang Arabes et seulement à 2,5-3 ans chez le Trait Belge. C'est pourquoi à l'âge adulte la croupe est plus large chez la jument et carrée chez l'étalon. En règle générale, les mensurations des mâles sont plus importantes que chez les femelles (44).

La croissance relative de la carcasse et des tissus quant à elle n'est pas variable selon le sexe ou la race. Cependant, à même poids vif vide, les poulaches ont des carcasses significativement plus lourdes que les poulains et on observe des différences importantes selon le sexe ou la race dans la proportion des différents tissus. Ainsi pour un même poids de carcasse, les poulaches ont une proportion plus importante de dépôt adipeux dans la carcasse que les poulains (12,3% contre 9,4% du poids de carcasse) mais un pourcentage de squelette plus faible (14,9% contre 15,7% du poids de carcasse). Le pourcentage de muscles est quant à lui très similaire (70% contre 70,7%) (45). Au niveau du squelette, aucune différence de croissance relative liée au sexe ou à la race n'est significative. En revanche, à même poids total de squelette, la poulache a un poids de bassin et de côtes plus élevé et inversement pour les vertèbres et l'humérus par rapport au poulain (45). La croissance relative des muscles est plus élevée chez la femelle que chez le mâle, mais il y a peu de différence dans leur répartition lorsque l'on compare les animaux à même poids de muscles.

Toutefois, à même poids de musculature totale :

- Les muscles de l'encolure sont moins développés chez la pouliche que chez le poulain et inversement pour ceux de la région abdominale et de la cuisse.
  - La région lombaire et en particulier les psoas sont plus lourds chez les Boulonnais que chez les autres races lourdes étudiées. La région abdominale est quant à elle plus lourde chez les Comtois.
- Cependant, dans tous les cas l'amplitude des variations entre sexes et races est faible, de l'ordre de 3 à 6 % (45).

### ➤ Race

Dans l'espèce chevaline, le format des races adultes peut varier de 1 à 5 (44). La plupart des variables morphologiques sont très héréditaires et certains estiment que le coefficient moyen de l'hérédité de la conformation est 0,35. Toutefois, l'effet génétique n'est vraiment marqué qu'après la naissance. D'autre part, il semblerait que l'effet additif des gènes impliqués dans le développement du cheval avant la naissance n'explique que 15 à 20% de la variation totale. En revanche, après la naissance l'évolution comparée des mensurations effectuée sur des chevaux de trait, des chevaux de selle américains et des poneys montrent que le Cheval de Trait atteint plus tardivement son plein développement que les autres races, tandis que le Cheval de Sang est le plus précoce. Cette notion de précocité peut s'appliquer également intra-races. C'est ainsi que parmi les Chevaux de Sang, le Pur-Sang Arabe serait plus tardif que le Pur-Sang Anglais (44, 46).

La part de l'effet additif des gènes est donc importante. Mais l'effet génétique doit être pondéré par l'effet du format maternel car à l'âge adulte l'effet génétique *sensu stricto* lié au père n'atteindrait encore que 70% de l'effet maternel (44). En effet, le poids à la naissance dépend étroitement du format de la mère (=effet maternel) comme le montre certaines expériences de croisement. Leurs auteurs estiment que l'effet maternel explique 12% de la variation totale du poids à la naissance (44). Enfin, les capacités de croissance de chevaux de races pures sont d'autant plus importantes que leur poids à l'âge adulte est élevé (44).

D'autre part, en ce qui concerne la répartition tissulaire (muscle, tissu adipeux...) on observe des différences entre les races de chevaux, même au sein d'un groupe assez homogène comme les chevaux de trait (45). Par exemple, si l'on compare les poulains et les pouliches à même poids de dépôt adipeux totaux dans le corps entier, ils ne présentent de différence significative dans la répartition de leurs différents dépôts qu'en fonction de la race (45).

## **b. Propres à l'environnement**

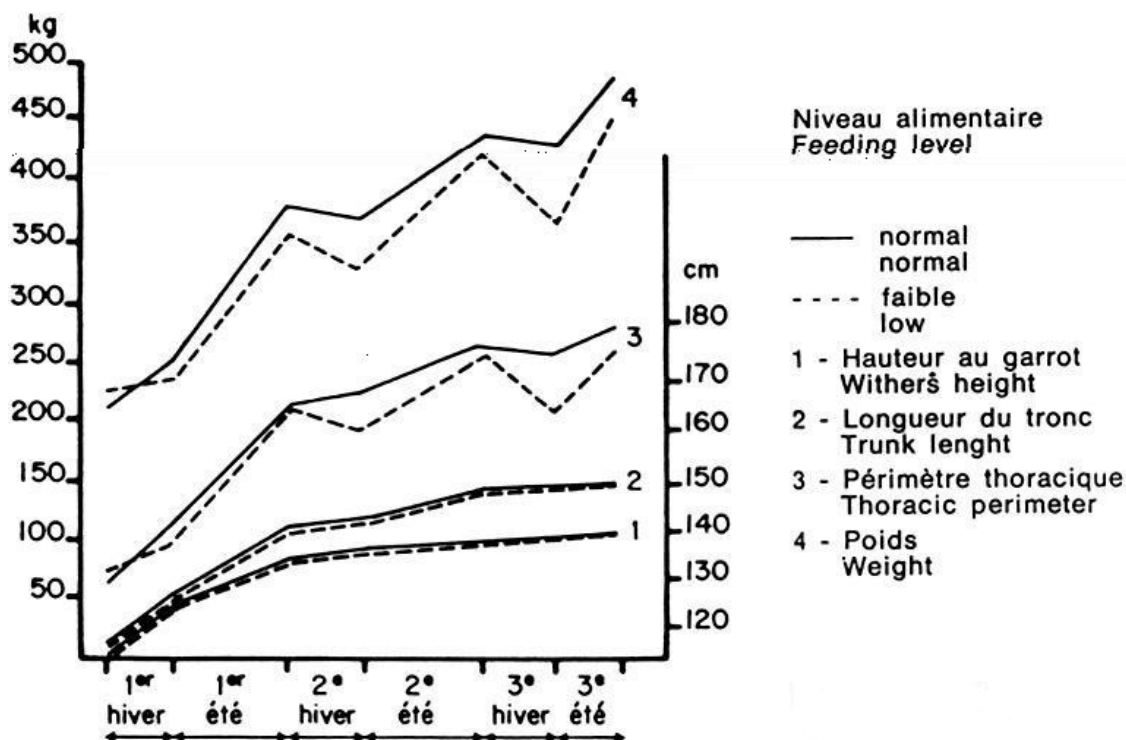
### ➤ L'alimentation

La croissance du poulain au cours de ces premiers mois de vie dépend de la production laitière de sa mère. Cette dernière est avant le potentiel de croissance du poulain le premier facteur limitant du gain de poids vif du jeune au cours des premiers mois (44). En ce qui concerne les poulains orphelins, ils ne semblent pas pénalisés par rapport aux autres poulains si l'alimentation artificielle est adéquate (31).

La croissance du poulain dépend de la quantité et de la qualité des apports alimentaires. Après une restriction modérée et temporaire, le cheval est capable de réaliser une croissance compensatrice. Mais cette compensation est d'autant plus limitée que la restriction alimentaire intervient tôt (avant l'âge de un an), qu'elle est sévère et répétée et que la période d'alimentation favorable est courte (44, 46, 47).

Le développement paraît moins sensible que la croissance à une restriction alimentaire ou à une suralimentation. Lorsque celles-ci interviennent tardivement, ce sont le périmètre thoracique et les mensurations en largeur qui sont le plus affectés : le poulain est alors à l'âge adulte haut sur ses membres, étroit et court. En revanche, si le poulain subit une restriction alimentaire quantitative et/ou qualitative au cours de sa première année, le format atteint à l'âge adulte est inférieur à la normale. La hauteur du garrot est particulièrement affectée (13, 44). Une restriction alimentaire ralentit donc aussi le processus de développement sans toutefois le bloquer définitivement (46). Il ne faut néanmoins pas non plus tomber dans le phénomène inverse car une suralimentation ou alimentation à volonté peut augmenter la marque de certains paramètres de la croissance et/ou du développement mais provoque également une augmentation de la fréquence d'apparition d'anomalies de conformation et de développement du système musculosquelettique (13).

Figure 19: Influence de la variation du niveau alimentaire sur l'évolution du poids et de quelques mensurations corporelles chez les chevaux des fjords d'après Martin-Rosset (44).



D'autre part, le taux de croissance et le développement squelettique peuvent être affecté par des modifications du ratio protéines:calories de la ration alimentaire. En effet, une augmentation de la quantité d'énergie et de protéines dans les aliments augmente le gain moyen quotidien et la croissance squelettique (73). La qualité du tissu osseux semble également très dépendante du niveau des apports alimentaires et de leur équilibre en matières azotées et en minéraux (46). Néanmoins, une augmentation du ratio protéines:calories de la ration n'est pas favorable à la qualité de l'os. Par exemple, un fort taux de croissance ou un faible niveau alimentaire en protéines induisent une diminution de l'épaisseur de la corticale des os longs, d'où de plus grandes fragilités et susceptibilités aux contraintes (72, 73). D'autre part, le gain de poids peut varier selon le niveau des apports alimentaires. Il sera d'autant plus important que le niveau azoté de la ration est élevé pour un même niveau d'apport énergétique ou que les besoins en acides aminés indispensables limitants (lysine, thréonine, méthionine) sont mieux couverts (44, 69). Cependant, un GMQ maximal n'est pas compatible avec une croissance osseuse optimale (73).

Il faut donc bien veiller à ce que la ration soit équilibrée entre les protéines et l'énergie, tout en utilisant des aliments de bonne qualité et en respectant les besoins de croissance de l'animal (73).

## ➤ Les conditions d'élevage

Le tissu osseux se développe très tôt chez le cheval. Les propriétés mécaniques finales de l'os canon sont pour une grande part atteintes vers l'âge de 5 mois. Les propriétés mécaniques dépendent des caractéristiques de l'os cortical : épaisseur, densité, microstructure, surface de section de l'os cortical. Ces caractéristiques varient d'une part avec le niveau de croissance pondérale, les apports alimentaires et le mode d'élevage correspondants et d'autre part avec l'exercice physique (âge, intensité, durée, répétition...) (47). Ces relations doivent être précisées pour compléter et optimiser les modèles de croissance établis entre les apports alimentaires pour un mode d'élevage et un type d'entraînement donné d'une part et l'évolution du poids vif et du format d'autre part au cours de la période d'élevage et d'entraînement (47).

Le confinement et l'obscurité ont des effets négatifs sur la croissance osseuse mais aucune étude ne permet de quantifier réellement l'incidence de ces facteurs. Il est donc préférable d'élever les poulains en plein air si possible, avec ou sans abri, ou en stabulation libre avec aire d'exercice (46). L'exercice physique modéré quant à lui induit la formation de l'os (ou ostéogénie) et accroît la résistance mécanique de l'os canon en induisant un épaissement de la corticale, tandis que la diminution ou l'absence d'activité physique se traduit par une ostéopénie. Ce processus est réversible et le dépôt osseux peut également être augmenté grâce à l'ajout de poids portés par le cheval (47, 48, 50). Il faut néanmoins prévoir un programme d'entraînement raisonné pour ne pas aboutir à des fractures de stress (47) ou à des lésions osseuses et cartilagineuses (1). Cependant, il est actuellement suggéré pour améliorer la qualité de l'os chez le jeune Pur-Sang Anglais d'inclure dans l'entraînement un petit nombre d'exercices à forte intensité sur de courtes distances (200 à 400m) après une période d'adaptation de 4 à 5 semaines à faible vitesse (47). Mais de plus amples recherches restent à effectuer pour le prouver de façon certaine chez le Pur-Sang Anglais et pour l'évaluer dans d'autres races de chevaux de sport (47).

Enfin, les conditions climatiques comme le froid ont également une influence. La comparaison de la croissance entre des chevaux gardés à l'intérieur et des chevaux maintenus à l'extérieur pendant la période automnale et hivernale montre que les chevaux gardés « au chaud » ont un gain de poids de 29% plus rapide par rapport aux chevaux « au froid ». Par contre, il n'y a pas de différence au niveau de la croissance squelettique. Ces différences sont attribuables à la consommation supérieure d'énergie lors de l'exposition au froid. L'énergie de la ration doit ainsi être augmentée de 1,3% par degré Celsius en dessous de 0°C pour des chevaux en croissance voir de 23 à 64% pour des températures inférieures à -10°C (12). D'autre part, il y a peu de différence de besoins entre -10 et -20°C et en dessous de -20°C, le vent et les précipitations n'ayant pas non plus une grande influence (11).

## ➤ Date de naissance, saison de poulinage

De nombreuses études semblent mettre en avant le fait que la date de naissance d'un poulain ait une influence sur sa croissance et son développement. La durée de gestation expliquerait 43% de la variation totale du poids à la naissance, celle-ci pouvant se raccourcir de 6 à 10 jours lorsque les mises bas ont lieu en automne plutôt qu'au printemps. Aussi, le poids des poulains de sang nés au printemps serait plus important que celui des poulains nés en automne (44). La majorité des études montrent également que plus le poulain naît tôt dans l'année, plus sa croissance et son développement au sevrage et pendant son année de yearling (poulain de plus de 1 an) sont importants (22). Mais tous ne sont pas d'accord (24) et obtiennent même des résultats inverses (27). C'est pourquoi Goater *et al.* (22) par leur étude ont cherché à réaliser une sorte de bilan, afin de conseiller au mieux par la suite les éleveurs. Leur étude montre qu'il y a effectivement une augmentation journalière des mensurations plus importante chez les poulains les plus âgés pendant les premiers mois de vie, ceci étant par contre inversé en ce qui concerne le GMQ. Cependant cette différence n'est plus aussi effective dès le mois de juillet de l'année de yearling (22). Hors les ventes de yearling s'effectuant pour les Pur-Sang

Anglais à la fin de l'été en France et pour les Trotteur et Ambleur Nord-Américain en automne au Canada, on comprend que cette dynamique présente peu d'intérêt en ce qui concerne la période de poulinage surtout au regard des difficultés que représente la saillie des juments en tout début d'année (22).

### ➤ **Age de la mère**

L'âge de la jument influence également les paramètres de croissance et de développement du poulain à la naissance. Les mères de moins de 7 ans mettent bas des produits plus légers, plus petits, avec une circonférence de canon plus faible que les mères plus âgées (27). Ceci semble le reflet d'une moindre capacité à nourrir suffisamment leur fœtus (27). Ainsi, ce ne serait que vers l'âge de 6-7 ans que les juments mettraient bas leur produit le plus lourd (44). La différence de poids à la naissance entre produits issus de juments primipares ou multipares est également à prendre en considération, la variation étant de l'ordre de 2 à 7kg (44).

Cette première partie nous a donc permis de mettre en évidence un certain nombre de caractères physiques qu'il est possible d'évaluer afin de suivre de façon optimale la croissance du poulain. De plus nous avons vu que la possession d'une balance n'était pas indispensable même si elle donne un point de référence supplémentaire. L'important comme nous le verrons encore par la suite est de combiner le suivi de plusieurs critères afin d'avoir une meilleure corrélation entre les données et la réalité. D'autre part, un nombre non négligeable de facteurs sont également à prendre en considération afin de favoriser une croissance optimale ou lorsqu'il s'agit de rechercher quels peuvent être les points limitant et/ou défavorisant la croissance et le développement.

## II. Les paramètres biochimiques du suivi de la croissance

Après avoir étudié les paramètres physiques de la croissance du poulain, nous allons nous intéresser à l'évolution des paramètres biochimiques en vue de mettre en évidence des marqueurs de cette croissance utilisables en pratique pour suivre son évolution. Les bons marqueurs de la formation et de la résorption osseuse doivent être spécifiques de ce tissu et se mesurer facilement dans le sang ou dans l'urine (56). Cependant il faut se souvenir qu'ils ne donnent pas d'information sur l'architecture ou la masse squelettique (56). D'autre part le métabolisme squelettique chez les jeunes chevaux est deux fois plus important que chez les adultes (10) d'où une tendance de ces paramètres à devoir diminuer avec l'âge du fait de la diminution du renouvellement osseux lors du vieillissement de l'individu (56). Ainsi la résorption osseuse peut être estimée par la mesure de la concentration sérique des enzymes dérivées des ostéoclastes ou des produits de la dégradation du collagène. La formation osseuse peut quant à elle être appréciée par la mesure de la concentration des protéines, des enzymes ou des précurseurs des peptides libérés par les ostéoblastes lors de la synthèse de collagène osseux (59). Enfin, les marqueurs doivent être sensibles, de mesure rapide et non invasifs (54).

Tableau 2: Les marqueurs les plus spécifiques des modifications osseuses chez le cheval d'après Lepage *et al.* (41).

| <b>Formation</b>                                                       | <b>Echantillon</b>  |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Isoenzyme osseuse spécifique de la phosphatase alcaline (b-ALP)        | Sanguin             |
| Ostéocalcine (OC)                                                      | Sanguin             |
| Propeptide carboxy-C-terminal du pro-collagène de type I (PICP)        | Sanguin             |
| <b>Résorption</b>                                                      |                     |
| Hydroxyproline                                                         | Urinaire et sanguin |
| Pyridinoline libre et totale (Pyr)                                     | Urinaire            |
| Deoxypyridinoline libre et totale (D-Pyr)                              | Urinaire et sanguin |
| Carboxyterminal cross-linked telopeptide du collagène de type I (ICTP) | Sanguin             |

Du fait de la grande variation des valeurs normales pour certains de ces paramètres, une mesure sur un seul échantillon est peu représentative. Il vaut mieux grouper des échantillons ou répéter la mesure pour se faire une meilleure idée (59). De plus la métabolisation de ces molécules influence également leur niveau sanguin et/ou urinaire. Il faut donc des protocoles stricts de prélèvement et de stockage pour que les mesures soient comparables, le mieux étant de faire une série de mesures sur chaque individu (56). Enfin, il faut aussi tenir compte de la saison, car certains marqueurs ont tendance à augmenter au printemps et ne pas oublier que l'exercice modifie également les concentrations des marqueurs (56).

Une des principales applications cliniques de ces marqueurs, est de mettre en évidence précocement des problèmes osseux lors de la croissance et de suivre par la suite l'évolution au cours de traitements (56). Chez l'homme par exemple, les modifications des marqueurs biochimiques spécifiques de l'os ont une réponse plus rapide aux changements que la densité osseuse. Ce sont les paramètres de la résorption qui sont le plus précoce avec 1 à 3 mois de délais après une modification tandis qu'il faut attendre 6 à 9 mois pour les marqueurs de la formation osseuse (9). Il faut donc être conscient que les changements sont relativement lents dans le temps et que le suivi ne doit donc pas se faire sur de trop courte période.

Enfin d'autres éléments seront aussi évoqués dans cet exposé afin de faciliter la compréhension des différents mécanismes relatifs à la croissance d'une manière générale et au renouvellement osseux en particulier.

## **A. Calcium et Phosphore**

### **a. Répartition corporelle**

Le calcium et le phosphore représentent plus de 70% du corps soit respectivement 37,3% et 17% des cendres du corps d'un cheval (10). Approximativement 80% du phosphore et plus de 99% du calcium sont dans les os et les dents sous forme d'hydroxyapatite ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), le reste étant distribué aux tissus extrasquelettiques (10, 14). Dans ces derniers 0,8% se retrouve dans le compartiment intracellulaire et 0,2% dans l'extracellulaire. Le compartiment extracellulaire bien que le plus petit est le plus important car c'est par lui que se font tous les échanges entre les différents tissus (14). Le calcium extracellulaire représente le calcium sérique total que l'on peut mesurer. Il est lui-même composé de deux types de calcium: une partie ionisée, liée en complexes anioniques qui est diffusible et une partie non-ionisée liée aux protéines et non-diffusible. Seul le calcium ionisé à une activité biologique connue, c'est lui qui est la forme active du calcium et c'est sa concentration qui met en route les mécanismes de régulation de la calcémie (14). De plus, le calcium ionisé représente en général 50% du calcium total, le calcium lié aux protéines 45% et le calcium sous forme de complexes anioniques 5% (14).

Le ratio calcium : phosphore du corps est voisin de 2:1. Il en est de même de l'os (63), avec comme valeur 17,5 à 19 mg de calcium et 8,6 à 9,9 mg de phosphore par gramme de tissus sans gras chez des poneys de 1 an (soit respectivement 17,5-19 g/kg et 8,6-9,9 g/kg de tissus sans gras) (10). Le sexe et l'exercice influencent peu cette composition corporelle (10). Par contre le contenu du corps en calcium augmente avec l'âge jusqu'à un degré considérable puis diminue. Le contenu en phosphore quant à lui augmente mais beaucoup plus faiblement, ce qui permet tout de même une augmentation de leur ratio (77).

Tableau 3: Contenu en calcium (en g/kg de tissus sans gras) de différents os chez le cheval en fonction de l'âge d'après Voges *et al.* (77)

| Age en mois | Nombres de chevaux | Processus rostral de l'os nasal | Côte   | Vertèbre caudale | Os canon |
|-------------|--------------------|---------------------------------|--------|------------------|----------|
| <6          | 6                  | 222,6                           | 216,07 | 195,59           | 251,23   |
|             |                    | ±12,5                           | ±16,3  | ±17,84           | ±6,81    |
| 6-12        | 5                  | 225,3                           | 221,16 | 204,31           | 249,55   |
|             |                    | ±9,00                           | ±15,35 | ±15,42           | ±11,32   |
| 13-24       | 7                  | 232,3                           | 235,2  | 227,39           | 263,18   |
|             |                    | ±9,00                           | ±8,66  | ±11,6            | ±9,58    |
| 25-60       | 11                 | 245,2                           | 233,8  | 232,62           | 273,76   |
|             |                    | ±12,7                           | ±14,11 | ±8,35            | ±12,74   |
| 61-120      | 10                 | 246,3                           | 245,75 | 241,56           | 282,2    |
|             |                    | ±11,6                           | ±12,84 | ±12,03           | ±15,97   |
| >120        | 10                 | 247                             | 251,13 | 246,18           | 282,9    |
|             |                    | ±13,9                           | ±12,97 | ±13,26           | ±14,00   |

Figure 20: Contenu en calcium de différents os chez le cheval en fonction de l'âge d'après Voges *et al.* (77).

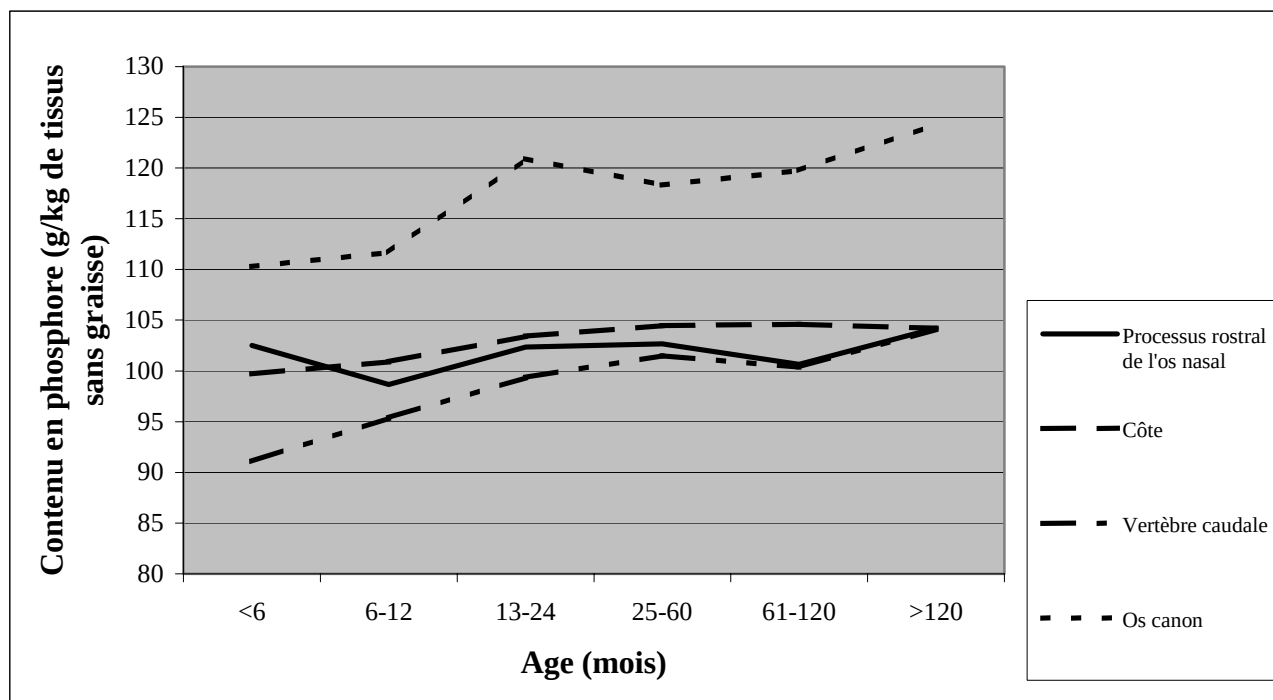
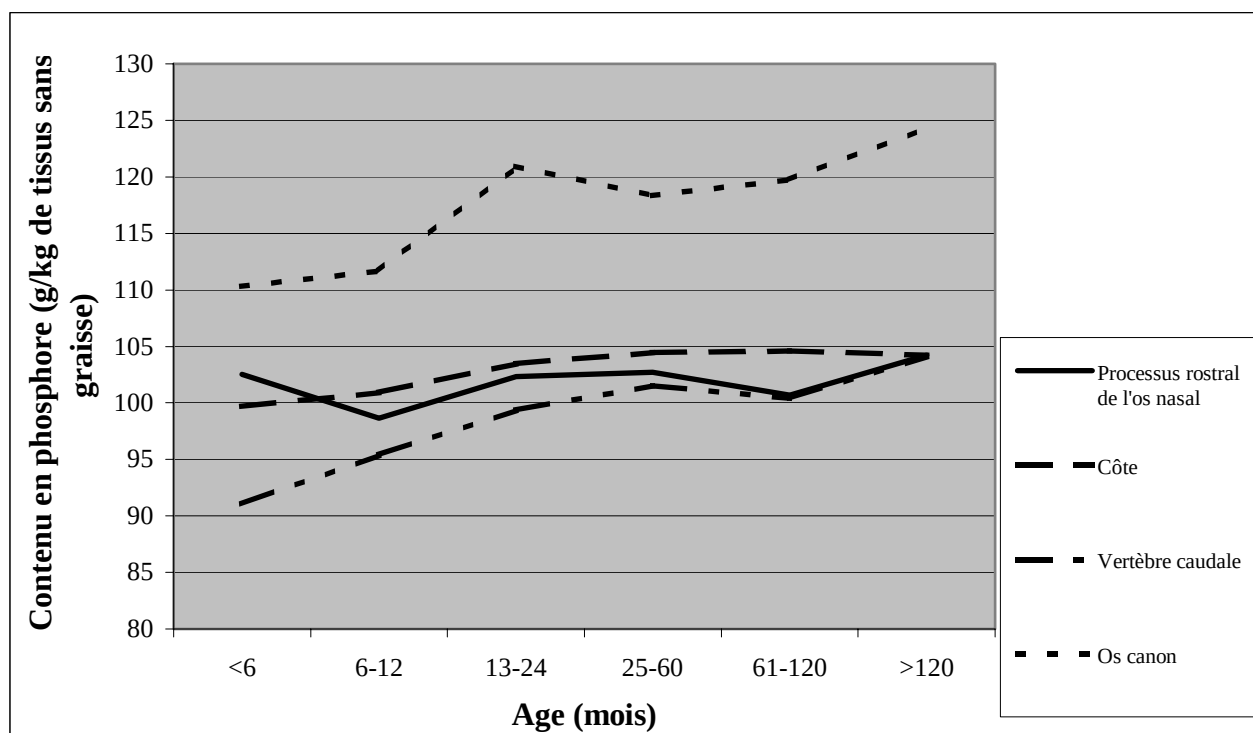




Tableau 4: contenu en phosphore (en g/kg de tissus sans gras) de différents os chez le cheval en fonction de l'âge d'après Voges *et al.* (77).

| Age en mois | Nombres de chevaux | Processus rostral de l'os nasal | Côte   | Vertèbre caudale | Os canon |
|-------------|--------------------|---------------------------------|--------|------------------|----------|
| <6          | 6                  | 102,52                          | 99,7   | 91,07            | 110,3    |
|             |                    | ±4,13                           | ±6,11  | ±4,28            | ±6,56    |
| 6-12        | 5                  | 98,66                           | 100,91 | 95,38            | 111,7    |
|             |                    | ±5,79                           | ±5,40  | ±1,4             | ±6,16    |
| 13-24       | 7                  | 102,35                          | 103,45 | 99,34            | 120,93   |
|             |                    | ±5,23                           | ±8,32  | ±4,22            | ±5,93    |
| 25-60       | 11                 | 102,69                          | 104,47 | 101,51           | 118,33   |
|             |                    | ±6,68                           | ±7,03  | ±7,64            | ±9,41    |
| 61-120      | 10                 | 100,66                          | 104,61 | 100,38           | 119,76   |
|             |                    | ±8,16                           | ±9,56  | ±8,04            | ±10,60   |
| >120        | 10                 | 104,24                          | 104,22 | 104,13           | 124,34   |
|             |                    | ±5,84                           | ±6,35  | ±6,4             | ±6,08    |

Figure 21: Contenu en phosphore de différents os chez le cheval en fonction de l'âge d'après Voges *et al.* (77).



Le calcium et le phosphore sont des macroéléments essentiels au cheval (10). Le calcium joue son rôle à deux niveaux : intra et extracellulaire. En ce qui concerne son activité intracellulaire, il est impliqué dans la conduction neuromusculaire et la contraction musculaire, la libération de certaines hormones par exocytose et l'activation de plusieurs enzymes. Tandis que la coagulation sanguine, le maintien de l'intégrité des membranes cellulaires, de leur perméabilité, ainsi que les mécanismes de sécrétion de certaines glandes font parti de son activité extracellulaire (6, 10, 14). Dans tous ces procédés, c'est le calcium ionisé qui intervient (10).

Le phosphore quant à lui a également un rôle très important au sein de l'organisme en dehors de la minéralisation osseuse car il intervient dans le métabolisme intermédiaire lors de phosphorylation, c'est un composant des molécules de l'information génétique (ADN, ARN) et enfin un composant enzymatique et protéique (phosphohistidine, phosphosérine) (10).

### **b. Normes sériques**

Les normes généralement reconnues pour la concentration en calcium total sérique sont de 11 à 13 mg/dl soit 2,75 à 3,25 mmol/L (5). Tandis que pour le phosphore inorganique elles sont de 2,2 à 5,3 mg/dl soit 0,7 à 1,7 mmol/L (5). A la faculté de Médecine Vétérinaire de Saint-Hyacinthe (Québec), les normes pour le calcium sérique total sont de 2,79 à 3,22 mmol/L et de 1,5 à 1,7 mmol/L pour le calcium ionisé (14). Les formules suivantes peuvent être utilisées pour les conversions : 1mmol/L = 4 mg/dl pour le calcium (14) et 1mmol/L = 3,1 mg/dl pour le phosphore. De plus, la concentration plasmatique en phosphore est plus importante chez les jeunes poneys que chez les adultes tandis que celle du calcium est similaire (65). Comparée à d'autres espèces animales, ces concentrations sont élevées pour le calcium et particulièrement faibles pour le phosphore (5) et sont sensiblement les mêmes chez les Pur-Sang Anglais, les Chevaux de selle et les Poneys (5).

La constance avec laquelle la concentration en calcium sérique est maintenue est remarquable (10). Des changements drastiques dans l'alimentation ou de l'état physiologique de l'animal (croissance, âge, gestation et lactation) n'ont pas d'effet sur la concentration sérique du calcium (5). Néanmoins de nombreux éléments sont susceptibles d'avoir une influence. Tout d'abord, la concentration en calcium total peut être modifiée par différents états physiologique du cheval, comme des changements dans le taux de protéines circulantes et surtout de l'albumine, du pH sanguin, par la présence d'anion ou d'endotoxines (14). De plus, le taux de protéines totales ou d'albumine, la quantité d'anion en circulation et le pH sanguin ont un effet sur la proportion du calcium sérique total qui se trouve sous forme ionisée (14). Le tableau suivant illustre quelques situations (14).

Tableau 5: Relations entre les différentes formes de calcium sérique chez le cheval lors de variations physiologiques d'après Doucet et Blais (14).

| Calcium (mmol/L)                   | CONDITIONS |                 |          |
|------------------------------------|------------|-----------------|----------|
|                                    | Normale    | Hypoalbuminémie | Alcalose |
| Total                              | 3,00       | 2,65            | 3,00     |
| Ionisé                             | 1,50       | 1,50            | 1,35     |
| Lié aux protéines                  | 1,35       | 1,00            | 1,50     |
| Sous forme de complexes anioniques | 0,15       | 0,15            | 0,15     |

Lors d'acidose, le calcium a tendance à s'ioniser plus facilement, mais il faut faire attention (14) lors de corrections de pH trop rapide. Le calcium sérique ionisé peut être mesuré directement par des électrodes spécifiques dans le sang, le sérum ou le plasma. Néanmoins, ceci n'est possible que si l'on fait très attention au prélèvement et au stockage des échantillons (en anaérobiose). Si les échantillons sont à 4°C les analyses peuvent être effectuées dans les 48 heures sans modification significative des valeurs. Pour le sérum on peut même aller jusqu'à 240 heures. Malheureusement étant donné le coût de l'analyseur, cette mesure ne peut encore être réalisée de routine (71). On ne peut donc s'abstenir de connaître et de tenir compte de tous les facteurs vus précédemment pour estimer au mieux le calcium ionisé, seul paramètre reflétant la concentration de calcium actif, à partir du calcium total (14).

Le taux sérique de calcium subit de nombreuses fluctuations au cours de la journée. Il présente deux nadir, un entre 14h00 et 16h00 et l'autre entre 24h00 et 02h00. Un pic est atteint à 07h00 et son taux est relativement constant entre 17h00 et 23h00. Une corrélation significative est observée entre le taux de calcium total et le niveau de protéines totales. La variation du taux de calcium semble secondaire à celui des protéines, essentiellement à l'albumine à laquelle il se lie principalement. Il n'y a pas de corrélation avec le taux d'ostéocalcine, ni d'effet individuel pour le taux de calcium mais par contre il y a une corrélation négative entre le calcium et le phosphate (34).

Le phosphore lui est beaucoup plus sujet aux variations. Sa concentration est directement en relation avec l'alimentation (10) et il y a une corrélation négative entre l'âge et la concentration en phosphore (5). De plus, il n'est pas aussi strictement régulé que le calcium (10).

### **c. Mécanismes de régulation de la calcémie et de la phosphatémie**

Cinq compartiments corporels ainsi que trois hormones jouent un rôle important dans la régulation de la calcémie et de la phosphatémie, le rein étant l'organe central de l'homéostasie calcique du cheval (14):

- |                                                 |                                          |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
| - Les fluides extracellulaires                  | - La parathormone (PTH)                  |
| - Le compartiment intracellulaire               | - La calcitonine (CT)                    |
| - Le tissu osseux et les fluides s'y rapportant | - La 1-25 dihydroxycholecalciférol (DCC) |
| - La lumière intestinale                        |                                          |
| - Les fluides des tubules rénaux                |                                          |

La parathormone est rapidement libérée dans la circulation sanguine lors de stimulation de la glande parathyroïde par une baisse de la concentration de calcium sérique. Elle agit alors directement sur le rein en augmentant la réabsorption du calcium et l'excrétion du phosphore par les tubules rénaux et en inhibant la réabsorption de ce dernier par les tubules proximaux. La parathormone stimule également l'activité rénale de la 25-dihydroxy-1-hydroxylase à convertir la 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> (25-OH D<sub>3</sub>) en son principal métabolite actif, la 1-25 dihydroxycholécalférol. La DCC agit alors directement au niveau de la muqueuse intestinale où elle augmente l'absorption du calcium et du phosphore (10, 14). En ce qui concerne les os, la DCC et la PTH en conjugaison augmentent la résorption osseuse par les ostéoclastes permettant ainsi la sortie de calcium et de phosphore osseux vers le milieu extracellulaire (10, 14).

Une faible augmentation du calcium sérique stimule la libération de calcitonine depuis les cellules C de la glande thyroïde (14). Son action est alors directe sur les os où elle diminue la résorption osseuse et favorise à la fois la minéralisation osseuse et l'excrétion rénale du calcium et du phosphore. Il en résulte alors une diminution de ces deux concentrations plasmatiques (10, 14). La diminution de phosphore sérique quant à elle provoque une augmentation de la production de DCC rénale ce qui à comme conséquence d'augmenter l'absorption intestinale de calcium et de phosphore. En même

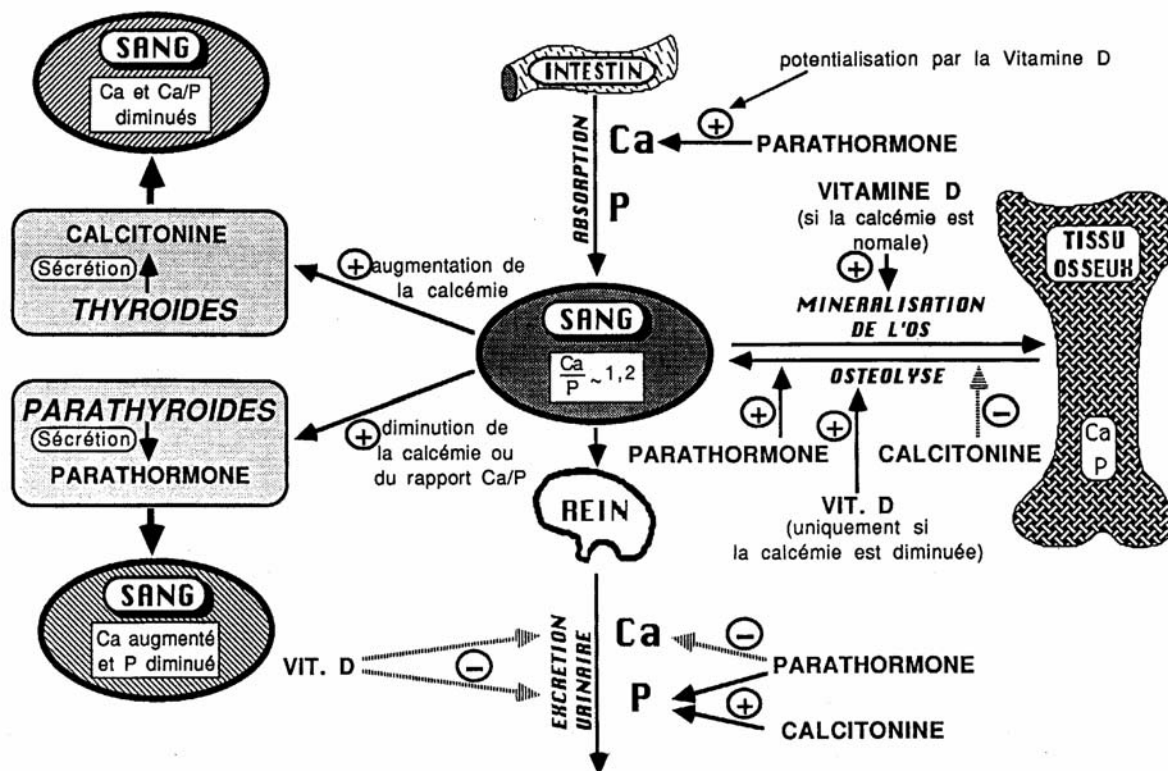
temps, la sécrétion de parathormone est inhibée induisant une augmentation de l'excrétion rénale de calcium et une conservation du phosphore (10).

La concentration sérique en calcidiol (25-OH D<sub>3</sub>) est de l'ordre de 10 nmol/L chez le cheval. Celle du calcitriol (1-25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) est de 55 ± 24 pmol/L (5). Ces deux métabolites ne semblent pas être indispensables au maintien des concentrations sériques en calcium et phosphore (5).

Tableau 6: Principales actions des hormones de l'homéostasie du calcium et du phosphore d'après Doucet et Blais (14) et Cruz-Chan (10).

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Parathormone (PTH)</u></b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Os                                                            | -Stimulée par l'hypocalcémie                                                                                                                                                                                                                                        |
| Rein                                                          | -Libération du calcium et du phosphore dans le liquide extracellulaire<br>-Augmentation de la réabsorption du calcium<br>-Augmentation de l'excrétion du phosphore et du bicarbonate<br>-Diminution de la réabsorption du phosphore<br>-Activation de la vitamine D |
| Intestin                                                      | -Augmentation de l'absorption du calcium indirectement par activation de la vitamine D                                                                                                                                                                              |
| <b>Effet net</b>                                              | <b>-Augmentation du calcium et diminution du phosphore sérique</b>                                                                                                                                                                                                  |
| <b><u>Calcitonine (CT)</u></b>                                |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Os                                                            | -Stimulée par l'hypercalcémie<br>-Inhibition de la résorption, par inhibition de la PTH<br>-Stimulation de sa formation à partir de la source extracellulaire de calcium                                                                                            |
| Rein                                                          | -Stimulation du passage du calcium et du phosphore dans le pool osseux                                                                                                                                                                                              |
| Intestin                                                      | -Stimulation de l'excrétion de phosphore et de calcium                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Effet net</b>                                              | <b>-Diminution du calcium et du phosphore sérique</b>                                                                                                                                                                                                               |
| <b><u>Vitamine D (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)</u></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Os                                                            | -Stimulée par l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie<br>-Potentialisation de la réponse à la PTH                                                                                                                                                                      |
| Rein                                                          | -Site de sa synthèse lors de stimulation par la PTH                                                                                                                                                                                                                 |
| Intestin                                                      | -Augmentation de l'absorption du calcium et du phosphore                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Effet net</b>                                              | <b>-Augmentation du calcium et du phosphore sérique</b>                                                                                                                                                                                                             |

Figure 22: Principaux mécanismes de régulation de la calcémie et de la phosphatémie d'après Fontaine (17).



La partie la plus active du compartiment osseux semble se situer à sa surface. En effet, un compartiment dit d'os fluide semble être le seul à pouvoir permettre des échanges rapides avec le sang. Il est important et sous la dépendance de la PTH, de la calcitonine et de la vitamine D (14).

#### d. Utilisation digestive

L'absorption du calcium et du phosphore s'effectue selon deux mécanismes : un dit saturable ou actif qui permet un transport contre un gradient de concentration et le second dit passif, non saturable qui est en fait une simple diffusion. Une protéine se liant au calcium a pu être isolé de l'intestin du cheval et n'est synthétisée qu'en présence de vitamine D. L'activité de cette protéine dans la muqueuse duodénale est inversement proportionnelle à l'ingestion de calcium (10). Les sites majeurs d'absorption du calcium sont l'estomac et l'intestin grêle. Beaucoup de calcium est sécrété au niveau du caecum, du colon dorsal et du petit colon, tandis que le colon ventral en réabsorbe une partie (10, 14). Les sites majeurs pour le phosphore sont le gros colon dorsal et le petit colon. Un flux s'effectue entre le caecum et le gros colon (10).

Le taux d'absorption du calcium est de 50 à 67% et moins de 50% pour le phosphore pour les chevaux ayant un régime équilibré. Il ne semble pas y avoir de différence liée à l'âge, ni entre les chevaux et les poneys. Ce taux augmente lors de régimes plus pauvres en calcium et inversement pour les régimes plus riches. L'absorption du calcium peut être augmentée par la présence d'acide lactique et diminuée par l'utilisation prolongée des glucocorticoïdes chez le poulain en croissance, par la présence d'une concentration trop élevée en aluminium (tout comme celle du phosphore dans ce dernier cas). L'exercice ne semble pas avoir d'effet, mais une immobilisation prolongée diminue l'absorption du calcium (10). L'absorption du phosphore n'est pas affectée par la quantité de calcium du régime alimentaire si celle du phosphore est adéquate. Une augmentation de la quantité de phosphore déprime

par contre très fortement l'absorption de calcium mais n'affecte pas le phosphore. Des régimes avec de faibles ou de fortes concentrations en magnésium n'influencent pas l'absorption du phosphore mais augmentent celle du calcium pour des raisons inconnues (10). De plus, les poneys augmentent leur absorption en calcium et phosphore lors de complémentation alimentaire en vitamine D ou parentérale (10). Chez les poulains, on remarque que la présence de lactose dans l'alimentation facilite l'absorption du calcium et du phosphore (10).

Le calcium et le phosphore peuvent être complexé dans l'alimentation par les phytates, l'acide oxalique, les oxalates. Le phosphore sous forme de phytates peut être hydrolysé grâce à des micro-organismes du colon descendant (10, 65). Néanmoins, le phosphore sous forme de phytate ou de phosphore inorganique semble freiner l'absorption du calcium d'une ration pourtant équilibré, mais sans modifier les concentrations plasmatiques (67). Les oxalates peuvent également être hydrolysés dans le gros intestin mais le site d'absorption étant crânial, cela ne présente que peu d'intérêt (10). De plus, en présence d'un fort niveau d'oxalate pour un niveau normal de calcium et phosphore, il y aura une diminution significative de l'absorption, de la solubilité et de l'ultrafiltrabilité du calcium (10). Ces deux dernières, tendent à augmenter pour le calcium lorsque le pH diminue dans le tractus digestif tandis que pour le phosphore, elles semblent plus importantes lorsque le pH est neutre ou alcalin (10, 65).

### **e. Excrétion**

L'excrétion fécale de calcium est très peu affectée par le régime alimentaire, l'âge, le sexe, l'exercice, la présence d'acide oxalique ou l'utilisation prolongée des corticoïdes. Elle demeure relativement constante, même si le bilan calcique est négatif. L'excrétion fécale du phosphore ne semble pas augmenter lors de régimes riches en phosphore (10). L'excrétion fécale endogène est par contre le moyen principal d'excrétion du phosphore (65).

Le rein, organe d'excrétion du calcium et du phosphore a la possibilité de s'adapter étroitement au besoin de l'animal. En effet, si la concentration de calcium dans l'alimentation varie de 1,5 à 15 g/kg avec une concentration adéquate en phosphore, on observe alors une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium et une diminution de celle du phosphore (10). En fonction des conditions, l'excrétion urinaire du calcium et du phosphore peut aller de moins de 5% à près de 60% de l'excrétion totale (urine + fécès), d'où l'importance du rein dans le maintien de l'homéostasie de ces deux éléments (10). Pour le phosphore, il s'agit du principal mécanisme de régulation de sa concentration plasmatique (65). Il est également à noter que l'excrétion urinaire du calcium diminue de l'ordre de 50 à 75% chez les chevaux à l'exercice par rapport aux chevaux au repos (68). L'excrétion rénale du calcium est sous la dépendance de la parathormone et de la calcitonine qui agissent uniquement au niveau des tubules distaux seul site d'excrétion du calcium urinaire (14). Des poneys nourris avec des régimes riches en calcium (ratio 6:1 Ca/P) excrètent un large volume d'urine, indiquant une forte activité rénale afin d'éliminer au mieux le calcium excédentaire. Les régimes riches en phosphore quant à eux aboutissent à une diminution d'excrétion urinaire du calcium (66) et à une augmentation de celle du phosphore (65). La diminution d'excrétion du calcium est probablement le fait d'une diminution de son absorption intestinale, tandis que celle du phosphore est directement corrélée à son absorption (10) car même s'il n'y a pas d'augmentation dans l'efficacité de l'absorption du phosphore qui reste inférieure à 50%, il y a tout de même une augmentation de la quantité de phosphore absorbé par l'intestin (65).

La concentration sérique en calcium n'est pas influencée par la quantité contenue dans l'alimentation (64), la concentration en vitamine D, ou les conditions d'élevage (exercice ou ensoleillement) (5). La privation de vitamine D alimentaire et/ou d'ensoleillement n'induit pas des concentrations anormalement basses en calcium et phosphore sérique (5). Par contre, la concentration plasmatique en

calcium diminue (66) et celle du phosphore augmente lors de forte quantité de phosphore dans l'alimentation, mais il n'y a pas de modification lors de concentrations normales à intermédiaires en phosphore (65). Une augmentation de la rétention de phosphore est observée lors de régimes riches en phosphore (66) la quantité de calcium dans le régime alimentaire n'ayant par contre aucune influence sur ce processus (65). Enfin, le renouvellement du calcium osseux est augmenté lors de régimes riches en phosphore (66). Lors de régimes pauvres en calcium, le taux d'absorption intestinale, normalement autour de 50% et la libération de calcium osseux augmentent tandis que l'excrétion rénale diminue. Une réponse opposée se produit lors de régimes riches (64). En revanche la dépôt de calcium est insensible aux modifications de régimes alimentaires, de même que l'excrétion fécale endogène de calcium (64). Par contre un déficit alimentaire en calcium inhibe la croissance en longueur des os et diminue son contenu minéral (73).

## **f. Exportations**

La gestation et la lactation sont quant à elles un grand déficit pour l'homéostasie du calcium et du phosphore. La période la plus importante de rétention de ces molécules chez le fœtus est le dixième mois de gestation au cours duquel la rétention nette de calcium est de 12 g et de 6 g de phosphore par jour soit le double de ce qu'elle était depuis le huitième mois. Lors de la lactation, la jument secrète 18 g de calcium et 6 g de phosphore par jour dans le lait pendant le premier mois et ce niveau diminue à 4,5 g de calcium et 1,5 g de phosphore au cours du sixième mois. Si le régime alimentaire est adéquat, il n'y a normalement pas de prélèvements sur les réserves de la mère. Néanmoins, la quantité de phosphore sécrétée dans le lait est insuffisante pour le poulain tout au long de la lactation. Elle l'est également pour le calcium à deux mois de lactation (10).

Le dépôt net de calcium squelettique semble plus important chez les poulains et les jeunes poneys. Elle augmente avec un régime plus riche en calcium, il peut alors y avoir rétention de 50% du calcium absorbé. Mais cela dépend également des os que l'on prend en compte car certaines mesures ont mis en évidence une diminution de l'épaisseur du cortex des os longs lors d'alimentation avec ces mêmes régimes par rapport à un régime basal en calcium (10). Par contre, l'exercice ne stimule pas la dépôt net de calcium même s'il augmente la vitesse du renouvellement osseux (68). Les régulations sont donc très complexes et non encore entièrement élucidées (10). En revanche, il est prouvé que les régimes riches en phosphore sont néfastes à la minéralisation du squelette, car cela accélère le renouvellement du calcium osseux. Bien qu'il y ait une augmentation du dépôt de calcium pouvant aller jusqu'à 40%, il y a également une augmentation de la résorption qui peut atteindre près de 80%. Dans ces conditions les examens histologiques semblent suggérer une hypersécrétion de parathormone (10) risquant de provoquer un hyperparathyroïdisme nutritionnel secondaire.

On ne peut totalement négliger l'augmentation des pertes de calcium et de phosphore sous forme de sueur. Celles-ci peuvent conduire chez un adulte à une perte de 0,05 à 0,1g de calcium et 0,007 à 0,01g de phosphore par 100 kg de poids vif pour une heure de travail. Les crins quant à eux ne semblent pas un facteur important de perte (1,4 mg de calcium et 0,37 mg de phosphore par gramme de crins) (10).

Le ratio Ca : P recommandé dans l'alimentation est de 1:1, mais la quantité absolue ingérée est plus importante que le ratio en lui-même en tenant compte tout de même de la qualité des matières premières (67). Des déséquilibres entre le calcium et le phosphore peuvent conduire à des problèmes osseux. Les jeunes poulains ont besoin d'une quantité plus élevée de calcium et de phosphore que les adultes. La gestation et la lactation sont également deux états physiologiques plus demandeurs. Lors de travail intensif, le remaniement osseux provoque également une forte demande en ces deux minéraux (10). Le ratio de calcium-phosphore contenu dans le foin est de 5 à 10:1 ce qui reflète un taux très élevé en calcium et faible en phosphore. Néanmoins, ce type de déséquilibre n'affecte pas la taille, le

gain moyen quotidien ni la reproduction (30). Il affecte par contre la croissance de l'os en lui-même, et plus particulièrement la médula qui est plus large, le cortex étant quant à lui plus fin et sa minéralisation plus faible (30). Il faut donc faire attention au reste de la ration pour contrebalancer ce déséquilibre sans toutefois tomber dans l'excès inverse car les régimes alimentaires excédentaires en phosphore semblent augmenter l'incidence de la dyschondroplasie osseuse chez les poulains au repos sans signes cliniques d'hyperparathyroïdisme secondaire. Le calcium excédentaire ne produit pas cet effet par contre un excès d'énergie en est également responsable. Les poneys ne semblent pas susceptibles à cet effet d'excès énergétique alimentaire (63). Les recommandations du National Research Council (NRC) (1989) cité par Savage *et al.* concernant les apports en calcium et en phosphore quotidien pour les chevaux en croissance aboutissent aux deux équations suivantes (63):

$$\begin{aligned}\text{Ca (g/j)} &= 0,04 \text{ PV} + 32 \text{ GMQ} \\ \text{P (g/j)} &= 0,022 \text{ PV} + 17,8 \text{ GMQ}\end{aligned}$$

dans lesquelles PV = Poids Vif en kg et GMQ = Gain Moyen Quotidien en kg/j

D'autres types de mesures ont également été utilisées pour suivre le statut phosphocalcique du poulain. La concentration de calcium urinaire (corrigé pour la créatinine) pour un animal à jeun est une mesure indirecte de la résorption osseuse étant donnée l'annulation de la contribution gastro-intestinale en ce qui concerne l'absorption du calcium. C'est une mesure très peu sensible, qui n'a comme intérêt que la détection de large augmentation de résorption, les hormones de régulation de la calcémie comme la parathormone modifiant les taux de réabsorption en agissant sur le rein (59). L'utilisation du ratio de la clairance ou le ratio des solutés totaux urinaires pourraient donner plus d'informations, mais les échantillons urinaires sont très difficiles à obtenir de façon standard et de plus, les concentrations urinaires en phosphore et en calcium sont dépendantes de l'alimentation, de la quantité d'eau ingérée et de la quantité d'urine rejetée (10). Des radiographies de routine pourraient également permettre un bon suivi mais il faut une perte de plus de 30% des minéraux squelettiques pour voir un changement. Les signes cliniques d'hyperparathyroïdisme précèdent de 14 semaines les signes radiographiques (10). L'utilisation de scanner photométrique ou de l'échographie semblent apporter des renseignements intéressants. En revanche, la biopsie osseuse est trop invasive pour pouvoir être envisagée dans cette espèce (10). Enfin les crins ne semblent guère pouvoir être un bon indicateur du statut phospho-calcique, car les quantités qu'ils renferment sont faibles et fortement influencées par l'âge, la couleur, le type de crins (10) et la saison (78), ce qui en limite l'intérêt.

En conclusion, les concentrations sériques et plasmatiques de phosphore et de calcium, ne sont pas de bons marqueurs de la croissance osseuse du fait de l'homéostasie stricte qui régule la concentration de ces deux paramètres. Seuls de faibles changements peuvent apparaître lors de modifications du régime alimentaire en calcium tandis que pour le phosphore, la régulation étant moins stricte, les concentrations sérique et plasmatique reflètent plus les modifications du régime alimentaire. L'estimation qui semble donc la plus précise pour mesurer le statut de ces deux minéraux reste la quantification des quantités ingérées (10).



## **B. Calcitonine**

La calcitonine (CT) est une hormone de faible poids moléculaire produite par les cellules C de la thyroïde. C'est une hormone dite d'urgence et elle a une demi-vie très courte de l'ordre de 5 à 10 minutes (58). Elle a pour rôle de protéger l'organisme de toute hypercalcémie, particulièrement postprandiale ainsi que de toute perte excessive de calcium durant la gestation. Stockée dans des granules des sécrétions cytoplasmiques des cellules C, sa libération est régulée par différentes molécules : Lors de normocalcémie, sa sécrétion est continue tandis que lors d'élévation de la concentration de calcium ionisé dans le plasma ou les fluides extracellulaires, la fréquence de sa mise en circulation est augmentée. De plus, certaines hormones gastro-intestinales, comme la gastrine, la pancréozymin ou le glucagon, agissent comme des secrétagogues de la calcitonine afin d'éviter tous pics de concentrations lors de repas riches en calcium. Lors d'hypercalcémie prolongée on assiste à une hyperplasie des cellules C (60). L'action de la CT s'exerce à la fois sur le calcium et sur le phosphore, ce qui est d'autant plus marqué chez le jeune et l'animal plus âgé étant donné le renouvellement osseux plus intense. Les premières cellules cibles sont l'os et les reins puis les intestins. Bien que son action soit antagoniste de celle de la parathormone, il existe une synergie en ce qui concerne la diminution de la résorption tubulaire du phosphore par les reins (60). Les effets hypocalcémisants de la calcitonine sont principalement dus à la diminution de la sortie du calcium du squelette osseux du fait d'une diminution de la résorption osseuse engendrée par la parathormone. En effet la calcitonine agit directement sur les ostéoclastes, produisant des altérations chez ces derniers qui se retirent de la surface de résorption, leur bordure en brosse s'atrophie de même que la zone de transition. De plus, le rythme de fabrication des ostéoclastes diminue ce qui produit une diminution de leur nombre. Cependant, même si le blocage est total, il est transitoire car un mécanisme d'échappement se met en place (60). L'effet hypophosphatémiant quant à lui de la calcitonine est du à une action directe qui augmente l'entrée du phosphore dans les tissus mous et osseux (60) et par une action combinée de la calcitonine et de la parathormone qui diminuent toutes les deux la réabsorption du phosphore via les tubules rénaux (60). De plus la calcitonine induit une diurèse du sodium, du chlore et du calcium (60). Enfin son action n'est pas sous la dépendance de la vitamine D (60). La meilleure mesure de la calcitonine se fait par radioimmunologie (60), mais dans certaines études elle est presque indétectable (20pg/mL) (8).

L'utilisation de la calcitonine comme paramètre de suivi de la croissance osseuse présente peu d'intérêt en médecine vétérinaire (60). Son mode d'action, sa demi-vie très courte et l'absence de réelle modification de concentration lors de fracture par exemple font partie des principaux facteurs limitant les possibilités d'applications pratiques (8).

## **C. Parathormone**

La parathormone, hormone hypercalcémisante, semble être le facteur de régulation le plus important concernant le maintien de la calcémie sanguine car elle la régule de minute en minute (60, 61). Comme il a déjà été mentionné précédemment, la parathormone est rapidement libérée dans la circulation sanguine lors de stimulation de la glande parathyroïde par une baisse de la concentration de calcium sérique. Elle agit alors directement sur le rein en augmentant la réabsorption du calcium et l'excrétion du phosphore par les tubules rénaux et en inhibant la réabsorption de ce dernier par les tubules proximaux. La parathormone stimule également l'activité rénale de la 25-dihydroxy-1-hydroxylase à convertir la 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> (25-OH D<sub>3</sub>) en son principal métabolite actif, la 1-25 dihydroxycholécalférol. La DCC agit alors directement au niveau de la muqueuse intestinale où elle augmente l'absorption du calcium et du phosphore (10). En ce qui concerne les os, la DCC et la PTH en conjugaison augmentent la résorption des ostéoclastes permettant ainsi la sortie de calcium et de phosphore osseux vers le milieu extracellulaire (10). La diminution du phosphore sérique quant à elle provoque une augmentation de la production de DCC rénale ce qui a comme conséquence

d'augmenter l'absorption intestinale de calcium et de phosphore. En même temps, la sécrétion de parathormone est inhibée induisant une augmentation de l'excrétion rénale de calcium et une conservation du phosphore (10).

La concentration sérique en PTH est faible chez le cheval par rapport à d'autres espèces, mais elle y joue un rôle plus important dans la régulation des concentrations en phosphore et en calcium (5). Il y a une corrélation négative entre la concentration sérique de PTH et celle de calcium ionisé (5). Les cellules sécrétrices de parathormone ont un faible stock d'hormone, mais sont capables de réagir très rapidement à de faibles variations de concentration en calcium par modification rapide de la sécrétion et par modification un peu plus lente de la synthèse (61).

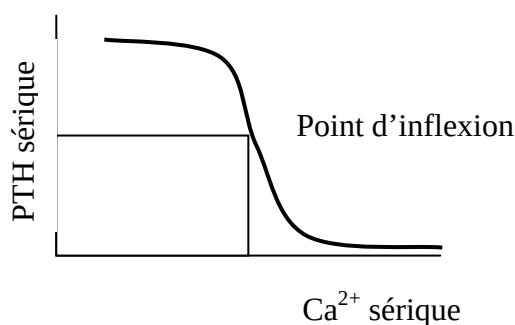
Les effets principaux de la parathormone sont (61) :

- une augmentation de la concentration de calcium
- une diminution de la concentration de phosphore
- une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate par diminution de la réabsorption tubulaire rénale
- une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium
- une augmentation du taux de remodelage squelettique et du taux net de résorption
- une augmentation de l'ostéolyse et du nombre d'ostéoclastes sur la surface osseuse
- une augmentation de l'excrétion urinaire des métabolites du collagène de type I (hydroxyproline, télopeptides du collagène)
- une augmentation de la formation du principal métabolite actif de la vitamine D par le rein
- une augmentation indirecte de l'absorption intestinale de calcium

Une action importante de la parathormone est de mobiliser le calcium squelettique pour lui permettre de retourner dans le sang (61). La réponse osseuse à la parathormone est biphasique : l'effet immédiat consiste en une augmentation de l'activité des cellules osseuses existantes, tandis que l'effet à long terme permet de potentialiser le degré de réponse. L'action de la PTH peut même se poursuivre en l'absence de l'hormone (61). Seule la concentration de calcium ionisée exerce un contrôle sur la sécrétion de parathormone (61) le magnésium ayant également un effet similaire mais très faible par rapport au calcium (61).

La relation entre la concentration de parathormone et celle du calcium ionisé peut être représentée par une courbe sigmoïde inversée. Sur cette courbe le point d'inflexion correspond à la concentration de calcium ionisé pour laquelle la concentration de parathormone est la moitié de la concentration maximale. Du fait de cette relation, la parathormone est capable de rapidement s'adapter aux faibles diminutions du calcium sérique. Normalement, la concentration de calcium est inférieure à celle du point d'inflexion (61).

Figure 23: Relation entre les concentrations de parathormone et de calcium sérique d'après Rosol et Capen (61).



De plus, il y a toujours une concentration minimum de base de parathormone quelque soit la concentration sérique de calcium (61). La concentration en phosphore n'a pas d'influence directe sur la synthèse et la sécrétion de parathormone, mais il y a tout de même un effet indirect car une augmentation du taux sanguin de phosphore diminue la concentration en calcium (61).

En ce qui concerne l'évaluation de son taux sérique, une mesure de PTH ne doit jamais être considérée toute seule. Elle doit être mise en relation avec la valeur de calcium ionisé. Deux types de méthodes immunoradiométriques peuvent être utilisés pour mesurer la PTH chez le cheval: Une utilisée chez l'homme et mesurant la PTH intacte et l'autre utilisée chez le rat et détectant le radical aminoterminal de la PTH. Les résultats sont comparables, avec comme valeur moyenne  $31,3 \pm 4,1$  pg/mL pour le premier (valeurs comprises entre 7,4 et 82,7 pg/mL) et  $44,1 \pm 5,3$  pg/mL pour le second (valeurs comprises entre 10,2 et 96,5 pg/mL). Le calcium ionisé était alors de  $1,51 \pm 0,02$  mmol/L (15). Le test relatif au rat est néanmoins plus précis et plus spécifique que le test mesurant la PTH intacte (15) et de plus pour une valeur de calcium ionisée dans les normes la PTH doit être comprise entre 10 et 125 pg/mL (15). La troisième génération de ce test vient d'être validé en vue de son utilisation chez le cheval (16).

L'intérêt principal de la mesure du taux de parathormone circulant dans le sang est de rendre plus précis le diagnostic de certains désordres du métabolisme minéral. Les concentrations sériques de calcium et/ou de phosphore sont le plus souvent également modifiées et les répercussions sur le squelette osseux peuvent s'avérer sévères à dramatiques. Dans le cas de l'hyperparathyroïdisme primaire par exemple, la combinaison des mesures de concentrations de calcium ionisé sérique et de PTH intacte permet de préciser le diagnostic (52, 62). On a dans ce cas une valeur de PTH dans les normes hautes ou plus élevée, une hypercalcémie et une concentration en phosphore basse (4mg/dL voir moins) ou dans les normes basses. Dans la plupart des cas la maladie est provoquée par un adénome qui sécrète de la PTH en excès induisant ainsi une augmentation de la résorption osseuse et la mise en place d'un tissu fibreux immature (62). L'exactitude du diagnostic et sa précocité permettra alors de réaliser au plus tôt l'exérèse de l'adénome. Du fait de la demi-vie courte de la PTH (10 minutes), une fois l'adénome retiré la valeur de la calcémie redeviendra normale dans les 12 à 24 heures et les signes cliniques évolueront par la suite favorablement (62). La mesure de la PTH peut également présenter un intérêt lors d'hyperparathyroïdisme secondaire à des problèmes nutritionnels, à une insuffisance rénale ou à une intoxication à la vitamine D, ou lors de pseudohyperparathyroïdisme (15).

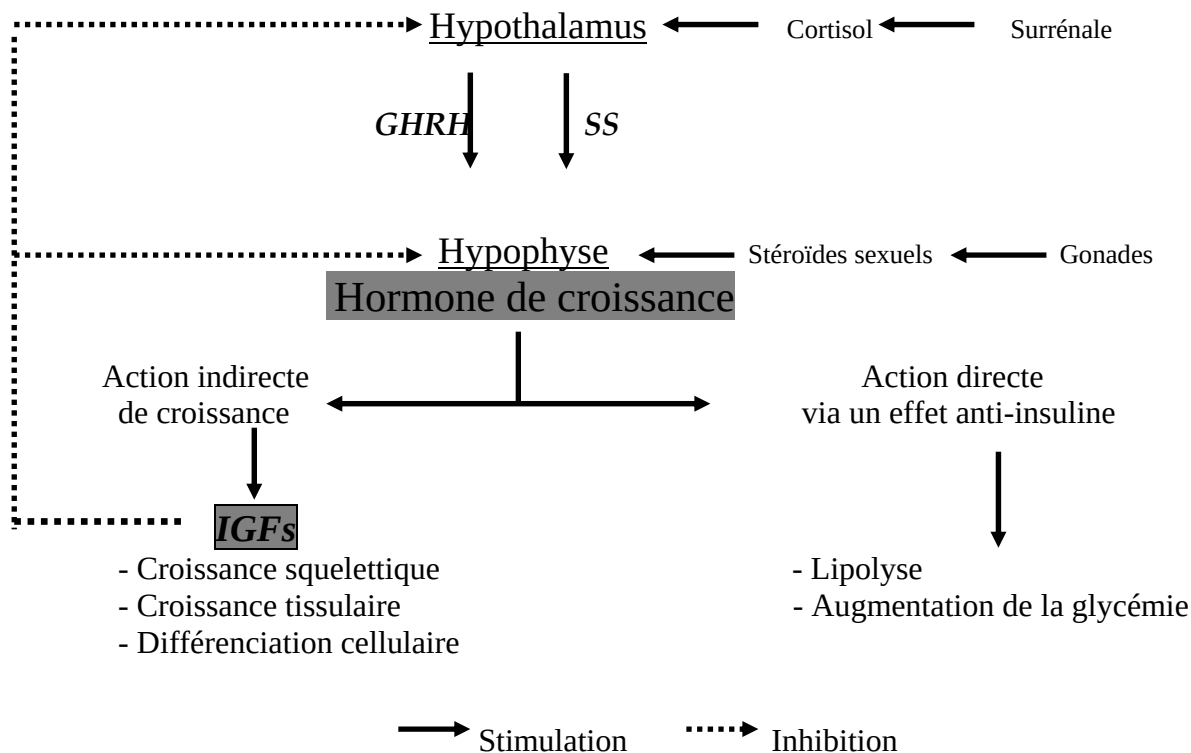
La mesure de la parathormone est donc très utile dans l'approche de certaines maladies entraînant des anomalies de la régulation phospho-calcique et dont les répercussions sur les os sont très importantes. Néanmoins son évaluation n'apporte aucune information dans le suivi de la croissance du poulain et c'est pourquoi elle n'est pas utilisée dans ce domaine.

## **D. Hormone de croissance**

L'hormone de croissance (GH), chaîne simple de polypeptides (70), est produite dans le lobe antérieur de l'hypophyse (49). Un grand nombre de facteurs interviennent dans sa libération, la maturation du système neuroendocrine de contrôle de sécrétion de la GH étant plus précoce chez le cheval que dans d'autres espèces (70). Alors que chez les primates il existe plusieurs gènes codant pour l'hormone de croissance (GH), il n'y en a qu'un chez les non-primates. Le facteur de transcription Pit-1 (aussi nommé GHF-1) est essentiel au développement des cellules pituitaires synthétisant l'hormone de croissance, la prolactine (PRL) et la TSH (thyro-stimulating hormone). L'expression de ce gène est stimulé par l'hormone hypothalamique de libération de l'hormone de croissance (GHRH) et inhibé par la somatostatine (SS). Ce sont ces deux hormones qui jouent le rôle le plus important dans la sécrétion pulsatile de la GH, leur action se situant au niveau de l'activité de l'adényl-cyclase (49). D'autre part,

les stimulines formées par exemple par les gonadotropes peuvent aussi inhiber l'expression du gène de la GH, leur action s'additionnant à celle de la SS. Une synergie de stimulation de la transcription de la GH s'effectue grâce à l'acide rétinoïque, les hormones thyroïdiennes et les glucocorticoïdes (49).

Figure 24: Mécanismes de régulation de la sécrétion d'hormone de croissance d'après Mol et Rijnberk (49).



L'intégration de tous ces éléments conduit à une sécrétion pulsatile de GH avec 2 à 3 pics toutes les 7 à 8 heures chez le cheval (70) et un pic toutes les 4 à 5 heures chez le chien (49). Les principaux stimulants de la sécrétion de GH sont le sommeil, l'exercice physique, le stress, le jeûne, l'hypoglycémie, certains acides aminés et les catécholamines. Le système adrénergique quant à lui semble jouer un rôle majeur: les agonistes  $\alpha$ -adrénergiques favorisent la sécrétion de GH et inversement pour les  $\beta$ -agonistes (49). D'autre part, de multiples évidences suggèrent que la sécrétion de somatomédine C ou « Insulin-like Growth Factor 1 » (IGF-1) ait une action de rétrocontrôle négatif sur la sécrétion pituitaire de GH. Elle stimule la libération de somatostatine par l'hypothalamus et inhibe directement celle de la GH par la pituitaire (49).

Après sécrétion, la GH circule jusqu'à des récepteurs spécifiques (49). L'action de la GH peut être divisée en 2 catégories: Une action métabolique, rapide, et une action hypertrophique, lente. L'action métabolique correspond à une interaction directe entre la GH et les cellules cibles, alors que l'action hypertrophique, dont les cibles sont le cartilage, l'os et d'autres tissus est indirecte. L'effet direct résulte en une augmentation de la lipolyse et en une restriction du transport du glucose en raison d'une résistance à l'insuline (49). L'action indirecte est anabolique et semble médiée par l'insuline like growth factor 1 et 2 (IGF-1, IGF-2). De par leur structure, les IGFs ont 50% d'homologie avec l'insuline et la proinsuline suggérant une évolution à partir d'une molécule identique mais des études ont néanmoins montré que les récepteurs à l'IGF et à l'insuline sont différents, et qu'il y a 2 types de récepteurs à l'IGF (49). Les IGFs appartiennent à un groupe de 6 protéines différentes de transport (IGFBP). La principale IGFBP du plasma est l'IGFBP-3, formée et relarguée par le foie lors de stimulation par la GH. Du fait de la formation de complexe moléculaire, le temps de demi-vie des IGFs est augmenté ce qui correspond à leur action de promotion de la croissance à long terme.

L'insuline et les IGFs semblent se compléter, l'insuline étant rapide et les IGFs plus lentes, comme régulateurs du processus anabolique. Les autres IGFBPs ont un rôle plus local de modulation de l'action de l'IGF au sein de tissus plus spécifiques. Ces effets sont à la fois de type stimulation et inhibition (49). Les effets de croissance de la GH ne sont pas uniquement dus à son action via l'IGF-1 produite par le foie, il y a aussi un effet direct sur les cellules en croissance, comme les ostéoblastes par exemple. On pense actuellement que la GH stimule directement la différenciation cellulaire et qu'indirectement, à travers la production locale d'IGF, elle favorise l'expansion clonale. La concentration d'IGF circulante semble de plus associée à la taille du corps (49).

La mesure de l'hormone de croissance peut se faire à l'aide d'une technique de radioimmunologie hétérologue dans le plasma des équidés de tout âge comme l'ont montré Stewart *et al.* (70) ou par radioimmunologie homologue (6). La sécrétion de GH est pulsatile chez les jeunes et les adultes avec 2 à 3 pics toutes les 7 à 8 heures. Le niveau basal (8-10ng/mL chez le poulain, 3-5ng/mL chez l'adulte) et l'amplitude des pics est cependant plus importants chez les poulains (70). De plus chez l'adulte, la fréquence des pics est plus élevée chez les mâles (3-5 pics/8h) que chez les femelles (1-2 pics/8h) (70). La concentration sanguine en GH chute au moment du poulinage avec des taux inférieurs à 20ng/mL puis augmente considérablement pour atteindre des valeurs entre 18 et 195ng/mL au cours des premières 30 à 40 minutes de vie (70). Il n'y a pas de corrélation entre la taille du pic et la durée du poulinage, l'état du poulain à la naissance, l'induction ou non de la parturition (70). Par la suite, la concentration redevient basale (8-10ng/mL) dans les 60 à 100 minutes *post-partum* (70). Le pic de concentration dans le sinus intercaverneux drainant l'hypophyse coïncide avec le pic détecté dans la circulation périphérique, la concentration périphérique représentant environ 10% de la concentration du sinus (70). Le temps de sécrétion de la GH par l'hypophyse peut aller jusqu'à plus d'une heure (70).

Le développement de somatotropine équine (EquiGen, BresaGen, Ltd., Adelaide, Australie) au cours des dernières années a déclenché un formidable intérêt face aux opportunités que l'usage de cette molécule pouvait offrir (70). En effet son utilisation semblait permettre de larges possibilités en vue d'améliorer les performances des adultes et des poulains surtout lors de prématurité de ces derniers (70). L'utilisation d'autres formes de somatotropine (porcine, bovine) conduisant à la formation d'anticorps contre ces molécules néfastes à la croissance du poulain en avait réduit leur intérêt (7). Néanmoins les premières études réalisées n'ont pu révéler ce type d'effet en dehors d'une augmentation des leucocytes totaux circulants chez des poulinières âgées, d'une augmentation de la concentration d'IGF-1 chez des hongres adultes et de la reprise d'activité folliculaire chez des juments en anoestrus (7). Il n'y a pas eu d'influence avérée sur les capacités sportives de yearlings et de juments âgées (7). De plus il a été démontré que l'administration pendant 12 mois de somatotropine équine à la posologie de 20µg/kg en intramusculaire une fois par jour ne modifie pas les paramètres suivants : la croissance pondérale, la hauteur au garrot, la longueur du corps, la largeur de la poitrine et de la croupe, la circonférence du cœur, la longueur de la tête, la longueur et la circonférence des canons antérieurs et postérieurs et l'épaisseur de la peau bien que la concentration en IGF-1 soit doublée et que la réponse endogène à l'injection de secrétagogue de la somatotropine soit inhibée (7). Il n'y a pas non plus d'effets délétères sur la croissance et le développement des membres et des pieds (7). Par contre il y a une augmentation du poids de différents organes internes. La surénale droite, les deux reins, le foie, le pancréas, la rate, le cœur et le thymus sont de poids significativement plus important lors du traitement à la somatotropine (32). En ce qui concerne la taille du cœur d'autres études sont nécessaires pour savoir si cette augmentation peut être corrélée à de meilleures performances ou si au contraire elle entraîne un risque de maladie cardiaque (32). Le poids de la surénale gauche, du cerveau, des thyroïdes et des parathyroïdes n'est par contre pas modifié de même que celui des deux portions de l'hypophyse (32). D'autres études restent donc à effectuer pour savoir si des posologies plus élevées auraient un intérêt ou seraient au contraire néfastes (7).

L'évaluation de la concentration de l'hormone de croissance est donc possible bien que son approche puisse être rendu difficile par sa sécrétion pulsatile. Néanmoins au vu des résultats présentés plus haut

et malgré son rôle très important dans la croissance, la mesure directe de la concentration de GH sanguine ne semble pas présenter un grand intérêt dans l'évaluation de la croissance osseuse chez le cheval.

## **E. Hydroxyproline**

L'hydroxyproline est l'acide aminé prédominant formant le collagène (41) représentant 13% des acides aminés de celui-ci (19, 59). On le retrouve également dans la fraction C1q du complément (59) et dans l'élastine (19). Il est libéré lors de la dégradation du collagène et n'est pas réutilisé (59). L'hydroxyproline semble donc être un bon marqueur indirect de la résorption osseuse (19) dont la mesure peut être urinaire ou sanguine. Sa concentration diminue significativement avec l'âge et son taux sanguin est élevé lors de nombreux désordres métaboliques de l'os comme lors d'*osteogenesis imperfecta*, d'ostéoporose du sésamoïde, d'hypoplasie osseuse, de périostite ou de métastase osseuse (19). Néanmoins, sa concentration n'est pas spécifique de l'os et son taux représente à la fois le collagène osseux et non osseux quelque soit le type d'échantillon (33, 37). De plus, le dosage urinaire apparaît peu sensible car 90% de l'hydroxyproline filtrée par le rein est réabsorbée et oxydée dans le foie (59). Enfin, sa mesure est aussi influencée par le régime alimentaire, la dégradation d'autres acides aminés de la peau et du foie conférant à son évaluation sanguine un manque de spécificité (41).

Bien que chez l'homme il semble que ce soit l'hydroxyproline urinaire et non celle sérique qui donne de meilleures indications, chez le cheval il est impossible de réaliser de bons prélèvements urinaires pour pouvoir utiliser cette méthode correctement (19). En conséquence et du fait du manque de spécificité de ce paramètre, la mesure de l'hydroxyproline est très peu utilisée en recherche ou en pratique surtout en regard des autres marqueurs utilisables (41).

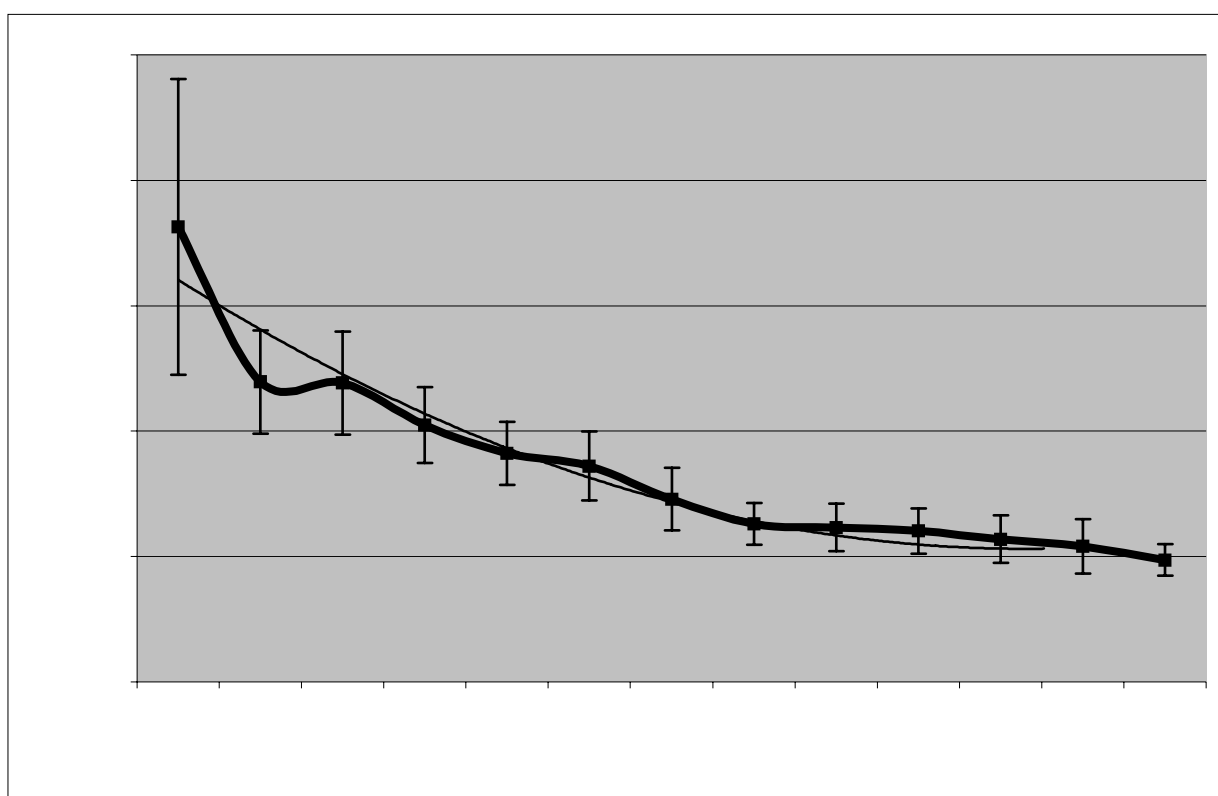
## **F. Phosphatase alcaline**

Les phosphatases alcalines sont des enzymes du groupe des hydrolases (20) associées à la membrane plasmique des cellules. Elles sont libérées lors de la construction et de la destruction des membranes de différents tissus, pour être ensuite catabolisées par le foie et éliminées par la bile (9, 20). Bien que leurs fonctions exactes ne soient pas connues, elles semblent participer au transport de différentes substances à travers la membrane cellulaire depuis le milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire (9). Elles ont une large répartition tissulaire et se retrouvent dans le foie, les canaux biliaires, l'os, la muqueuse intestinale (petit intestin, cæcum, gros colon et petit colon) (18), les reins, le placenta, la glande mammaire et les leucocytes (polynucléaires neutrophiles) (9, 59). Ces différents tissus ont chacun leur propre isoenzyme, la mesure de la concentration totale de phosphatase alcaline (ALP) par spectrophotométrie est donc peu pertinente pour l'évaluation de la croissance osseuse (59). Quatre isoenzymes sont présentes de façon habituelle dans la circulation sanguine. Comme l'indique leur nom chacune de ces isoenzymes est relativement spécifique respectivement du foie, du placenta, des tissus intestinaux et de l'os auxquels elles sont associées (9). Deux gènes codent pour ces isoenzymes : un pour le foie, l'os et le placenta ; l'autre pour l'intestin et les reins (26, 59). La phosphatase alcaline intestinale ne contribue pas à l'activité de la phosphatase alcaline sérique totale chez les chevaux normaux ou atteints de maladies intestinales (54). Ce sont les isoenzymes du foie et de l'os qui sont principalement responsable du niveau de phosphatase alcaline sanguine (26, 59). Or elles ne diffèrent que par une glycosylation post-translation (59). Leur séparation par électrophorèse semblerait donc un bon moyen de faire la différence (59), d'autant que l'isoenzyme intestinale n'est pas retrouvée dans le sérum que se soit chez les poulain ou les chevaux et poneys adultes (26), mais c'est un procédé assez lourd pour une faible amélioration de résultats (59). Il est donc difficile de séparer l'isoenzymes du foie de celle de l'os (26). C'est ce qui contribue à faire de la phosphatase alcaline totale un marqueur peu spécifique de la croissance osseuse (59).

L'activité totale de la phosphatase alcaline sérique augmente rapidement à la naissance, puis diminue dans les premières semaines de vie. Les quantités contenues dans le lait et le colostrum ne semblent pas responsables de cette augmentation (26). Après précipitation de l'isoenzyme osseuse (b-ALP ou bone-ALP) par le germe de blé (voir plus loin) il a été mis en évidence que le haut niveau de phosphatase alcaline sanguine chez le poulain nouveau né est dû à 92% à la b-ALP (26) tandis que chez des chevaux de moins d'un an, la phosphatase alcaline osseuse représente environ 60% de la phosphatase alcaline totale. Après cinq ans la proportion n'est plus que de 20% (54). L'activité absolue de l'isoenzyme du foie est similaire chez le poulain et chez l'adulte et on suppose que chez ce dernier le niveau d'ALP totale est principalement dû à l'isoenzyme hépatique (26). De ce fait, il est donc tout de même possible d'appréhender indirectement les modifications de la croissance osseuse par la mesure de l'ALP totale chez le jeune.

Les travaux effectués depuis 1997 en Basse-Normandie (74) ont notamment permis, par le nombre important de mesures effectuées, de suivre le taux de phosphatase alcaline dans trois races différentes et d'établir une courbe de référence concernant la décroissance avec l'âge de l'ALP totale, mise également en évidence par de nombreuses autres études (9, 26, 41, 43, 54, 57).

Figure 25: Variation du taux de phosphatase alcaline totale chez le poulain (Pur-Sang, Trotteur et Selle- Français) d'après Toquet *et al.* (74).



Le taux sérique de phosphatase alcaline est très fluctuant sur 24 heures. Le taux minimum se situe entre 14h et 20h et la concentration maximale est atteinte à 5h et à 16h (34). Il faut donc en tenir compte lors des prélèvements pour pouvoir effectuer par la suite des comparaisons et des interprétations les plus précises possibles. De plus, l'activité de l'ALP totale diminue de près de 40% en novembre par rapport aux valeurs d'octobre et de décembre lors du premier automne de vie des poulains (43). Au cours de décembre et de janvier, il y a une augmentation progressive de la

concentration d'ALP totale (43). Ceci met donc en évidence qu'une diminution importante du renouvellement osseux, ici au cours du mois de novembre, intervient à la suite de la rentrée des chevaux du parc pour la mauvaise saison, qui dans cette étude a eu lieu au début du mois d'octobre (43). Les deux études citées précédemment ont également pu mettre en évidence une corrélation positive des modifications de concentration de l'ALP totale avec celles de l'ostéocalcine (34, 43) (marqueur également de la formation osseuse) et de la thyroxine (43) (molécule influençant la croissance et l'activité des ostéoblastes). Les changements osseux produits par la mise au box semblent attribuables à une diminution du stress appliqué au squelette lors de la diminution de l'exercice et/ou à une modifications du régime alimentaire (43).

Actuellement il est possible de mesurer l'isoenzyme osseuse. La meilleure méthode est celle utilisant l'affinité de cette isoenzyme sérique pour la lectine du germe de blé (26) aboutissant à la formation d'un précipité (54). L'électrophorèse, l'immunologie et la radioimmunologie, sont également utilisable pour la mesure de la b-ALP mais les résultats sont moins spécifiques qu'avec la précipitation (29, 41). L'isoenzyme osseuse est produite par les ostéoblastes et les chondrocytes au sein de vésicules dérivant de la membrane cellulaire (9) relarguées surtout au niveau de la matrice osseuse de la plaque de croissance, site important de minéralisation (41). Les dépôts ainsi formés joueraient un rôle important dans le processus de formation osseuse car la b-ALP participe à la dégradation des pyrophosphonates, molécule potentiellement inhibitrices du dépôt phospho-calcique extracellulaire (9). Le mécanisme de relargage à partir de la membrane cellulaire des ostéoblastes pendant la formation osseuse est inconnu (59). La b-ALP apparaît donc comme un très bon indicateur de la formation osseuse, d'autant plus que sa concentration est corrélée positivement à celle du propeptide carboxy-C-terminal du pro-collagène de type I (PICP), marqueur de la formation osseuse et du carboxyterminal cross-linked telopeptide du collagène de type I (ICTP), marqueur de la résorption osseuse (54). La concentration de b-ALP, de PICP et d'ICTP est élevée chez les poulains de moins de un an et on observe une corrélation négative de ces concentrations avec l'âge. Ceci est à mettre en relation avec l'importance du renouvellement osseux lors de la croissance qui diminue au fur et à mesure du vieillissement de l'animal (54). De plus le fait que l'ALP totale bien que négativement corrélée à l'âge ne soit pas significativement corrélée à la b-ALP et au PICP chez les chevaux de plus de deux ans met en évidence le fait que ce n'est pas un marqueur très sensible du changement d'activité des ostéoblastes (54).

Tableau 7: Valeurs de références pour les concentrations en phosphatase alcaline osseuse et totale, en PICP et en ICTP d'après Price *et al.* (54).

| Age      | ALP osseuse<br>en U/L | ALP totale<br>en U/L | PICP<br>en µg/L | ICTP<br>en µg/L |
|----------|-----------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| <1an     | 134-288               | 223-498              | 1216-2666       | 13,8-26,7       |
| 1-2 ans  | 32,7-125              | 134-238              | 550-1472        | 7,96-22,8       |
| 3-4 ans  | 251-70                | 101-203              | 248-925         | 5,6-13,31       |
| 5-20 ans | 13-46,9               | 91-352               | 136-394         | 0-9,14          |



Tableau 8: Valeurs de références pour les concentrations en phosphatase alcaline osseuse, en ostéocalcine, en PICP et en ICTP d'après Price *et al.* (57). (En gras pourcentage de diminution à partir de la valeur à 7 jours)

| Age     | ALP osseuse<br>en U/L | OC<br>en ng/mL | PICP<br>en µg/L | ICTP<br>en µg/L |
|---------|-----------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 7 jours | 790 ± 38,4            | 88,44 ± 4,2    | 7609 ± 316      | 48,54 ± 1,9     |
| 1 mois  | 431 ± 28,7            | 57,58 ± 2,6    | 5987 ± 332      | 38,31 ± 1,3     |
|         | <b>45%</b>            | <b>35%</b>     | <b>21%</b>      | <b>21%</b>      |
| 6 mois  | 225 ± 11,4            | 25,87 ± 1      | 2358 ± 68       | 16,66 ± 0,7     |
|         | <b>72%</b>            | <b>71%</b>     | <b>69%</b>      | <b>66%</b>      |
| 18 mois | 111 ± 5,1             | 14,3 ± 0,8     | 1211 ± 60       | 14,3 ± 0,6      |
|         | <b>86%</b>            | <b>84%</b>     | <b>84%</b>      | <b>71%</b>      |

La diminution très rapide de la concentration en b-ALP le premier mois de vie est attribuable à une augmentation de sa dégradation du fait des changements de circulation pulmonaire et hépatique (26, 57) intervenant à cette période. Le rôle du foie semble néanmoins limité car le sang fœtal y chemine déjà bien avant la naissance. On peut aussi supposer qu'il y ait une diminution de production plutôt qu'une augmentation de dégradation (26). Par contre, entre les mois de juillet et août à l'âge de 1 an, cette diminution s'arrête reflétant sans doute une augmentation de taille de l'animal à cette période (57) attribuable à la combinaison de facteurs « exercice-qualité des pâtures ». L'augmentation intervenant chez les autres marqueurs au début de l'année de 2 ans est beaucoup moins importante pour la b-ALP (57).

La concentration de la b-ALP n'est pas influencé par les concentrations plasmatiques en calcium et phosphore (5). Néanmoins, il n'est actuellement pas expliqué si le niveau élevé d'activité de la phosphatase alcaline chez le cheval est en relation avec un niveau élevé de calcium ou de faibles concentrations en métabolites de la vitamine D (5) dans cette espèce. De plus, le développement d'os de grande longueur chez ces animaux comparativement à d'autres espèces pourrait également en être l'origine (54). Une augmentation de l'ALP totale est observée lors de régime à teneur inadéquate en phosphore et en protéines. Mais il n'est pas possible de dire si cette modification affecte la b-ALP ou non (10). Enfin, la saison en elle-même n'a pas de grande influence sur la concentration sérique de la b-ALP (57) en dehors des modifications d'exercice qu'elle peut provoquer dans certaines circonstances. Chez les Pur-Sang Anglais à l'exercice, on observe une augmentation de la concentration sérique de b-ALP, corrélée à une augmentation de la concentration de PICP indiquant une augmentation du renouvellement osseux à cette période (41).

Dans l'absolue, la mesure de l'ALP totale n'est donc pas un bon marqueur du suivi des modifications du squelette osseux chez le cheval. Cependant étant donné la part de la b-ALP dans la concentration d'ALP totale chez les chevaux de moins de un an, il est possible d'utiliser son dosage pour suivre l'évolution de la formation osseuse chez le jeune cheval. La b-ALP est beaucoup plus spécifique, mais moins facile à doser. La mesure de cette dernière permet d'effectuer un suivi plus précis chez les poulains mais d'autres études sont nécessaires pour envisager la détection précoce d'anomalies de croissance.

## **G. Ostéocalcine**

L'ostéocalcine (bone Gla protein) (OC) est la protéine non collagénique la plus abondante de l'os représentant 25% des protéines non collagéniques de la matrice osseuse (33) et 1 à 2% au total des protéines osseuses (59). Elle est produite principalement par les ostéoblastes, les odontoblastes n'en synthétisant qu'une petite quantité, sous dépendance de la vitamine D (1-25-dihydroxyvitamine D) (59). Ce n'est cependant pas la seule source de sa régulation (33). Après sa synthèse elle est sécrétée dans le sang avant de se fixer au tissu osseux (37). Par immunocytochimie, l'ostéocalcine a pu être localisée dans les os, la dentine et dans les organelles des ostéoblastes et des odontoblastes (33). Toutes les espèces étudiées montrent une très grande identité quant à la séquence en acides aminés et à la présence de résidus d'acides glutamiques (Gla) en position 17, 21 et 24 sous sa forme de pro-ostéocalcine (37). Ces résidus subiront une carboxylation, lors du clivage de la pro-ostéocalcine pour former des résidus d'acide gamma-carboxyglutamiques. Cette étape indispensable à la libération de la molécule vers le milieu extracellulaire est sous la dépendance de la vitamine K et du CO<sub>2</sub> (37, 74). La présence des résidus Gla est obligatoire pour qu'il y ait liaison au calcium, phénomène provoquant un changement conformationnel de la molécule permettant ensuite à l'ostéocalcine de se lier à l'hydroxyapatite et de favoriser ainsi la formation de la matrice osseuse (33, 37). Il est à noter que cette affinité est cinq fois inférieure à celle de l'adsorption sur les cristaux de fluoroapatite, or le fluor a une grande influence sur le développement des affections osseuses chez le cheval (37). Deux autres vitamines contribuent aussi directement à la biosynthèse de l'ostéocalcine : la vitamine C permet l'hydroxylation de la prohydroxyproline en hydroxyproline et la vitamine D stimule la production d'ostéocalcine (37). La synthèse est stimulée par la somatomédine C ou « Insulin-like Growth Factor 1 » (IGF-1), peptide qui sert à la médiation de plusieurs actions biologiques de l'hormone de croissance (GH). La parathormone et les glucocorticoïdes diminuent par contre sa synthèse (37). D'autre part, l'ostéocalcine semble également jouer un rôle dans la résorption osseuse (37). En effet cette phase du remaniement osseux nécessite l'activation d'ostéoclastes présents dans la zone de résorption, le recrutement de cellules mononucléaires comme les monocytes et les macrophages, qui tendent par fusion du fait d'un environnement approprié à augmenter la population d'ostéoclastes (37). Or il a été démontré que les monocytes peuvent reconnaître au moins deux sites de la molécule d'ostéocalcine et qu'expérimentalement, des particules osseuses déficientes en ostéocalcine sont pauvrement résorbées. L'ostéocalcine issue de la dégradation de la matrice osseuse aurait donc un pouvoir de recrutement des cellules monocytaires et participerait ainsi à l'activation de la résorption osseuse (37).

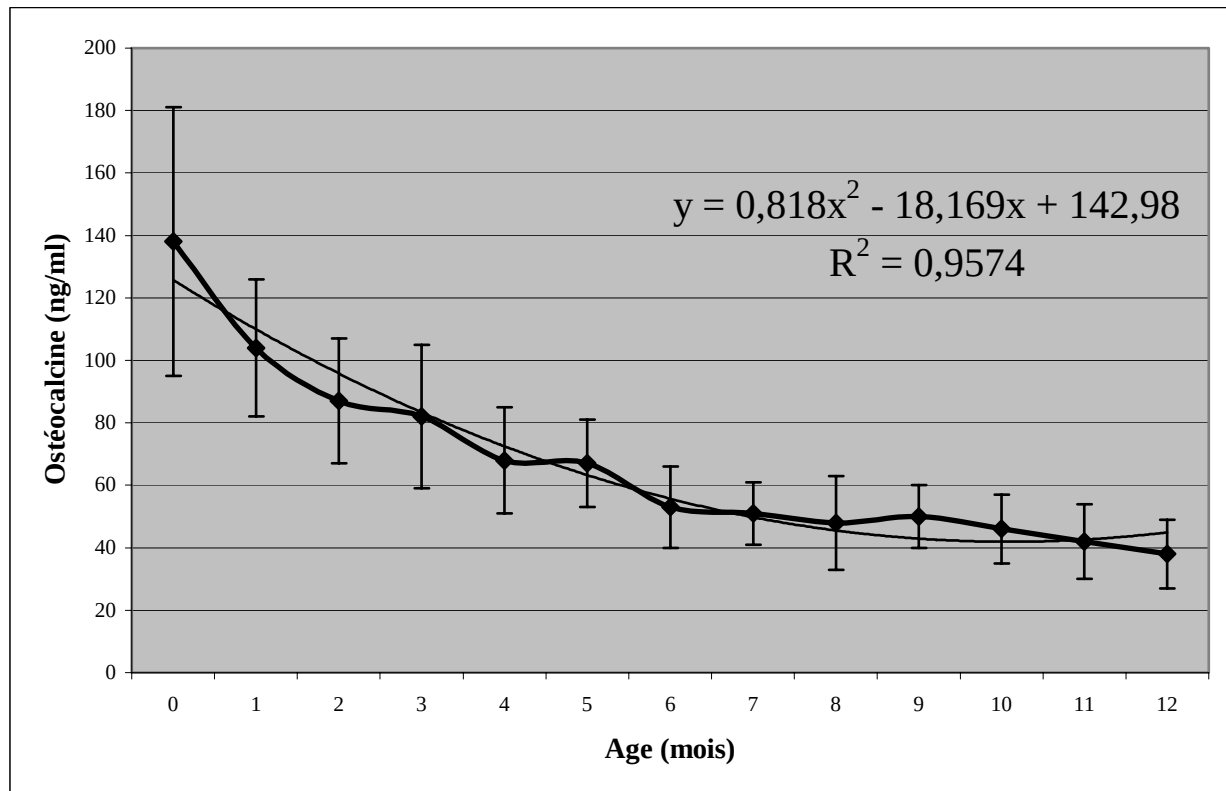
La mesure de la concentration sérique de l'OC se fait par radioimmunologie, grâce à un test mis au point à partir d'OC bovine pour l'homme et validé pour le cheval (28). D'autres techniques comme l'ELISA et l'enzymo-immunologie employant des anticorps monoclonaux ont également été développées et semblent plus accessibles pour les praticiens (37, 41). Du fait de l'existence d'une corrélation entre les concentrations sériques en ostéocalcine et les indices histomorphométriques de la formation osseuse (37) l'ostéocalcine apparaît comme un bon marqueur de la formation osseuse (36, 56, 59). Les formes circulantes de l'ostéocalcine sont : le peptide intact, la région moyenne de la molécule attachée à la portion N-terminal et le fragment C-terminal. Ces différentes formes peuvent interférer lors de la mesure par radioimmunologie (59).

L'ostéocalcine a une demi vie courte et est rapidement éliminée dans le rein par filtration glomérulaire, son niveau sérique dépend donc de la fonction rénale (59). La mesure de la créatinine sanguine est de ce fait également très importante, toute anomalie augmentant artificiellement les taux sériques d'ostéocalcine (35, 37).

Une corrélation négative entre l'âge de l'animal et la concentration d'OC avec une diminution importante de la concentration au cours des trente premiers mois de vie a pu être mise en évidence dans plusieurs études (33, 37). Le taux diminue entre les poulains et les adultes reflétant le

ralentissement du métabolisme osseux chez ces derniers (33). Un taux élevé d'OC est présent à la naissance ( $60 \pm 7$  ng/mL). Il augmente progressivement jusqu'au dixième jour de vie ( $95 \pm 3$  ng/mL) et retrouve sa valeur initiale à quinze jours ( $65 \pm 10$  ng/mL) (37). Les travaux effectués depuis 1997 en Basse-Normandie (74) ont notamment permis, par le nombre important de mesures effectuées, de suivre le taux d'ostéocalcine dans trois races différentes et d'établir une courbe de référence concernant la décroissance avec l'âge de l'OC.

Figure 26: Variation du taux d'ostéocalcine chez le poulain (Pur-Sang, Trotteur et Selle-Français) d'après Toquet *et al.* (74).



La concentration moyenne d'OC sur 24 heures est trois fois supérieure chez les poulains comparativement aux adultes ( $40,6 \pm 5,9$  ng/mL contre  $12,8 \pm 2,0$  ng/mL) (34). Les chevaux de cinq ans ou moins ont un taux d'ostéocalcine égal ou supérieur à 14 ng/mL tandis que les chevaux de cinq ans et plus ont un taux inférieur à 14 ng/mL (34).

Tableau 9: Dosage de l'ostéocalcine chez des Trotteur Nord-Américain d'après Lepage *et al.* (33).

| Age           | Ostéocalcine en ng/mL |
|---------------|-----------------------|
| <1 an         | $47,3 \pm 10,1$       |
| 1,5 - 2,5 ans | $35,7 \pm 14,2$       |
| 3,5 - 20 ans  | $6,7 \pm 3,9$         |

La concentration moyenne d'ostéocalcine montre une évolution biphasique sur 24 heures (34). La journée, ou période éclairée, correspond à un niveau relativement constant, atteint autour de 7 heures, tandis que la nuit, il y a d'importantes variations. Le niveau chute entre 19 heures et 20 heures, réaugmente progressivement durant la nuit et atteint un pic à 5 heures (34). Il apparaît donc que les variations de lumière influence directement le niveau d'ostéocalcine (34), d'autant plus qu'une étude faite à niveau constant en éclairage artificiel n'a pu établir l'existence d'un rythme circadien (28). Il

blait que les modifications significatives détectées dans l'étude de Lepage *et al.* étaient en rapport avec les modifications du taux de cortisol sérique (34) mais l'étude de Hope *et al.* met en avant au contraire l'absence de corrélation entre les variations de concentrations des deux éléments (28). D'autres expériences restent néanmoins nécessaires pour l'affirmer (34). Dans leur étude, Black *et al.* (3) ont pu mettre en évidence un phénomène similaire, la concentration d'ostéocalcine étant plus importante chez les hongres adultes de minuit à 9 heures et de 12 heures à 15 heures. Cependant les variations chez les poulains n'ont pas été significatives (3). D'un autre côté certaines études n'ont pas mis en évidence l'existence d'un rythme circadien (21, 28). Enfin une composante pulsatile du taux d'ostéocalcine est mise en lumière lors d'augmentation de la fréquence des prélèvements en relation à la fois avec la sécrétion, mais aussi avec l'élimination de l'OC (34). Il reste donc encore un vaste champ d'investigation pour préciser les variations du taux sérique d'OC.

De plus, il y a également des variations en fonction des saisons. Une diminution marquée de la concentration en OC est par exemple observée en novembre (23,4% de moins qu'en octobre et 41,4% de moins qu'en décembre) et une augmentation en décembre et janvier, est corrélée à une diminution de l'ALP totale (marqueur indirecte de la formation osseuse) et de la thyroxine libre (molécule influençant la croissance et l'activité des ostéoblastes) (43). Ceci met donc en évidence qu'une

une supplémentation en glucosamine, un régime avec une concentration en cuivre basse conduisent à une concentration plus élevée dans le sang en OC (41). L'usage de stéroïdes a également une importance car, comme chez l'homme, une diminution du taux d'ostéocalcine sur plusieurs mois a été mise en évidence lors de leur utilisation prolongée associée à des risques d'ostéoporose mise en évidence chez l'homme (36, 39). Ces effets sont observés pour la dexaméthasone (*per-os*, intraveineuse et intramusculaire) et le triamcinolone (intra-musculaire) (21, 39) mais pas lors d'intra-articulaire de méthylprednisolone (21). Enfin, il n'y a pas de corrélation entre le taux de calcium, de protéines totales et le taux d'ostéocalcine, mais, une corrélation positive entre le phosphate et l'ostéocalcine a été observée (34).

En conclusion, l'ostéocalcine apparaît comme un bon marqueur de la formation osseuse comme de nombreuses études ont pu le mettre en évidence. Son importance clinique va grandissante. Cela est parfaitement illustré par le cas d'un jument Trotteur Nord-Américain de quatre mois atteinte d'une exostose sur la face dorsale du métacarpien III gauche (35). Quatre jours après l'exérèse, la concentration d'ostéocalcine est inchangée, c'est seulement le tout début de la réparation osseuse. Mais dix-huit jours plus tard, une augmentation très significative est mise en évidence. Cette augmentation correspond radiographiquement à une prolifération osseuse dans la cavité laissée libre par le retrait osseux. Les taux de phosphatase alcaline sont par ailleurs restés stables. L'ostéocalcine est donc plus spécifique dans la phase post-chirurgicale immédiate que la phosphatase alcaline celle-ci pouvant être influencée par des sources non squelettiques (33) même si d'autre part une corrélation positive significative est observée entre les taux sériques d'ostéocalcine et de phosphatase alcaline (34). L'OC pourrait ainsi se révéler être un paramètre précoce dans l'évaluation d'une maladie osseuse (36) reflétant la production d'ostéoïde (34). Chez l'homme on considère d'ailleurs que le taux sérique d'ostéocalcine sera élevé si la maladie dont le patient est atteint à une vitesse de remaniement osseux augmenté et qu'il n'y aura pas de modification de son taux si la maladie n'implique pas l'os (36).

## **H. Propeptide carboxy-C-terminal du pro-collagène de type I**

Le collagène de type I représente 97% du collagène osseux. Il est synthétisé par les ostéoblastes pendant la formation de l'os et comporte à ses extrémités des extensions peptidiques C-terminale (propeptide carboxy-C-terminal du pro-collagène de type I) et N-terminale qui sont clivées lors de la formation de fibres de collagène. La concentration sérique du propeptide carboxy-C-terminal du pro-collagène de type I (PICP) peut être mesurée par radioimmunologie (RIA-kit, Orion Diagnostica, Finland) (54) chez le cheval de la même façon qu'en humaine (54). Cependant, le tissu osseux n'est pas sa seule origine. La peau, les vaisseaux sanguins, les tendons et les ligaments sont également le siège de sa formation (54). Les peptides de pro-collagène rejetés dans la circulation ont une courte demi-vie et sont éliminés par le foie (59). Ces molécules apparaissent donc comme des marqueurs potentiels de la formation osseuse (54). La concentration de PICP est corrélée positivement à celle du carboxyterminal cross-linked telopeptide du collagène de type I (ICTP, voir plus loin), de l'ALP et de la b-ALP (41, 54). On observe une forte diminution de sa concentration sérique entre la naissance et 18 mois d'âge atteignant près de 84% (voir tableau 8) (56, 57). Une augmentation transitoire lors d'exercice a pu également être mise en évidence marquant une augmentation de la formation osseuse à cette période (55), la formation des tendons et des ligaments pouvant également apporter une contribution. Mais le plus important est en fait l'influence de la saison qui se manifeste par une augmentation de 26% du niveau sérique entre décembre et avril puis une diminution continue (57).

La contribution des autres tissus à la concentration sérique de PICP semblait en premier lieu trop faible pour être un handicap à son utilisation (54). De nouvelles études confirment en fait son manque de spécificité (56) dans l'évaluation de la formation osseuse. Le dosage du PICP est néanmoins considéré

comme un bon marqueur de la formation osseuse si l'on tient compte des possibilités d'interférence, et si on le combine à la mesure d'autres paramètres (56).

## **I. Carboxyterminal cross-linked telopeptide du collagène de type I**

Le carboxyterminal cross-linked telopeptide du collagène de type I (ICTP), molécule libérée lors de la dégradation du collagène de type I au cours de la résorption osseuse semble être un bon marqueur de ce phénomène (56). Sa concentration sérique est en effet corrélée négativement à l'âge, diminution atteignant près de 71% entre la naissance et 18 mois d'âge chez les Pur-Sang Anglais (40, 54, 57) suivant ainsi la décroissance du renouvellement osseux observée lors de leur développement (40). Chez les Chevaux de Trait et les Chevaux de Selle de 4 à 14 ans, les normes de concentrations plasmatiques sont similaires à celles établies chez les Pur-Sang Anglais (40, 54). Il y a également une influence de la saison sur sa concentration sérique avec une augmentation de 38% entre octobre et février de la première année de vie et une diminution à partir d'avril (57). Son excrétion urinaire se fait sous la forme d'une autre molécule, la pyridinoline cross links (D-pyr) qui est un marqueur urinaire de la résorption osseuse. L'obtention régulière d'échantillons urinaires s'avérant difficile chez le cheval, le développement de mesure de l'ICTP sérique semble plus prometteur (54). Néanmoins un manque de corrélation chez l'homme entre sa concentration et celle de la D-Pyr, marqueur avéré de la résorption osseuse laisse place à des interrogations concernant la pertinence de sa mesure chez le cheval (40). Enfin, chez l'homme les différentes expériences visant à prouver l'intérêt de cette molécule comme marqueur de la résorption osseuse ont échoué, il est donc difficile d'affirmer que chez le cheval il soit effectivement un bon marqueur de ce phénomène (54).

D'autre part, on observe également des différences de concentrations sériques entre les types de chevaux. Après correction des mesures en fonction de l'âge, il apparaît que les Chevaux de Trait ont des concentrations sanguines en ICTP plus élevées que les Chevaux de Selle et inversement pour l'OC. Ceci semble mettre en évidence une différence de masse osseuse ou du taux basal de remodelage osseux entre ces deux types de chevaux, correspondant à des différences héréditaires de morphologie et de physiologie (40). Des données similaires concernant une différence possible entre les masses osseuses ont pu être établies au sein de différentes populations humaines (56). Un ratio OC:ICTP a pu également être établi (40) indépendant du sexe et de l'âge des chevaux. Celui-ci est plus important chez les Chevaux de Selle que chez les Chevaux de Trait reflétant un renouvellement osseux plus rapide chez les chevaux ayant un travail régulier mettant en relief l'adaptation squelettique aux contraintes du travail (40). Une inversion de ce ratio chez les Chevaux de Selle pourrait suggérer un moindre renouvellement osseux dont les effets à longs termes sur le squelette seraient négatifs et prédisposerait aux fractures de stress (40). Le sexe ne semble pas avoir d'influence sur la concentration sanguine d'ICTP, mais la reprise de l'activité sexuelle au printemps induit néanmoins une légère augmentation transitoire de sa concentration chez les femelles (41).

Il reste que sa mesure combinée à celle de la pyridinoline urinaire peut donner des informations intéressantes (54). La concentration sanguine d'ICTP se fait par radioimmunologie (ICTP assay, Orion Diagnostica, Finland) (54) et sa concentration est corrélée positivement à celle du PICP, marqueur de la formation osseuse et à l'isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline, renforçant l'idée de son intérêt dans le suivi des modifications du squelette (54). D'autres études restent néanmoins à effectuer afin de pouvoir interpréter avec plus de précision les modifications de sa concentration sérique. Le ratio OC:ICTP, *a contrario* des valeurs individuelles, semble être le meilleur indicateur d'une pathologie osseuse subclinique, le sens de son évolution dépendant du type d'anomalie osseuse (40). De plus, les variations de concentrations tant de l'OC que de l'ICTP entre types de chevaux sont de moindre importance si le suivi se fait pendant une phase d'entraînement, au cours d'une cicatrisation osseuse ou lors d'un traitement médical car si il y a des modifications suffisantes elles seront visibles pour un individu (40). Enfin il ne faut pas oublier de bien vérifier l'intégrité de la fonction hépatique

(Gamma-Glutamyl-Transférase, GGT et Aspartate-aminotransférase, AST) et de la fonction rénale (Créatinine), car toute modification de leur fonctionnement entraîne une augmentation artificielle de la concentration sanguine d'ICTP (40).

L'ICTP apparaît donc comme un bon marqueur du renouvellement osseux. De récentes études ont mis en évidence une augmentation de sa concentration, entre 2,5 et 7,5 µg/mL lors de la mise à l'entraînement des jeunes chevaux, corrélée à une augmentation de la densité osseuse du métacarpien III (50, 76). Ceci reflète les adaptations du squelette osseux à la suite de la mise à l'entraînement et permet d'envisager d'autres applications en relation avec le suivi de la croissance chez le jeune poulain.

## **J. Pyridinoline et déoxypyridinoline**

La pyridinoline (Pyr) et la déoxypyridinoline (D-Pyr) sont des molécules qui permettent de stabiliser les molécules de collagène lors de la formation de structures conjonctives. Elles sont issues respectivement de la lysine et de l'hydroxylysine et sont principalement libérées dans la circulation lors de la dégradation de la matrice osseuse (59). Elles sont excrétées sans métabolisation dans l'urine (3, 41). Le mieux est de pouvoir récolter par cathétérisation 24 heures d'urine pour effectuer des mesures (41). La meilleure méthode pour mesurer la Pyr libre et la D-Pyr est la chromatographie liquide de haute performance en phase inversée sur urine (RP-HPLC) (3). L'augmentation de leurs concentrations urinaires met en évidence une augmentation de la résorption osseuse (54). La concentration moyenne de Pyr et de D-Pyr est neuf à dix fois supérieure chez les poulains par rapport à des hongres adultes (Pyr/Créat =  $148,0 \pm 14,3$  nmol/mmol contre  $15,5 \pm 2,0$  ; D-Pyr/Créat =  $29,1 \pm 3,4$  nmol/mmol contre  $3,2 \pm 0,5$ ) (3). Les résultats sont exprimés en fonction de la créatinine urinaire pour tenir compte des variations possibles de la fonction urinaire. La concentration de Pyr et de D-Pyr varient chez les hongres adultes au cours de la journée. Un pic de concentration se produit entre 2 heures et 8 heures pour des valeurs minimales entre 11 heures et 17 heures et entre 20 heures et 2 heures. Chez les poulains cette variation bien qu'existante n'a pas été suffisante pour être significative (3).

Ce sont donc des molécules très spécifiques de la résorption osseuse, qui sont déjà utilisées chez l'homme pour diagnostiquer et suivre l'évolution de maladies osseuses (42). Elles permettent également de prévoir l'apparition de fractures et le taux de perte osseuse (42). Néanmoins, la récolte de l'urine plus ou moins aléatoire chez le cheval limite l'utilisation. Une technique immunologique a récemment été mise au point pour permettre des mesures de D-Pyr totale dans le sérum ou le plasma (41) mais d'autres études restent encore à effectuer avant son utilisation plus large en pratique.

Cette seconde partie nous a donc permis de mieux appréhender les paramètres biochimiques du suivi de la croissance osseuse, leur variété et d'envisager l'utilisation en routine de certains d'entre eux dans un futur plus ou moins proche. Le suivi des concentrations de calcium et de phosphore bien qu'étant deux éléments très importants dans la formation de l'os, de même que celui de la calcitonine, de l'hormone de croissance, de l'hydroxyproline ne présente aucun intérêt dans cette optique. Par contre la mesure de marqueurs de la formation osseuse d'une part (ostéocalcine, b-ALP et PICP) et de marqueurs de la résorption d'autre part (Pyr et D-Pyr, ICTP) peut ou pourra amener dans un futur à plus ou moins court terme, des informations supplémentaires dans le suivi de la croissance. Les éleveurs auront ainsi la possibilité de suivre de façon encore plus pointue l'évolution des poulains dès leur plus jeune âge afin de réagir au plus vite en cas d'apparition de problèmes. Il faut néanmoins se rappeler que la mesure d'un seul paramètre *a fortiori* ponctuellement n'est pas suffisante pour réaliser un bon suivi. Seule la combinaison de plusieurs d'entre eux peut être intéressante. Malheureusement, un problème de coût risque alors de se poser du fait de la nécessité de renouveler assez souvent les mesures.



## **Conclusion**

Le cheval au cours de l'évolution a vu sa morphologie se modifier, sa taille et son développement augmenter. Les conséquences de ce phénomène ont amené l'homme à en faire un animal de travail et plus particulièrement à le faire participer à de nombreuses compétitions à l'heure actuelle. Néanmoins, même si le corps et une partie de la physiologie du cheval se sont modifiés, les mécanismes de croissance et plus particulièrement de la croissance osseuse restent les mêmes. Ils s'étalent sur une longue période dans le temps, mais induisent des changements drastiques chez l'animal et sont sensibles à de nombreux facteurs. C'est pourquoi, le suivi de la croissance osseuse, comme le laissait supposé l'introduction de ce travail, est assez complexe. Néanmoins, arrivé à la fin de notre exposé, il apparaît que des éléments simples (comme la hauteur au garrot, le périmètre thoracique...) peuvent permettre un bon suivi de l'évolution du poulain par l'éleveur. Il n'est pas nécessaire de posséder une balance, ni d'autres appareils sophistiqués pour avoir une bonne idée de ce qui se passe. Cependant, il est également important de garder en tête l'existence des paramètres biochimiques comme aide supplémentaire au suivi, et de suivre leur développement afin de pouvoir les utiliser dans un avenir à plus ou moins court terme.

Même si nous l'avons abordé rapidement, il ne faut pas non plus oublier que la croissance et le développement dépendent énormément de l'alimentation d'une part et du reste des conditions d'élevage d'autre part. Il y a actuellement toujours beaucoup de recherche concernant ces éléments afin de les optimiser au mieux. Un autre aspect des recherches effectuées en Basse-Normandie vise par exemple à mieux comprendre quel peut être l'influence de l'alimentation des mères sur les paramètres physiques et biochimiques du poulain à la naissance et sur sa croissance et son développement futur, afin de conseiller au mieux les éleveurs par la suite.

Enfin, outre les données rassemblées ici, il faut surveiller étroitement les publications à venir pour compléter nos connaissances concernant la croissance et le développement du jeune poulain, afin de porter à cette période de la vie toute l'attention qu'il lui est due. En effet, si des problèmes surviennent au cours de cette période et qu'ils ne sont pas corrigés immédiatement, la vie de l'animal peut être fortement compromise et l'avenir sportif à plus ou moins haut niveau hypothéqué pour toute la vie.

## Bibliographie

1. **Barneveld A, van Weeren PR.** Conclusions regarding the influence of exercise on the development of the equine musculoskeletal system with special reference to osteochondrosis. *Equine Vet J Suppl.* 1999(31):112-119.
2. **Bigot G, Bouzidi A, Rumelhart C, et al.** Evolution au cours de la croissance des propriétés biomécaniques de l'os canon du cheval. In: *Comptes rendus de la 16<sup>ième</sup> journée d'étude du CEREOPA.*, 1990, 64-76.
3. **Black A, Schoknecht PA, Ralston SL, et al.** Diurnal variation and age differences in the biochemical markers of bone turnover in horses. *J Anim Sci.* 1999;77(1):75-83.
4. **Blanchard G.** Minéraux et vitamines dans la croissance et le développement du squelette chez le cheval: Conséquences pratiques. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Créteil, 1994, 196p.
5. **Breidenbach A, Schlumbohm C, Harmeyer J.** Peculiarities of vitamin D and of the calcium and phosphate homeostatic system in horses. *Vet Res.* 1998;29(2):173-186.
6. **Cahill CM, Van der Kolk H, Goode JA, et al.** Development of homologous radioimmunoassays for equine growth hormone and equine prolactin and their application to the detection of circulating levels of hormone in horse plasma. *Reprod Nutr Dev.* 1994;34(4):309-328.
7. **Capshaw EL, Thompson DL, Jr., Kulinski KM, et al.** Daily treatment of horses with equine somatotropin from 4 to 16 months of age. *J Anim Sci.* 2001;79(12):3137-3147.
8. **Chiba S, Kanematsu S, Murakami K, et al.** Serum parathyroid hormone and calcitonin levels in racehorses with fracture. *J Vet Med Sci.* 2000;62(4):361-365.
9. **Christenson RH.** Biochemical markers of bone metabolism: An overview. *Clinical Biochemistry.* 1997;30(8):573-593.
10. **Cruz-Chan ZG.** Calcium and phosphorus nutrition in horse. *Phil J Vet Med.* 1988;25(1):1-13.
11. **Cymbaluk NF, Christison GI.** Effects of dietary energy and phosphorus content on blood chemistry and development of growing horses. *J Anim Sci.* 1989;67(4):951-958.
12. **Cymbaluk NF.** Cold housing effects on growth and nutrient demand of young horses. *J Anim Sci.* 1990;68(10):3152-3162.
13. **Cymbaluk NF, Christison GI, Leach DH.** Longitudinal growth analysis of horses following limited and ad libitum feeding. *Equine Vet J.* 1990;22(3):198-204.
14. **Doucet M, Blais D.** Métabolisme du calcium chez le cheval. 1. Homeostasie calcique. *Le médecin vétérinaire du québec.* 1994;24(2): 56-60.
15. **Estepa JC, Aguilera-Tejero E, Mayer-Valor R, et al.** Measurement of parathyroid hormone in horses. *Equine Vet J.* 1998;30(6):476-481.
16. **Estepa JC, Garfia B, Gao PR, et al.** Validation and clinical utility of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone in the horse. *Equine Vet J.* 2003;35(3):291-295.
17. **Fontaine JJ.** Cours d'histologie générale. E.N.V.A. PCEV-2. 1998.
18. **Froscher BG, Nagode LA.** Isoenzymes of equine alkaline phosphatase. *Am J Vet Res.* 1979;40(11):1514-1517.
19. **Fujii Y, Watanabe H, Ueda Y, et al.** Diagnostic value of free hydroxyproline in horse serum. *Bull Equine Res Inst, Japan.* 1981;18:73-83.

20. **Garnier M, Delamare V, Delamare J, et al.** *Dictionnaire des termes de médecine*. 25ième ed. Paris: Maloine, 1998. 973 p.
21. **Geor R, Hope E, Lauper L, et al.** Effect of glucocorticoids on serum osteocalcin concentration in horses. *Am J Vet Res*. 1995;56(9):1201-1205.
22. **Goater LE, Meacham TN, Huff AN, et al.** Influence of month of birth on growth and development of thoroughbred yearlings. In: *Proceedings of the 8<sup>th</sup> Equine Nutrition Physiology Symposium.*, 1983, 55-60.
23. **Goyal HO, MacCallum FJ, Brown MP, et al.** Growth rates at the extremities of limb bones in young horses. *Can Vet J*. 1981;22(2):31-33.
24. **Green DA.** A study of growth rate in thoroughbred foals. *Br Vet J*. 1969;125(10):539-546.
25. **Gunn HM.** Muscle bone and fat proportions and muscles distribution of thoroughbreds and others horses. In: *Equine Exercise Physiology*. 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge: Granta Editions, 1987, 253-264.
26. **Hank AM, Hoffmann WE, Sanecki RK, et al.** Quantitative determination of equine alkaline phosphatase isoenzymes in foal and adult serum. *J Vet Intern Med*. 1993;7(1):20-24.
27. **Hintz HF.** Growth rate of horses. In: *Proceedings of the 24<sup>th</sup> AAEP.*, 1978, 455-459.
28. **Hope E, Johnson CA, Hegstad RL, et al.** Effects of sample collection and handling on concentration of osteocalcin in equine serum. *Am J Vet Res*. 1993;54(7):1017-1020.
29. **Jackson B, Eastell R, Russell RG, et al.** Measurement of bone specific alkaline phosphatase in the horse: a comparison of two techniques. *Res Vet Sci*. 1996;61(2):160-164.
30. **Jordan RM, Myers VS, Yoho B, et al.** Effect of calcium and phosphorus levels on growth, reproduction and bone development of ponies. *J Anim Sci*. 1975;40(1):78-85.
31. **Knight DA, Tyznik WJ.** The effect of artificial rearing on the growth of foals. *J Anim Sci*. 1985;60(1):1-5.
32. **Kulinski KM, Thompson DL, Jr., Capshaw EL, et al.** Daily treatment of growing foals with equine somatotropin: Pathologic and endocrinologic assessments at necropsy and residual effects in live animals. *J Anim Sci*. 2002;80(2):392-400.
33. **Lepage OM, Marcoux M, Tremblay A.** Serum osteocalcin or bone Gla-protein, a biochemical marker for bone metabolism in horses: differences in serum levels with age. *Can J Vet Res*. 1990;54(2):223-226.
34. **Lepage OM, DesCoteaux L, Marcoux M, et al.** Circadian rhythms of osteocalcin in equine serum. Correlation with alkaline phosphatase, calcium, phosphate and total protein levels. *Can J Vet Res*. 1991;55(1):5-10.
35. **Lepage OM, Marcoux M.** Comparaison of serum osteocalcine concentration and alkaline phosphatase activity as indicators of bone activity i ery. *Can J Vet Res*.
- 36.
37. **ux M.** L'ostéocalcine ou bone Gla-protein (BGP). Partie 1: Propriétés
38. teocalcin levels
39. concentration in horses treated
40. **er R, et al.** Biochemical markers of bone metabolism in

43. **Maenpaa PE, Pirskanen A, Koskinen E.** Biochemical indicators of bone formation in foals after transfer from pasture to stables for the winter months. *Am J Vet Res.* 1988;49(11):1990-1992.
44. **Martin-Rosset W.** Particularité de la croissance et du développement du cheval. *Ann Zootech.* 1983;32(1):109-130.
45. **Martin-Rosset W, Boccard B, Jussiaux M, et al.** Croissance relative des différents tissus, organes et régions corporelles entre 12 et 30 mois chez le cheval de boucherie de différentes races lourdes. *Ann Zootech.* 1983;32(2):153-174.
46. **Martin-Rosset W.** L'alimentation du cheval. In: *Alimentation des chevaux.* Paris: INRA, 1990, 90-108.
47. **Martin-Rosset W.** Croissance osseuse chez le cheval. In: *Comptes rendus de la 27<sup>ième</sup> journée de la Recherche Equine.* 7 mars 2001. Paris : Haras Nationaux, 2001, 73-100.
48. **Millis DL, Lieb S, Ott EA.** Influence of exercise and training on bone development in yearling horses. *Proceedings of the 9<sup>th</sup> Equine Nutrition Physiology Symposium.* 1983:50-54.
49. **Mol JA, Rijnberk A.** Pituitary fonction. In: *Clinical Biochemistry of domestic animals.* 5<sup>ième</sup> ed. Academic press, 1997, 533-536.
50. **Nielsen BD, O'Connor CI, Rosenstein DS, et al.** Influence of trotting and supplemental weight on metacarpal bone development. *Equine Vet J Suppl.* 2002;34:236-240.
51. **Paragon B-M, Blanchard G, Valette J-P, et al.** Suivi zootechnique de 439 poulains en région Basse-Normandie: Croissance pondérale, staturale et estimation du poids. In: *Comptes rendus de la 26<sup>ième</sup> journée de la Recherche Equine.* 1er mars 2000. Paris: Haras Nationaux, 2000, 3-11.
52. **Peauroi JR, Fisher DJ, Mohr FC, et al.** Primary hyperparathyroidism caused by a fonctional parathyroid adenoma in a horse. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;212(12):1915-1918.
53. **Pezzoli G, Del Bue M.** Evaluation of bone development in trotting horses and athletic activity. *Folia Vet Lat.* 1975;5(3):399-411.
54. **Price JS, Jackson B, Eastell R, et al.** Age related changes in biochemical markers of bone metabolism in horses. *Equine Vet J.* 1995;27(3):201-207.
55. **Price JS, Jackson B, Eastell R, et al.** The response of the skeleton to physical training: a biochemical study in horses. *Bone.* 1995;17(3):221-227.
56. **Price JS.** Biochemical markers of bone metabolism in horses: Potentials and limitations? *Vet J.* 1998;156(3):163-165.
57. **Price JS, Jackson BF, Gray JA, et al.** Biochemical markers of bone metabolism in growing thoroughbreds: a longitudinal study. *Res Vet Sci.* 2001;71(1):37-44.
58. **Reed SM, Bayly WM.** Disease of specific bone systems. In: *Equine internal medicine.* WB Saunders Compagny, 1998, 930.
59. **Rosol TJ, Capen CC.** Calcium-regulating hormones and diseases of abnormal mineral metabolism. In: *Clinical biochemistry of domestic animals.* 5<sup>ième</sup> ed. Academic press, 1997, 672-674.
60. **Rosol TJ, Capen CC.** Calcium-regulating hormones and diseases of abnormal mineral metabolism. In: *Clinical biochemistry of domestic animals.* 5<sup>ième</sup> ed. Academic press, 1997, 638-642.
61. **Rosol TJ, Capen CC.** Calcium-regulating hormones and diseases of abnormal mineral metabolism. In: *Clinical biochemistry of domestic animals.* 5<sup>ième</sup> ed. Academic press, 1997, 628-633.
62. **Rosol TJ, Capen CC.** Calcium-regulating hormones and diseases of abnormal mineral metabolism. In: *Clinical biochemistry of domestic animals.* 5<sup>ième</sup> ed. Academic press, 1997, 648-654.
63. **Savage CJ, McCarthy RN, Jeffcott LB.** Effects of dietary phosphorus and calcium on induction of dyschondroplasia in foals. *Equine Vet J Suppl.* 1993;16:80-83.

64. **Schryver HF, Craig PH, Hintz HF.** Calcium metabolism in ponies fed varying levels of calcium. *J Nutr.* 1970;100(8):955-964.
65. **Schryver HF, Hintz HF, Craig PH.** Phosphorus metabolism in ponies fed varying levels of phosphorus. *J Nutr.* 1971;101(9):1257-1263.
66. **Schryver HF, Hintz HF, Craig PH.** Calcium metabolism in ponies fed a high phosphorus diet. *J Nutr.* 1971;101(2):259-264.
67. **Schryver HF, Hintz HF, Lowe JE.** Calcium and phosphorus inter-relationships in horse nutrition. *Equine Vet J.* 1971;3(3):102-109.
68. **Schryver HF, Hintz HF, Lowe JE.** Calcium metabolism, body composition and sweatlosses of exercise horses. *Am J Vet Res.* 1978;39(2):245-248.
69. **Stanier WB, Kronfeld DS, Wilson JA, et al.** Growth of thoroughbreds fed a low-protein supplement fortified with lysine and threonine. *J Anim Sci.* 2001;79(8):2143-2151.
70. **Stewart F, Goode JA, Allen WR.** Growth hormone secretion in the horse: unusual pattern at birth and pulsatile secretion through to maturity. *J Endocrinol.* 1993;138(1):81-89.
71. **Szenci O, Nemeth F, Stollar Z, et al.** Effects of storage time and temperature on ionized calcium concentration in equine blood, plasma, and serum. *J Am Vet Med Assoc.* 1994;204(8):1224-1226.
72. **Thompson KN, Baker JP, Jackson SG.** The influence of supplemental feed on growth and bone development of nursing foals. *J Anim Sci.* 1988;66(7):1692-1696.
73. **Thompson KN, Jackson SG, Baker JP.** The influence of high planes of nutrition on skeletal growth and development of weanling horses. *J Anim Sci.* 1988;66(10):2459-2467.
74. **Toquet MP, Lemazurier E, Valette J-P, et al.** La croissance osseuse chez le poulain: Approche à l'aide de différents paramètres biochimiques. In: *Comptes rendus de la 27<sup>ième</sup> journée de la Recherche Equine.* 7 mars 2001. Paris: Haras Nationaux, 2001, 115-124.
75. **Valette J-P, Blanchard G, Paragon B-M, et al.** Bilan de l'enquête sur l'élevage équin en Basse-Normandie: Suivi zootechnique et statu radiographique des poulains. *Epidémiol et santé anim.* 2000;38:27-37.
76. **Vervuert I, Coenen M, Wedemeyer U, et al.** Biochemical markers of bone in young standardbred horses during different types of exercise and training. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2002;49(8):396-402.
77. **Voges F, Kienzle E, Meyer H.** Investigations on the composition of horse bones. *Proc 11<sup>th</sup> Equine Nutr Physiol Symp.* 1990;10(3):208-214.
78. **Wysocki AA, Klett RH.** Hair as an indicator of the calcium and phosphorus status of ponies. *J Anim Sci.* 1971;32(1):74-78.