

PETER ROSSDALE ET LA REPRODUCTION ÉQUINE : HISTOIRE D'UN VISIONNAIRE, "THE GREAT CATALYST"

PETER ROSSDALE AND EQUINE REPRODUCTION: THE STORY OF A MAN WITH VISION, "THE GREAT CATALYST"

Par Pascale CHAVATTE-PALMER¹ et Françoise HESS-DUDAN²

(Communication présentée le 19 mai 2022, manuscrit accepté le 29 juin 2022)

RÉSUMÉ

Le Dr. Peter Rossdale (1927-2021) a exercé toute sa vie à Newmarket, en Angleterre. Fondateur de la plus importante clinique équine d'Europe, il est aussi l'un des grands contributeurs à la modernisation de la médecine vétérinaire équine, en particulier en périnatalogie. Son apport à cette discipline résulte de sa recherche clinique mais aussi de multiples collaborations scientifiques avec le monde vétérinaire et médical dans le monde entier. Auteur de multiples ouvrages destinés à la profession, il est à l'origine de l'association britannique des vétérinaires équins (British Equine Veterinary Association). Il a été l'éditeur de *Equine veterinary journal* pendant 30 ans et créé *Equine veterinary education*. Son parcours remarquable illustre sa vision de la profession vétérinaire alliant médecine vétérinaire de pointe, recherche clinique et diffusion des connaissances aux étudiants et aux professionnels de la filière équine.

Mots-clés : cheval, périnatalogie, poulain, jument, médecine vétérinaire

ABSTRACT

*Dr. Peter Rossdale (1927-2021) practiced all his life in Newmarket, England. Founder of the most important equine clinic in Europe, he is also one of the major contributors to the modernization of equine veterinary medicine, particularly in perinatology. His contribution to this discipline results from his clinical research but also from multiple scientific collaborations with the veterinary and medical worldwide. He is the author of many professional books and founder of the British Equine Veterinary Association. He was the editor of *Equine Veterinary Journal* for 30 years and created *Equine Veterinary Education Journal*. His remarkable career illustrates his vision of the veterinary profession combining advanced veterinary medicine, clinical research and dissemination of knowledge to students and professionals in the equine sector.*

Keywords: Horse, Perinatology, Foal, Mare, Veterinary Medicine

INTRODUCTION

Dr Peter Rossdale est né le 8 septembre 1927 et a quitté ce monde le 26 novembre 2021, à l'âge de 94 ans (Figure 1). Au cours de ces 94 années, il a révolutionné la médecine vétérinaire en reproduction et périnatalogie équine. Avec un père dévoué à la médecine, une affinité personnelle pour les chevaux (sa première ambition était de devenir jockey), Peter Rossdale (aussi raccourci à Peter dans la suite de ce texte) choisit de devenir vétérinaire en médecine équine parce que cette profession allie les intérêts de son enfance et une attraction instinctive pour la

biologie et la recherche. En 1948 il obtient l'équivalent d'une licence en sciences naturelles au *Trinity college* de Cambridge. Ce temps passé dans cet établissement va donner le ton de sa future carrière scientifique et le point de départ d'une collaboration étroite pour plus de quarante ans avec Marian Silver (Ousey & Fowden 2012), future professeure de physiologie à l'université de Cambridge. Peter poursuit ses études de médecine vétérinaire au *Royal College of Veterinary Surgeons* à Londres (Hunt *et al.* 2021 ; Marr & Mair 2022). Ses études terminées, Peter rejoint un cabinet vétérinaire à Newmarket, berceau des courses et de l'élevage du Pur-Sang puis ouvre sa propre clinique

1- DVM, PhD, Université Paris-Saclay, UVSQ, INRAE, BREED, 78350, Jouy-en-Josas, France
École nationale vétérinaire d'Alfort, BREED, 94700, Maisons-Alfort, France. Courriel : pascale.chavatte-palmer@inrae.fr
2- DVM, Villmergerstrasse 20, 5619 Büttikon, Suisse. Courriel : frudan@bluewin.ch



équine en 1959, toujours à Newmarket, où il exercera tout au long de sa carrière. Dès cette période, il développe son intérêt pour la reproduction et les poulains. En 1961 avec son premier associé en 1961, Michael Hunt, il crée “*Rossdale and Partners*”, qui deviendra au cours des années l’une des plus grandes cliniques équinées européennes. Stimulé par une curiosité insatiable, Peter veut accroître les connaissances sur l’origine des pathologies afin de pouvoir offrir des traitements qui reposent sur des données scientifiques, réalisant très tôt que le manque de connaissances est la cause principale des souffrances physiques et mentales de ses patients équins. Étant avant tout un clinicien dévoué, sa devise sera et restera basée sur le concept de “*horse welfare*”, concept novateur à l’époque, qu’il développe et qui fait aujourd’hui partie de notre quotidien. Comme il n’y a que peu de choses publiées dans le domaine de la reproduction équine dans les années 50, Peter dédie une grande partie de son temps à l’observation et à la documentation de ses cas cliniques puis à leur publication, avec une spécialisation en médecine périnatale (Mahaffey & Rossdale 1957 ; 1959 ; 1965) et un intérêt particulier pour la comparaison des pathologies et de leurs traitements avec ceux de la médecine humaine (Mahaffey & Rossdale 1957 ; 1959 ; Rossdale 1967a).



Figure 1 : Peter Rossdale, photo prise à Ocala, Floride, en 1992 (photo P. Chavatte-Palmer)

Sur la base de ses travaux publiés les années suivantes (Rossdale, 1967a, 1967b, 1968a, 1968b ; Rossdale & Short, 1967 ; Rossdale *et al.* 1967), Peter reçoit en 1966 le titre de FRCVS, *Fellow of the Royal College of Veterinary Surgeons*. Il est persuadé que les cliniciens comme lui-même sont les mieux placés pour faire de la recherche. Il ouvre ainsi la voie à un nouveau type de recherche clinique et devient probablement le premier clinicien à faire ce qu’on appelle, 50 ans plus tard, de l’“*Evidence based medicine*” (Rossdale 1978, 2000 ; Rossdale *et al.* 2010). Newmarket et ses environs (Cambridge) sont un milieu propice à la rencontre d’autres scientifiques du monde médical et vétérinaire. Le caractère enthousiaste de Peter et sa capacité innée de collaborer d’une part et de déléguer d’autre part, lui permettent, malgré le peu de temps qu’il a à sa disposition pour la recherche, d’accroître le nombre de ses publications de manière exponentielle, publiant plus de 200 articles scientifiques publiés dans des journaux à comité de lecture (Ousey & Fowden 2012 ; Hunt *et al.* 2021 ; Marr & Mair 2022) et de nombreux ouvrages dédiés à la profession et traduits dans plusieurs langues (Rossdale & Ricketts 1974, 1983 ; Rossdale, 1976 ; Rossdale & Wreford 1993). Ses principaux collaborateurs sont les Drs Leo Mahaffey, Roger Short, Desmond Leadon et Jenny Ousey, les professeurs Leo Jeffcott, Twink Allen, Marian Silver, Robert Comline et Ian Silver. De plus, l’enthousiasme de Peter attire une multitude de personnes qui l’assistent dans son travail de recherche car elles sont immédiatement recrutées aussitôt qu’elles manifestent de l’intérêt, qu’elles soient des cliniciens (vétérinaires mais aussi médecins), des chercheurs, des étudiants, divers personnels et même des secrétaires, l’ensemble lui valant son surnom auto-attribué de “*Great Facilitator*” ou “*Great Catalyst*”. Enfin, la proximité de Newmarket avec le monde académique (Université de Cambridge) permet à Peter Rossdale de développer un autre point marquant de sa personnalité, la combinaison de plusieurs activités complémentaires. Avec une contribution majeure en périnatalogie équine (mais pas seulement), Peter incarne ainsi brillamment la vision du vétérinaire qu’il décrit lui-même comme celle - idéalement - d’un professionnel embrassant trois activités à la fois : celle de vétérinaire praticien avec engagement dans la recherche clinique et participation à la diffusion des connaissances à la communauté (Rossdale, 1985).

ROSSDALE & PARTNERS

Après la création de “*Rossdale and Partners*” lorsque Michael Hunt rejoint Peter Rossdale en 1961, la clientèle ne cesse de croître. Peter se rend compte très tôt de l’importance d’avoir des spécialistes au sein de sa clinique et développe le concept de “*specialism*” (spécialisation) qu’il recommandera au monde vétérinaire tout au long de sa carrière (Rossdale, 1999). En 1965 Colin Peace se joint à la clinique pour développer la chirurgie, Raymond Hope en 1968 se spécialise en médecine et management des chevaux de courses à l’entraînement, rapidement secondé par Nick Wingfield-Digby, qui met en place les examens cytologiques comme aide au diagnostic et monte un premier laboratoire de diagnostic avec Jo Mahaffey et Ian Silver (pour l’analyse des gaz sanguins). En 1973, ils sont rejoints par Sydney Ricketts, spécialiste en reproduction. Il prend la

direction du laboratoire, qui devient rapidement un centre de service de référence (Rossdale, 1999). Plus de 60 ans plus tard, “Rossdale and Partners” est devenu “Rossdale Veterinary Surgeons” (<https://www.rossdales.com>), officiellement inauguré par la reine Elizabeth II en 1998 (Rossdale, 1999). Il s'agit de la plus grande clinique équine privée d'Europe, centre de renommée mondiale, qui abrite plus de 50 vétérinaires, un centre de diagnostic, un laboratoire, un centre de pathologie et une importante pratique ambulatoire à Newmarket avec deux branches régionales supplémentaires. Peter prend sa retraite en 2002 tout en permettant l'utilisation de son nom à vie (Hunt *et al.* 2021). L'ouverture du nouveau laboratoire modernisé pour 1,9 million de livres sterling a eu lieu la veille de son décès.

RECHERCHE CLINIQUE : MATURATION FŒTALE ET SANTÉ DU POULAIN

Le plus grand legs de Peter est sans aucun doute représenté par l'ampleur des connaissances scientifiques publiées qui découlent de ses travaux en périnatologie équine (Ousey & Fowden, 2012) et pour lesquels - entre autres - l'Université de Cambridge lui octroie un degré de Docteur en Philosophie (PhD) en 1985. Les connaissances accumulées par Peter Rossdale et ses nombreux collaborateurs, notamment avec les Drs Anne Koterba, Tim Kudd, Phil Kosch, Frank Pipers et Willa Drummond à l'Université de Gainesville en Floride initient dans les années 80, à la fois en Europe et aux États-Unis, la mise en place d'unités de soins intensifs pour les poulains nouveau-nés (Figure 1). Dans ce chapitre, nous ne présenterons qu'une partie de son travail, en relation avec la maturation fœtale et le rôle des progestagènes foeto-maternels.

Neonatal Maladjustment Syndrome

Au début de sa carrière, Peter rencontre le Professeur Leo Mahaffey, originaire d'Australie, alors pathologiste au “Animal Health Trust's Equine Research Station” à Newmarket. De cette rencontre, Peter retiendra toute sa vie - et l'enseignera à son tour - combien il est important que le clinicien assiste à l'autopsie de ses patients ! Leo Mahaffey guidera Peter dans ses premières recherches et plusieurs publications découleront de leur collaboration (Rossdale *et al.* 1967 ; Mahaffey & Rossdale 1957 ; Mahaffey & Rossdale 1958 ; Rossdale & Mahaffey 1958 ; Mahaffey & Rossdale 1959 ; Mahaffey & Rossdale 1965). Une de leurs premières publications paraît dans le journal *The Lancet* (Mahaffey & Rossdale, 1959) et décrit les symptômes observés chez des poulains Pur-Sang survenant le plus souvent au cours des 6 premières heures suivant une naissance facile et rapide. Les symptômes débutent soudainement par l'apparition de mouvements abrupts et non coordonnés de l'encolure et de la tête, suivis par des périodes de convulsion souvent accompagnées de sons gutturaux ou sifflants émis par le poulain qui rappellent parfois les aboiements d'un chien. Des parallèles sont tirés avec un syndrome néonatal humain décrit sous le terme de “barker syndrome”. L'autopsie de ces poulains révèle des anomalies pulmonaires et du système nerveux central (Palmer & Rossdale, 1976), suggérant une mauvaise adaptation post-natale du système nerveux et/ou du système cardio pulmonaire, sans qu'un lien de cause à effet définitif ne puisse être avancé. Le

concept de *Neonatal Maladjustment Syndrome* (NMS) est proposé. Peter Rossdale étant pionnier pour sa description clinique, les premières investigations étiologiques et le management des poulains souffrant de ce syndrome (Toribio 2019) qui sont aussi appelés *barkers*, *wanderers*, *dummies* et/ou convulsifs. Le syndrome de NMS fait partie du groupe II parmi les quatre groupes de maladies néonatales que Peter décrit en 1972 (Rossdale 1972) en fonction des symptômes observés chez les poulains. Peter suggère que les causes de ce syndrome sont liées à une hypoxie et/ou des problèmes circulatoires avant, pendant ou après la naissance, reconnaissant également que diverses pathophysiologies peuvent conduire au même syndrome. Ultérieurement, il propose la classification de ce syndrome en deux catégories en fonction de la durée de gestation, du déroulement de la parturition et du moment de l'apparition des symptômes cliniques, le groupe I, à bon pronostic, incluant une durée de gestation normale, une parturition sans problèmes et un comportement du nouveau-né normal à la naissance, l'apparition des symptômes neurologiques ne survenant que dans les 6-24 heures après la naissance (Clément 1987 ; Hess-Dudan & Rossdale 1996). Peter est ainsi l'un des premiers à établir le lien entre certaines pathologies et des problèmes survenus au cours du développement fœtal. En 2019, Toribio (Toribio 2019) propose que les noms de NMS, *dummy foal* et/ou d'*Equine neonatal encephalopathy* soient utilisés pour décrire ce syndrome car ils sont basés sur les signes cliniques et non sur des processus pathophysiologiques qui sont toujours mal définis. Les observations de Peter Rossdale restent pertinentes au vu des connaissances actuelles basées sur l'anamnèse, les signes cliniques, les résultats de l'autopsie et de l'association récente de ce syndrome avec des stéroïdes neuroactifs, suggérant fortement que différents syndromes partagent les mêmes symptômes cliniques. L'étiopathologie de ces syndromes reste obscure bien que des périodes d'ischémie et/ou d'hypoxie et dysfonctions endocriniennes et métaboliques restent suspectées (Madigan *et al.* 2012 ; Dembek *et al.* 2017 ; Aleman *et al.* 2019 ; Toribio 2019). Alors que les progestagènes dont la concentration est élevée à la naissance disparaissent très rapidement de la circulation chez les poulains normaux, elles restent ou sont élevées chez les poulains malades, particulièrement chez les poulains atteints de NMS (Holtan *et al.* 1991 ; Houghton *et al.* 1991 ; Rossdale *et al.* 1991). Il est à relever que Peter est le premier à faire le lien chez ses patients entre la sévérité de leur condition et l'élévation des progestagènes circulantes dont font partie les stéroïdes neuroactifs (Rossdale *et al.* 1995). La caractérisation de ces progestagènes démontre déjà la présence du 3β -hydroxy-5 β -pregnan-20-one ou 3β 5P auquel le nom d'allopregnanolone fut donné ultérieurement et qui sera reconnu comme un neurostéroïde puissant, modulateur du récepteur GABA, traversant la barrière hématoencéphalique. S'appuyant sur les travaux de Peter, John Madigan suspecte alors que le neurostéroïde allopregnanolone est responsable d'une part de la somnolence physiologique du fœtus *in utero* et d'autre part de l'état somnolent pathologique des poulains souffrant de NMS. En effet, l'injection d'allopregnanolone chez des poulains sains en période périnatale induit chez ces derniers des symptômes similaires à ceux observés lors de NMS (Madigan *et al.* 2012). Madigan et ses collaborateurs proposent qu'une anomalie de la maturation fœtale, en particulier au niveau de l'axe hypotha-

lamus-hypophyse-surrénale, est à l'origine de la persistance - ou réapparition - des neurostéroïdes dans le plasma du poulain. Ainsi, la réduction des concentrations d'allopregnanolone dans le plasma permettrait la résolution de la pathologie. D'autres travaux émettent l'hypothèse que la pression thoracique exercée par le passage du col lors d'une parturition normale permet d'activer une transition d'un état d'endormissement relatif vers un état de pleine conscience (Diesch & Mellor 2013), qui pourrait être lié à la suppression de ces neurostéroïdes. Madigan *et al.* (2012), supposent alors que le poulinage typiquement rapide des poulains NMS ne permet pas la suppression complète de la production de précurseurs de l'allopregnanolone et d'autres neurostéroïdes par la surrénale. Un nouveau traitement consistant à effectuer une pression élevée ou à l'aide d'une corde enroulée autour du thorax de poulain (*squeezing*), pendant environ 20 minutes, mimant la phase d'expulsion du fœtus lors de la parturition, s'avère efficace comme complément thérapeutique pour le traitement des poulains atteints de NMS et/ou de somnolence (Aleman *et al.* 2019). Il est proposé que cette technique de *squeezing* induit la maturation surrénalienne bien que les mécanismes mis en jeu restent encore à explorer.

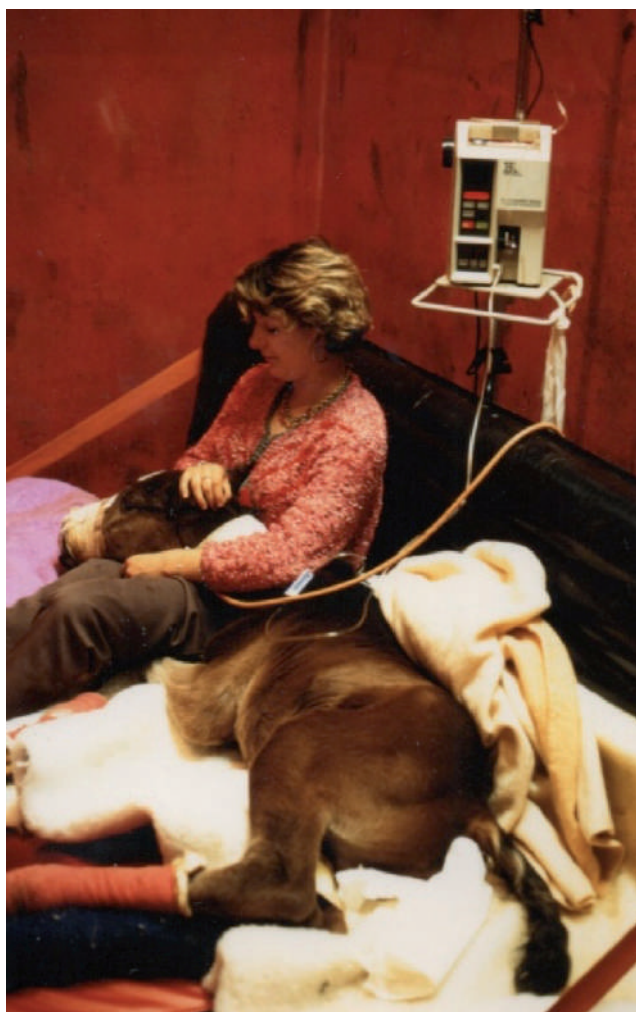
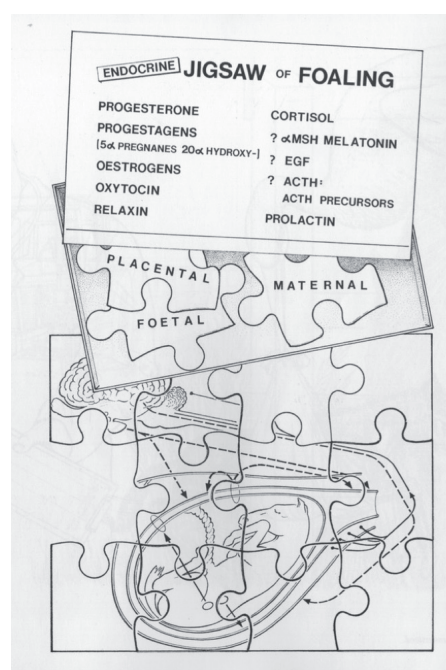


Figure 2 : Première installation de soins intensifs chez Rossdale & partners, 1989 (photo de Pascale Chavatte-Palmer, prise par Peter Rossdale)

Biosynthèse fœto-placentaire des progestagènes

Dans le groupe II de la classification des pathologies du poulain établie par Rossdale figure aussi la prématurité, qui reste un problème clinique important, en particulier chez le Pur-Sang (Rossdale 1972). L'observation d'une durée de gestation très variable chez la jument et la nécessité de surveiller les animaux la nuit pour assister au poulinage (Rossdale & Short 1967) sont à l'origine de ses travaux visant d'une part à prédire le moment du poulinage et d'autre part à en comprendre les mécanismes (Figure 3).



Many hormones, emanating from the mare, foetus and placenta, may play a part in determining when foaling will occur.

Figure 3 : Illustration de la complexité des mécanismes hormonaux du poulinage créée pour les besoins scientifiques de Peter Rossdale par John Fuller (Fuller, 1990)

Dans un premier temps, l'observation d'une relation entre les concentrations en calcium, sodium et potassium dans les sécrétions mammaires et l'imminence du poulinage a permis de proposer ce dosage en pratique pour réduire le temps de surveillance des juments. Bien que d'autres méthodes aient maintenant été développées pour prédire ou détecter le poulinage, cette méthode reste la moins onéreuse et la plus utilisée en reproduction équine (Diel de Amorim *et al.* 2019). Chez la jument gestante, en l'absence de progestérone plasmatique à partir d'environ 120 jours de gestation (Holtan *et al.* 1975, 1991), des métabolites de la progestérone ou progestagènes sont présents. Leurs concentrations plasmatiques dans la circulation maternelle augmentent très considérablement deux à trois semaines avant la mise-bas, qu'elle soit physiologique ou prématurée (Rossdale *et al.* 1991). L'étude de la biosynthèse fœto-placentaire de ces progestagènes permet d'expliquer

l'absence de progestérone plasmatique (Schutzer & Holtan, 1995, 1996 ; Chavatte *et al.* 1997) et de proposer que l'augmentation anténatale de progestagènes fût liée à la maturation foétale. De plus, les progestagènes étant capables d'inhiber leur propre biosynthèse à des concentrations élevées (Chavatte *et al.* 1995), cette augmentation tardive permettrait aussi de réduire les concentrations du 5α -dihydroprogesterone (5α -DHP), le progestagène se liant préférentiellement au récepteur de la progestérone (Chavatte-Palmer *et al.* 2000) et pouvant être à l'origine de la quiescence du myomètre (Fowden *et al.* 2002), ce qui a été récemment confirmé (Scholtz *et al.* 2014 ; Conley, 2016 ; Conley & Ball, 2019).

Maturation foétale

Afin de compléter ses activités de recherche clinique, Peter Rosedale obtient un support financier du "Wellcome Trust" qui prend en charge et entretient à la station de l'*Animal Health Trust Equine Research* à Newmarket un troupeau de 10-20 ponettes de 1978-1983 et un étudiant en thèse pour trois ans (D.P. Leadon). Ce troupeau sera ensuite entretenu par d'autres financements comme le *Horse Betting Levy Board* qui contribue aux dépenses des recherches et finance un étudiant en Master (J.C. Ousey). Plusieurs projets de collaboration sont mis sur pied avec d'autres instituts médicaux et départements universitaires intéressés par la médecine comparative et soutenus financièrement par différentes sources. Ainsi, durant les premières six années après l'établissement du troupeau expérimental, une quantité importante de données, est obtenue. En particulier :

- Les poulains induits prématurément peuvent être classés suivant leur comportement post-natal et leur aptitude à survivre.
- Les gaz sanguins et le profil acido-basique est significativement altéré chez les poulains prématurés (Rose *et al.* 1982).
- Les paramètres de numération/formule sanguine liés à la lignée hématopoïétique (érythrocytes, hématoците et hémoglobine) et le volume des érythrocytes à la naissance permettent l'estimation de la maturité foétale à la naissance (Jeffcott *et al.* 1982) lignée blanche (le nombre total de cellules et rapport des neutrophiles : lymphocytes (ratio) sont indicateurs du degré de préparation du fœtus à la naissance et permet de prédire les chances de survie de cet individu.
- La capacité du cortex surrénalien à répondre à l'augmentation de l'ACTH endogène d'un individu est fortement liée à sa capacité à survivre en milieu extra-utérin (Silver *et al.* 1984).
- Le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) joue un rôle régulateur sur l'homéostasie cardiovasculaire au cours de la période péri-natale du poulain, comme chez les autres espèces (Broughton-Pipkin *et al.* 1982).
- Une corrélation positive existe entre la concentration endogène de glucose et celle d'insuline à tous les âges mais la réponse des cellules beta du pancréas et les concentrations de glucose qui sont capables d'induire la décharge d'insuline varient en fonction de l'âge (Fowden *et al.* 1982).
- La moelle épinière est du point de vue neurochimique plus mature chez le cheval que chez la vache, le mouton et le porc. Les résultats chez les poulains prématurés ne mettent pas en évidence d'anomalies lipidiques qui pourraient suggérer une

immaturité ou une dégénérescence de la myéline (Sweasey *et al.* 1982).

- Les poumons du fœtus équin mûrent tôt et au cours du dernier trimestre de la gestation on distingue déjà une architecture adulte des vaisseaux sanguins et des trabeculae (Barnard *et al.* 1982). Chez les poulains dysmatures, un contenu moindre en collagène est observé, sans doute résultant d'anomalies du collagène et du *cross-linking*. Il est suggéré que ces anomalies de structure au niveau des poumons pourraient être la cause d'hémorragies dans le système nerveux central.

Après cette période intense de production scientifique, qui a permis de définir le concept de "préparation à la naissance" (Rossdale & Silver 1982), le troupeau de ponettes est maintenu encore une dizaine d'années et permet de continuer à explorer les phénomènes de maturation foétale et post-natale. Enfin, Peter Rosedale est l'un des premiers à comprendre l'intérêt pour la médecine équine (Rossdale & Ousey 2003) des découvertes de David Barker et Nick Hales durant les années 1990 sur l'origine développementale de la santé et des maladies (*Developmental Origins of Health and Disease*, DOHaD) (Barker 1998).

FORMATION ET DIFFUSION DE L'INFORMATION VÉTÉRAIRE

"L'homme éduqué est celui qui continue à apprendre" : telle est l'une des devises de Peter Rosedale qui devient un des membres fondateurs de la *British Equine Veterinary Association* (BEVA, <https://www.beva.org.uk/>) en 1961 et de l'*International Symposia for Equine Reproduction* (ISER, <https://www.iser-online.org/>) en 1973. Parallèlement à ses travaux de clinicien et de chercheur, il est l'éditeur pendant plus de 30 ans (1980-2010) de *Equine Veterinary Journal* (EVJ), avant d'en devenir Éditeur émérite à vie. Le journal, publié au départ par BVA publishing Services, est rapidement pris en charge par sa propre maison d'édition R&W jusqu'à la fin des années 1980 quand EVJ Ltd (*Equine Veterinary Journal Limited*), appartenant à la BEVA, prend le relais. EVJ devient la publication officielle pour les membres de BEVA. La volonté perpétuelle de Peter d'améliorer les standards de qualité en médecine clinique le pousse avec succès à publier des articles qui sont tous soumis aux revues à comité de lecture dès 1975 et concernent tous les aspects de la science vétérinaire équine. Pour parfaire à la demande de publications qui ne cesse de s'accroître, le journal augmente de taille, puis en nombre de volumes, pour permettre de passer à environ 80 articles par an vers les années 80 à plus de 130 en 2010. Le journal devient un des principaux journaux de science vétérinaire équine et reste dans le haut des indices de citations en science vétérinaire (Facteur d'impact de 2,888 en 2022). Peter démontra à quel point il était conscient des changements majeurs au sein de la profession vétérinaire amenés par la spécialisation en publiant dès 1983 des suppléments EVJ à thèmes spécifiques ainsi que des numéros spéciaux du journal traitant en profondeur d'un sujet unique. A près de 80 ans, c'est encore Peter qui encourage et soutient la publication en ligne d'EVJ (Blikslager *et al.* 2011 ; Silver *et al.* 2011 ; Marr & Mair, 2022). Sur son initiative, un second journal, dévolu à l'éduca-

tion continue des vétérinaires, est créé en collaboration avec Lawrence Gerring et Janet Wade qui en deviennent initialement les coéditeurs. En 1986, le premier numéro du journal *Equine Veterinary Education* (EVE) voit le jour. Ce journal aussi connaît un grand succès d'une part par le nombre de ses contributeurs qui augmente de façon exponentielle et d'autre part par l'enthousiasme de ses lecteurs. Le succès de cette nouvelle aventure est couronné par un accord avec l'*American Association of Equine Practitioners* (AAEP) et dès 1999 chacun des numéros sera réimprimé aux USA et distribué aux membres de l'AAEP. EVE compte parmi les plus importants journaux d'éducation pour les praticiens de langue anglaise en médecine équine. *Last but not least*, Peter Rosedale organise de nombreux congrès, en particulier autour de la périnatalogie, dont les congrès financés par la fondation Havermeier (<http://www.havermeyerfoundation.org/>) qui réunissent cliniciens et chercheurs aussi bien vétérinaires que médecins.

CONCLUSION

L'intérêt scientifique de Peter Rosedale ne se limite pas seulement à la biologie de la reproduction et au poulain. Il publie aussi largement dans d'autres domaines, par exemple sur les problèmes de management des juments reproductrices, des jeunes chevaux à l'entraînement, sur les maladies infectieuses, les maladies cardiaques, la nutrition et les examens cliniques des jeunes chevaux pour les ventes. Peter Rosedale participe à d'innombrables conférences dans le monde entier, toujours généreux dans le partage de ses connaissances et de son expertise avec tous ceux qui sont intéressés. Ceci lui vaut l'admiration et le respect de toute la communauté vétérinaire et académique et entre autres, trois titres honorifiques de docteur *honoris causa* des universités d'Edimbourg, de Berne et de Sydney. Parmi d'autres honneurs il reçoit un titre de *Fellowship de l'Australian College of Veterinary Scientists* en 1975 et celui d'*Honorary Life Membership* de la *British Equine Veterinary Association* en 1978. L'université de Cambridge lui octroie le

titre de Docteur en Philosophie (PhD) sur la base de ses travaux publiés dans le domaine de la périnatalogie et biologie de la reproduction, rare honneur décerné à un clinicien. De nombreux prix lui sont décernés au cours de sa carrière comprenant entre autres le "*John Henry Steel Memorial Prize*", le "*William Hunting Prize*", le "*Tierklinik Hochmoor International Prize*", le "*Dalrymple Champneys Prize and Cup, the Duke of Devonshire Award*" pour sa contribution à l'industrie anglaise de reproduction équine ainsi que le prix "*BEVA Equine Welfare Award*". Peter Rosedale est immortalisé dans le "*Hall of fame*" du "*Kentucky's Equine Research*". En 1998, il se voit attribuer un OBE (*Order of the British Empire*) pour ses services rendus dans le domaine de la science vétérinaire équine par la reine Elizabeth II. Son dévouement, son sens de l'observation, sa curiosité insatiable, sa capacité à contacter et fédérer autour de lui, à créer des liens et à collaborer ainsi que son humour en font un personnage exceptionnel, comme l'ont écrit ses collègues Anthony Blikslager, Rob Christley, Leo Jeffcott, Ian Silver et René van Weeren : "*Peter Rosedale is the most remarkable colleague with unbounded vision and energy - he is an organiser and entrepreneur par excellence, a great scientist and researcher, a prestigious author and an extraordinary veterinarian. These characteristics together with his remarkable modesty, a great sense of humour and a philosophical view of the world, has made it more than a privilege to work with him*" (Blikslager et al. 2011). Il a aussi été l'inspirateur d'un nombre incalculable de jeunes vétérinaires et le mentor des deux autrices de cet article. Tous les vétérinaires praticiens en équine peuvent se sentir redevables et reconnaissants envers Peter Rosedale qui dès les années 60 a, non seulement reconnu que la pratique de la médecine vétérinaire doit être basée au quotidien sur la science, mais surtout à son immense legs de connaissances laissé à la communauté vétérinaire sur lequel repose une grande partie de cette science. Les deux journaux, EVJ et EVE, dont le développement desquels il a joué un rôle primordial continueront d'améliorer les connaissances des vétérinaires et par là, la condition des patients équins, l'un des vœux les plus chers de Peter Rosedale.

REMERCIEMENTS

Les auteures remercient la contribution de Jan Wade, Jenny Ousey et de nombreux autres anciens collègues et amis de Peter Rosedale pour leur aide et leurs conseils pour la rédaction de cet article.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteures ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

BIBLIOGRAPHIE

- Aleman M, McCue PM, Chigerwe M, Madigan JE. Plasma concentrations of steroid precursors, steroids, neuroactive steroids, and neurosteroids in healthy neonatal foals from birth to 7 days of age. *J vet intern med.* 2019; 33: 2286-2293.
- Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond).* 1998; 95: 115-128.
- Barnard K, Leadon DP, Silver IA. Some aspects of tissue maturation in fetal and perinatal foals. *J Reprod Fertil. Suppl.* 1982; 32: 589-595.
- Blikslager A, Christley R, Jeffcott L, Silver I, van Weeren R. Dr Peter Rosedale, OBE, Editor *Equine Veterinary Journal* 1980-2010. *Equine vet J.* 2011; 43: 2.



- Broughton-Pipkin F, Rossdale PD and Frauentfelder H. Changes in the renin-angiotensin system of the mare and foal at parturition. *J Reprod Fertil. Suppl.* 1982; 32: 555-561.
- Chavatte P, Rossdale P, Tait A. Modulation of 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase (3 α -HSD) activity in the equine placenta by pregnenolone and progesterone metabolites. *Equine vet J.* 1995; 27: 342-347.
- Chavatte P, Holtan D, Ousey JC and Rossdale PD. Biosynthesis and possible biological roles of progestagens during equine pregnancy and in the newborn foal. *Equine vet J.* 1997; 29: 89-95.
- Chavatte-Palmer P, Duchamp G, Palmer E, Ousey JC, Rossdale PD, Lombès M. Progesterone, oestrogen and glucocorticoid receptors in the uterus and mammary glands of mares from mid- to late gestation. *J Reprod Fertil. Suppl.* 2000; 661-672.
- Clément SF. Convulsive and allied syndromes of the neonatal foal. *Vet Clin N Am-Equine.* 1987; 3: 333-344. Conley AJ. Review of the reproductive endocrinology of the pregnant and parturient mare. *Theriogenology* 2016; 86: 355-365.
- Conley AJ, Ball BA. Steroids in the establishment and maintenance of pregnancy and at parturition in the mare. *Reproduction* 2019; 158: R197-R208.
- Dembek KA, Timko KJ, Johnson LM, Hart KA, Barr BS, David B, Burns TA, Toribio RE. Steroids, steroid precursors, and neuroactive steroids in critically ill equine neonates. *Vet J (London, England: 1997)* 2017; 225: 42-49.
- Diel de Amorim M, Montanholi Y, Morrison M, Lopez Rodriguez M, Card C. Comparison of Foaling Prediction Technologies in Periparturient Standardbred Mares. *J Equine Vet Sci* 2019; 77: 86-92.
- Diesch TJ, Mellor DJ. Birth transitions: Pathophysiology, the onset of consciousness and possible implications for neonatal maladjustment syndrome in the foal: Pathophysiology, onset of consciousness and neonatal maladjustment syndrome. *Equine vet J.* 2013; 45: 656-660.
- Fowden AL, Ellis L, Rossdale PD. Pancreatic beta cell function in the neonatal foal. *J Reprod Fertil. Suppl.* 1982; 32: 529-535.
- Fowden A, Ousey J, Forhead A, Rossdale P, Grainger L, Houghton E. Uteroplacental production of 5 α -pregnane-3,20-dione (5 α DHP) in pregnant mares. *Theriogenology.* 2002; 58: 821-824.
- Fuller J. Fuller's view from the attic. R & W Publications, Ltd, Newmarket. 1990; p100.
- Hess-Dudan F, Rossdale PD. Neonatal maladjustment syndrome and other neurological signs in the newborn foal: Part 2. *Equine vet Educ.* 1996; 8: 79-83. Holtan DW, Nett TM, Estergreen VL. Plasma Progestins in Pregnant, Postpartum and Cycling Mares. *J Anim Sci.* 1975; 40: 251-260.
- Holtan DW, Houghton E, Silver M, Fowden AL, Ousey J, Rossdale PD. Plasma progestagens in the mare, fetus and newborn foal. *J Reprod Fertil. Suppl.* 1991; 44: 517-528.
- Houghton E, Holtan D, Grainger L, Voller B, Rossdale P, Ousey J. Plasma progestagen concentrations in the normal and dysmature newborn foal. *J Reprod Fertil.* 1991; 609-617.
- Hunt M, Ricketts SW, Wingfield Digby N, Carson, D D, McGladdery A, Barrelet F *et al.* Peter Daniel Rossdale. *Vet Rec* 2021; 189: 483-484.
- Jeffcott LB, Rossdale PD, Leadon DP. Haematological changes in the neonatal period of normal and induced premature foals. *J Reprod Fertil. Suppl.* 1982; 537-544.
- Madigan JE, Haggett EF, Pickles KJ, Conley A, Stanley S, Moeller B, Toth B, Aleman M. Allopregnanolone infusion induced neurobehavioural alterations in a neonatal foal: is this a clue to the pathogenesis of neonatal maladjustment syndrome? *Equine vet J. Suppl.* 2012; 109-112.
- Mahaffey LW, Rossdale PD. The newborn infant's oxygen-supply. *Lancet* 1957; 2: 95-95.
- Mahaffey LW, Rossdale PD. A convulsive syndrome in newborn foals resembling pulmonary syndrome in the newborn infant. *Lancet* 1959; 1: 1223-1225.
- Mahaffey LW, Rossdale PD. An abortion due to *allescheria boydii* and general observations concerning mycotic abortions of mares. *Vet rec* 1965; 77: 541-545.
- Marr CM, Mair T. Peter D Rossdale, OBE, MA, PhD, Dr (h.c.) Berne, Dr (h.c.) Edinburgh, DVSc (h.c.) Sydney, DESM, FACVSc, FRCVS. 1927-2021. *Equine vet J.* 2022; 54: 192-196.
- Ousey JC, Fowden AL. Peter Rossdale's scientific contribution to equine perinatology. *Equine vet J.* 2012; 44: 1-2.
- Palmer A, Rossdale P. Neuropathological changes associated with neonatal maladjustment syndrome in thoroughbred foal. *Res Vet Sci.* 1976; 20: 267-275.
- Rose RJ, Rossdale PD, Leadon DP. Blood gas and acid-base status in spontaneously delivered, term-induced and induced premature foals. *J Reprod Fertil. Suppl.* 1982; 32: 521-528.
- Rossdale PD. Guardians of the Horse: Past, Present and Future. London: Brit Equine Vet. Assoc. 1999.
- Rossdale PD. Clinical studies on the newborn thoroughbred foal. I. Perinatal behaviour. *Brit Vet J.* 1967a; 123: 470-481.
- Rossdale PD. Clinical studies on the newborn Thoroughbred foal. II. Heart rate, auscultation and electrocardiogram. *Brit Vet J.* 1967b; 123: 521-532.
- Rossdale PD. Abnormal perinatal behaviour in the Thoroughbred horse. *Brit Vet J.* 1968a; 124: 540-553.
- Rossdale PD. PH and pCO₂ of equine amniotic fluid at the time of birth. *Biologia Neonatorum. Neo-Natal Studies.* 1968b; 12: 378-380.
- Rossdale PD. (3) Modern Concepts of Neonatal Disease in Foals. *Equine vet J.* 1972; 4: 117-128.
- Rossdale P. Clinicians' view of prematurity and dysmaturity in thoroughbred foals. *P Roy Soc Med.-London;* 1976; 69: 631-634.
- Rossdale P. Combining research with veterinary practice. *Can Vet J.* 1978; 19: 327-330.
- Rossdale PD. Part 1: Practice, teaching and research - A common philosophy - Part 2: Concepts of critical care in the newborn foal. *Equine Vet J.* 1985; 17: 343-353.
- Rossdale P. Why the clinician should publish: publish and be praised. *Equine vet Educ.* 2000; 12: 282-283.
- Rossdale PD, Ousey JC. Fetal programming for athletic performance in the horse: potential effects of IUGR. *Equine vet Educ* 2003; 14: 98-111.
- Rossdale PD, Ricketts SW. *The Practice of Equine Stud Medicine.* London: Baillière Tindall. 1974.

- Rossdale PD, Ricketts SW. *Equine Stud Farm Medicine*. London: Baillière Tindall. 1983.
- Rossdale PD, Short RV. The time of foaling of Thoroughbred mares. *J Reprod Fertil*. 1967; 13: 341-343.
- Rossdale PD, Silver M. The concept of readiness for birth. *Journal of Reproduction and Fertility*. Supplement 1982: 32 507-510.
- Rossdale PD, Wreford SM. *Horse's Health from A to Z: An Equine Veterinary Dictionary*. Newton Abbot: David & Charles. 1993; 199: 3.
- Rossdale PD, Pattle RE, Mahaffey LW. Respiratory Distress in a Newborn Foal with Failure to form Lung Lining Films. *Nature* 1967; 215: 1498-1499.
- Rossdale PD, Ousey JC, Cottril CM, Chavatte PC, Allen WR, McGladdery AJ. Effects of placental pathology on maternal plasma progestagens and mammary secretion calcium concentrations and on neonatal adrenocortical function in the horse. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1991; 44: 579-590.
- Rossdale P, Ousey J, McGladdery A, Prandi S, Holdstock N, Grainger L, Houghton E. A retrospective study of increased plasma progestagen concentrations in compromised neonatal foals. *Reprod Fertil and Dev.* 1995; 7: 567.
- Rossdale PD, Jeffcott LB, Holmes MA. Clinical evidence: an avenue to evidence-based medicine. *Equine vet J.* 2010; 35: 634-635.
- Scholtz EL, Krishnan S, Ball BA, Corbin CJ, Moeller BC, Stanley SD, McDowell KJ, Hughes AL, McDonnell DP, Conley AJ. Pregnancy without progesterone in horses defines a second endogenous biopotent progesterone receptor agonist, 5 α -dihydroprogesterone. *PNAS* 2014; 111: 3365-3370.
- Schutzer WE, Holtan DW. Novel progestin metabolism by the equine utero-fetal-placental unit. *Biol. Reprod.* 1995; 52: 188 (Abstract S1).
- Schutzer WE, Holtan DW. Steroid transformations in pregnant mares: Metabolism of exogenous progestins and unusual metabolic activity in vivo and in vitro. *Steroids* 1996; 61: 94-99.
- Silver M, Ousey JC, Dudan FE, Fowden AL, Knox J, Cash RS, Rossdale PD. Studies on equine prematurity 2: Post natal adrenocortical activity in relation to plasma adrenocorticotrophic hormone and catecholamine levels in term and premature foals. *Equine vet J.* 1984; 16: 278-286.
- Silver IA, Jeffcott LB, Rossdale PD. Fifty years of the British Equine Veterinary Association as a facilitator of progress in equine clinical science. *Equine vet J.* 43 618-631.
- Sweasey D, Patterson DS, Leadon DP. Chemical composition of the spinal cord in the normal developing fetus and in the premature foal. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1982; 32: 563-567.
- Toribio RE. Equine Neonatal Encephalopathy: Facts, Evidence, and Opinions. *Vet Clin N Am-Equine.* 2019; 35: 363-378.

PETER ROSSDALE AND EQUINE REPRODUCTION: THE STORY OF A MAN WITH VISION, "THE GREAT CATALYST"

PETER ROSSDALE ET LA REPRODUCTION ÉQUINE : HISTOIRE D'UN VISIONNAIRE, "THE GREAT CATALYST"

By Pascale CHAVATTE-PALMER¹, Françoise HESS-DUDAN² and Jan WADE³

(Communication presented on May 19, 2022, manuscript accepted on June 29, 2022, English version accepted on December 2, 2022)

ABSTRACT

Dr. Peter Rossdale (1927-2021) practised throughout his career in Newmarket, England. Founder of the most important equine clinic in Europe, he was also one of the major contributors to the modernisation of equine veterinary medicine, particularly in perinatology. His contribution to this discipline results from his clinical research and from multiple scientific collaborations with veterinary and medical colleagues throughout the world. He published widely in peer-reviewed journals, was the author of many textbooks and a founder of the British Equine Veterinary Association. He was the Editor of Equine Veterinary Journal and Equine Veterinary Education for many years. His remarkable career illustrates his vision of combining advanced veterinary medicine, clinical research and dissemination of knowledge to peers, students and professionals in the equine industry.

Keywords: Horse, Perinatology, Foal, Mare, Veterinary Medicine

RÉSUMÉ

Le Dr. Peter Rossdale (1927-2021) a exercé toute sa vie à Newmarket, en Angleterre. Fondateur de la plus importante clinique équine d'Europe, il est aussi l'un des grands contributeurs à la modernisation de la médecine vétérinaire équine, en particulier en périnatalogie. Son apport à cette discipline résulte de sa recherche clinique mais aussi de multiples collaborations scientifiques avec le monde vétérinaire et médical dans le monde entier. Auteur de multiples ouvrages destinés à la profession, il est à l'origine de l'association britannique des vétérinaires équins (*British Equine Veterinary Association*). Il a été l'Éditeur de *Equine veterinary Journal* pendant 30 ans et créé *Equine veterinary Education*. Son parcours remarquable illustre sa vision de la profession vétérinaire alliant médecine vétérinaire de pointe, recherche clinique et diffusion des connaissances aux étudiants et aux professionnels de la filière équine.

Mots-clés : cheval, périnatalogie, poulain, jument, médecine vétérinaire

INTRODUCTION

Dr Peter Rossdale (Figure 1) was born on 8th September 1927 and died on 26th November 2021, at the age of 94. During his career he revolutionised veterinary medicine in equine reproduction and perinatology. With a father devoted to medicine and a personal affinity for horses (his first ambition was to become a jockey), Peter chose to become a veterinary surgeon in equine medicine because this combined his childhood interests with an instinctive attraction to biology and research. In 1948 he obtained the equivalent of a BSc in Natural

Sciences at Trinity College, Cambridge. His time there set the tone for his future scientific career and the starting point for a close collaboration for over forty years with Marian Silver (Ousey and Fowden, 2012), the future professor of physiology at Cambridge University. Peter went on to study veterinary medicine at the Royal College of Veterinary Surgeons in London (Hunt *et al.* 2021; Marr and Mair, 2022). After completing his studies, Peter joined a veterinary practice in Newmarket, the birthplace of racing and thoroughbred breeding, and then opened his own equine practice in 1959, again in Newmarket, where he remained throughout his career.

1- DVM, PhD, Université Paris-Saclay, UVSQ, INRAE, BREED, 78350, Jouy-en-Josas, France. National Veterinary School of Alfort, BREED, 94700, Maisons-Alfort, France. Mail: pascale.chavatte-palmer@inrae.fr

2- DVM, Villmergerstrasse 20, 5619 Büttikon, Switzerland. Mail: frdudan@bluewin.ch

3- Junipars, Ashfield Green, Wickhambrook, Newmarket, CB8 8UZ, UK. Mail: janwade@btinternet.com



During this period, he developed a particular interest in breeding and foals. With his first partner in 1961, Michael Hunt, he created 'Rossdale and Partners', which became over the years one of the largest European equine clinics in Europe. Stimulated by an insatiable curiosity, Peter wanted to increase the knowledge of the origin of pathologies in order to be able to offer treatments based on scientific data, realising very early on that the lack of knowledge was the main cause of the physical and mental suffering of his equine patients. Being above all a dedicated clinician, his motto was always based on the concept of 'horse welfare', an innovative concept at the time, which he developed and which is now part of our daily lives. As there was little published in the field of equine reproduction in the 1950s, Peter devoted much of his time to observing, documenting and publishing his clinical cases, specialising in perinatal medicine (Mahaffey and Rossdale, 1957, 1959, 1965) and with a particular interest in comparing pathologies and their treatment with those of human medicine (Mahaffey and Rossdale, 1957, 1959; Rossdale, 1967a). On the basis of his work published in the following years (Rossdale, 1967b, a, 1968a, b; Rossdale and Short, 1967; Rossdale *et al.* 1967), Peter was awarded the FRCVS by thesis, Fellowship of the Royal College of Veterinary Surgeons in



Figure 1 : Peter Rossdale, Ocala, Florida, 1992 (photo P. Chavatte)

1966. He believed that clinicians like himself were ideally placed to conduct research. He thus paved the way for a new type of clinical research and probably became the first clinician to do what is known, 50 years later, as **Evidence based medicine** (Rossdale 1978, 2000; Rossdale *et al.* 2010). Newmarket and the surrounding area proved an ideal area to meet other medical and veterinary scientists. Peter's enthusiastic nature and innate ability to collaborate on the one hand and delegate on the other, has enabled him, despite the limited time available for research, to increase his publication output exponentially, publishing over 200 scientific papers in peer-reviewed journals (Ousey and Fowden, 2012; Hunt *et al.* 2021; Marr and Mair, 2022) and numerous books dedicated to the profession and translated into several languages (Rossdale and Ricketts, 1974, 1983; Rossdale, 1976; Rossdale and Wreford, 1993). His main collaborators were Drs Leo Mahaffey, Roger Short, Desmond Leadon and Jenny Ousey; and Professors Leo Jeffcott, Twink Allen, Marian Silver, Robert Comline and Ian Silver. In addition, Peter's enthusiasm attracted a multitude of people to assist him in his research work as they were recruited as soon as they expressed an interest in his areas of interest, be they clinicians (veterinarians and medical doctors), researchers, students, various staff and even secretaries, all of whom earned him his reputation as 'Great Facilitator' or 'Great Catalyst'.

Further, Newmarket's proximity to the academic world at the University of Cambridge enabled Peter to develop another of his passions: the combination of several complementary activities. He pursued his vision of a veterinarian that embraces three activities at once: practising veterinary medicine, conducting clinical research and ensuring the dissemination of knowledge gained (Rossdale, 1985).

ROSSDALE & PARTNERS

When Michael Hunt joined Peter Rossdale in 1961, the clientele continued to grow. Peter realised early on the importance of having those with specialist interests in his clinic and developed the concept of 'specialism' which he would recommend to the veterinary world throughout his career (Rossdale, 1999). In 1965 Colin Peace joined the clinic to develop surgery, Raymond Hope in 1968 specialised in medicine and the management of racehorses in training. In 1973 they were joined by Sydney Ricketts, a reproductive specialist who developed the laboratory into a reference service centre (Rossdale, 1999). Nick Wingfield-Digby then introduced cytological tests as an aid to diagnosis and set up the first diagnostic laboratory with Jo Mahaffey and Ian Silver (for blood gas analysis). More than 60 years later, Rossdale and Partners became Rossdale Veterinary Surgeons (<https://www.rossdales.com>), officially opened by Her Majesty the Queen in 1998 (Rossdale, 1999). It is among the largest private equine clinics in Europe, a world-renowned centre, housing over 50 veterinarians, a diagnostic centre, laboratory, pathology centre and a large outpatient practice in Newmarket with two additional regional branches. Peter retired in 2002 while allowing his name to be used for life (Hunt *et al.* 2021). The opening of the new £1.9 million modernised laboratory took place the day before his death.

CLINICAL RESEARCH: FOETAL MATURATION AND FOAL HEALTH

Peter's greatest legacy is undoubtedly the breadth of published scientific knowledge that resulted from his work in equine perinatology (Ousey and Fowden, 2012) and for which - among other things - he was awarded a Doctor of Philosophy (PhD) degree by Cambridge University in 1985. The knowledge accumulated by Peter and his numerous collaborators, including Dr Anne Koterba, Dr Tim Cudd, Dr Phil Kosch, Dr Frank Pipers and Dr Willa Drummond at the University of Gainesville in Florida, led to the establishment of intensive care units for new-born foals (Figure 2) in the 1980s in both Europe and the USA. In this chapter, we will present only part of his work in relation to foetal maturation and the role of foetal progestagens.



Figure 2 : Pascale Chavatte-Palmer in the first intensive care facility at Rossdale & Partners.)

Neonatal Maladjustment Syndrome

Early in his career, Peter met Professor Leo Mahaffey, an Australian pathologist at the Animal Health Trust's Equine Research Station in Newmarket. From this meeting, Peter learnt a lesson

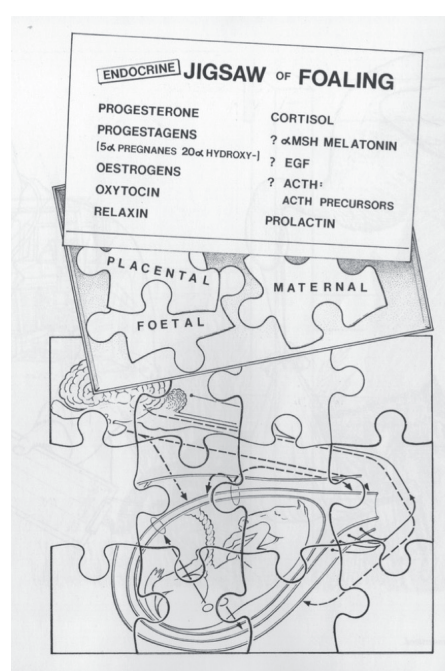
for life - and taught it: the importance of clinicians attending the autopsy of their patients! Leo Mahaffey guided Peter in his early research and several publications resulted from their collaboration (Rossdale *et al.* 1967; Mahaffey and Rossdale, 1957; Mahaffey and Rossdale 1958; Rossdale and Mahaffey, 1958; Mahaffey and Rossdale 1959; Mahaffey and Rossdale, 1965). One of their earliest publications appeared in the *Lancet* (Mahaffey and Rossdale, 1959) and described the symptoms observed in Thoroughbred foals occurring most often during the first 6 hours after an easy and rapid birth. Symptoms begin suddenly with the onset of abrupt, uncoordinated movements of the neck and head, followed by periods of convulsion often accompanied by guttural or whistling sounds made by the foal which are sometimes reminiscent of a dog's bark. Parallels are drawn with a human neonatal syndrome described as 'barker syndrome'. Necropsy of these foals reveals pulmonary and central nervous system abnormalities (Palmer and Rossdale, 1976), suggesting post-natal maladaptation of the nervous and/or cardiopulmonary systems, although a definitive causal link cannot be made. The concept of Neonatal Maladjustment Syndrome (NMS) was proposed, with Peter Rossdale pioneering its clinical description, early aetiological investigations and management of foals suffering from this syndrome (Toribio, 2019), which are also known as barkers, wanderers, dummies and/or convulsives. The NMS syndrome belongs to group II of the four groups of neonatal diseases that Peter described in 1972 (Rossdale, 1972) based on the symptoms observed in foals. He suggested that the causes of this syndrome are related to hypoxia and/or circulatory problems before, during or after birth, also recognising that various pathophysiologies can lead to the same syndrome. He later proposed the classification of this syndrome into two categories based on length of gestation, course of parturition and time of onset of clinical symptoms. Category 1 had a good prognosis, including normal length of gestation, unproblematic parturition and normal new-born behaviour at birth, with the onset of neurological symptoms occurring only within 6-24 hours after birth. Category 2 foals had a much poorer prognosis (less than 50% survival rate) often having experienced an abnormal delivery and/or abnormal placenta and/or showing abnormal behaviour immediately after birth suggesting that these foals were delivered while already suffering pre-natal 'insults' as a consequence of placental deprivation and hypoxic or acidaemic episodes *in utero*. Peter was thus one of the first to link certain pathologies to problems occurring during foetal development (Clement, 1987; Hess-Dudan and Rossdale, 1996). In 2019, Toribio (2019) proposed that the terms NMS, dummy foal and/or equine neonatal encephalopathy should be used to describe this syndrome as they are based on clinical signs and not on pathophysiological processes that are still poorly defined. Peter Rossdale's observations remain relevant in the light of current knowledge based on anamnesis, clinical signs, autopsy findings and the recent association of this syndrome with neuroactive steroids, strongly suggesting that different syndromes share the same clinical symptoms. The aetiopathology of these syndromes remains unclear although periods of ischaemia and/or hypoxia and endocrine and metabolic dysfunction remain suspected (Madigan *et al.* 2012; Dembek *et al.* 2017; Aleman *et al.* 2019; Toribio, 2019). While progestagens that are elevated at birth disappear very quickly from the circulation in

normal foals, they remain elevated in diseased foals, particularly in foals with NMS (Holtan *et al.* 1991; Houghton *et al.* 1991; Rossdale *et al.* 1991). It should be noted that Peter was the first to link the severity of his patients' condition to elevated circulating progestagens, including neuroactive steroids (Rossdale *et al.* 1995). The characterisation of these progestagens already demonstrates the presence of 3 β -hydroxy-5 α -pregnan-20-one or 3 β 5P, to which the name allopregnanolone was later given and which was recognised as a powerful neurosteroid, modulator of the GABA_A receptor, crossing the blood-brain barrier. Madigan, building on Peter's work, suspected that the neurosteroid allopregnanolone was responsible for both the physiological sleepiness of the foetus *in utero* and the pathological sleepiness of foals suffering from NMS. Indeed, injection of allopregnanolone into healthy foals in the perinatal period induces symptoms similar to those observed in NMS (Madigan *et al.* 2012). Madigan *et al.* proposed that an abnormality in foetal maturation, particularly in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, is responsible for the persistence - or reappearance - of neurosteroids in foal's plasma. Thus, the reduction of allopregnanolone concentrations in the plasma would allow the resolution of the pathology. Other work hypothesises that the thoracic pressure exerted by the passage through the cervix during normal parturition activates a transition from a state of relative sleepiness to a state of full consciousness (Diesch and Mellor, 2013), which may be related to the suppression of these neurosteroids. Madigan *et al.* (2012), then speculated that the typically rapid birth of NMS foals does not allow for complete suppression of allopregnanolone precursor and other neurosteroid production by the adrenal gland and/or by other tissues. A new treatment consisting of applying high pressure with a rope wrapped around the foal's thorax (squeezing), for approximately 20 minutes, mimicking the foetal expulsion phase of parturition has been shown to be effective as an adjunct therapy for the treatment of foals with NMS and/or somnolence (Aleman *et al.* 2019). It is proposed that this squeezing procedure induces adrenal maturation although the mechanisms involved remain to be explored.

Foeto-placental biosynthesis of progestagens

Peter's group II classification of foal diseases also includes prematurity, which remains an important clinical problem, particularly in Thoroughbreds (Rossdale, 1972). The observation of a highly variable gestation period in mares and the need to monitor the animals at night to witness foaling (Rossdale and Short, 1967) led to his work to predict the timing of foaling and to understand the mechanisms (Figure 3). Initially, the observation of a relationship between calcium, sodium and potassium concentrations in mammary secretions and imminent foaling led to the proposal of this assay in practice to reduce the time spent monitoring mares. Although other methods have now been developed to predict or detect foaling, this remains the cheapest and most widely used method in equine reproduction (Diel de Amorim *et al.* 2019). In the pregnant mare, in the absence of plasma progesterone from about 120 days of gestation (Holtan *et al.* 1975, 1991), progesterone metabolites or progestagens are present. Their plasma concentrations in the

maternal circulation increase very considerably two to three weeks before parturition, whether physiological or premature (Rossdale *et al.* 1991). The study of foeto-placental biosynthesis of these progestagens helps to explain the absence of plasma progesterone (Schutzer and Holtan, 1995, 1996; Chavatte *et al.* 1997) and suggests that the ante-natal increase in progestagens was related to foetal maturation. Furthermore, as progestagens are able to inhibit their own biosynthesis at high concentrations (Chavatte *et al.* 1995), this late increase would also reduce 5 α -dihydroprogesterone (5 α -DHP) concentrations, as the progestagen binds preferentially to the progesterone receptor (Chavatte-Palmer *et al.* 2000) and may cause myometrial quiescence (Fowden *et al.* 2002), which has recently been confirmed (Scholtz *et al.* 2014; Conley 2016; Conley and Ball 2019).



Many hormones, emanating from the mare, foetus and placenta, may play a part in determining when foaling will occur.

Figure 3 : Illustration of the complexity of the hormonal mechanisms of foaling created for Peter Rossdale's scientific purposes by John Fuller (Fuller, 1990)

Foetal maturation

In order to complement his clinical research activities, Peter Rossdale obtained financial support from the Wellcome Trust who supported at the Animal Health Trust Equine Research Station in Newmarket a herd of 10-20 ponies from 1978-1983 and a PhD student for three years (D.P. Leadon). This herd was subsequently maintained by other funding bodies such as the Horserace Betting Levy Board which contributed to research expenses and funded a Masters student (J.C. Ousey). Several collaborative projects were set up with other medical institutes and university departments interested in comparative medicine

and supported financially from various sources. Thus, during the first 6 years after the establishment of the experimental herd, an important amount of data, still the basis for many studies in foals, was obtained. In particular:

- Prematurely induced foals can be classified according to their post-natal behaviour and their ability to survive.
- blood gas and acid-base status is significantly altered in premature foals (Rose *et al.* 1982).
- Blood count/formula parameters related to the haematopoietic lineage (red cells, haematocrit and haemoglobin) and erythrocyte volume at birth allow estimation of foetal maturity at birth (Jeffcott *et al.* 1982) and the white lineage (total cell count and Neutrophil: Lymphocyte ratio (N/L ratio) are indicators of the degree of preparedness of the foetus at birth and allow prediction of the individual's chances of survival.
- The ability of the adrenal cortex to respond to an individual's increased endogenous ACTH is strongly related to its ability to survive in the extrauterine environment (Silver *et al.* 1984).
- The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a regulatory role on cardiovascular homeostasis during the perinatal period of the foal, as in other species (Broughton Pipkin *et al.* 1982).
- A positive correlation exists between endogenous glucose and insulin concentration at all ages but the response of pancreatic beta cells and the concentrations of glucose that are able to induce insulin discharge vary with age (Fowden *et al.* 1982).
- The spinal cord is neurochemically more mature in horses than in cows, sheep and pigs. Results in premature foals do not show lipid abnormalities that might suggest myelin immaturity or degeneration (Sweasey *et al.* 1982).
- The lungs of the equine foetus mature early and in the last trimester of gestation a mature architecture of the blood vessels and trabeculae can already be seen (Barnard *et al.* 1982). In dysmature foals, a lower collagen content is observed, probably as a result of collagen and cross-linking abnormalities. It is suggested that these structural abnormalities in the lungs may be the cause of haemorrhages in the central nervous system.

After this intense period of scientific production, which enabled the concept of 'readiness for birth' to be defined (Rossdale and Silver, 1982), the pony herd was maintained for another ten years and enabled such clinically relevant concepts as the phenomena of foetal and post-natal maturation to be explored further (Ousey *et al.* 1998 ; Ousey *et al.* 2000 ; Ousey *et al.* 2011).

Finally, Peter Rossdale was one of the first to understand the relevance to equine medicine (Rossdale and Ousey, 2003) of David Barker and Nick Hales' findings in the 1990s on the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) (Barker, 1998).

TRAINING AND DISSEMINATION OF VETERINARY INFORMATION

"The educated man is the one who continues to learn" was one of Peter Rossdale's mottos as he became a founder member of the British Equine Veterinary Association (BEVA, <https://www.beva.org.uk/>) in 1961 and of ISER (International Symposia for Equine Reproduction, <https://www.iser-online.org/>) in 1973. In addition to his work as a clinician and

researcher, he was the Editor for over 30 years (1980 - 2010) of Equine Veterinary Journal (EVJ), before becoming Editor Emeritus for life. The journal, initially published by BVA publishing Services, was soon taken over by his own publishing company R&W until the late 1980s when EVJ Ltd (Equine Veterinary Journal Limited), owned by BEVA, took over. EVJ became the official publication for BEVA members. Peter's constant drive to improve the quality standards of clinical medicine led him to successfully publish peer-reviewed papers from 1975 onwards, covering all aspects of equine veterinary science. To meet the ever-increasing demand for publications, the Journal increased in size and number of volumes from around 80 articles in the 1980s to over 130 in 2010. The journal became one of the leading journals in equine veterinary science and remained at the top of the veterinary science citation index (Impact Factor of 2.888 in 2020). Peter demonstrated his awareness of the major changes in the veterinary profession brought about by specialisation by publishing theme-specific EVJ supplements and special issues of the journal dealing in depth with a single topic as early as 1983. At nearly 80 years of age, it was Peter who encouraged and supported the online publication of EVJ (Blikslager *et al.* 2011; Silver *et al.* 2011; Marr and Mair, 2022). On his initiative, a second journal, dedicated to the continuing education of veterinarians, was created in collaboration with Lawrence Gerring and Jan Wade who initially became co-editors. In 1986, the first issue of Equine Veterinary Education (EVE) was published. This journal was also very successful, both in terms of the number of contributors, which increased exponentially, and the enthusiasm of its readers. The success of this new venture is crowned by an agreement with the American Association of Equine Practitioners (AAEP) and from 1999 onwards each issue has been reprinted in the USA and distributed to AAEP members. EVE is one of the most important educational journals for English-speaking practitioners of equine medicine. Last but not least, Peter Rossdale organised numerous congresses, particularly in the field of perinatology, including many workshop meetings funded by the Havermeyer Foundation (<http://www.havemeyerfoundation.org/>), which bring together clinicians and researchers, both veterinary and medical.

CONCLUSION

Peter Rossdale's scientific interests were not limited to reproductive biology and the foal. He also published widely in other areas, for example on the management problems of breeding mares, young horses in training, infectious diseases, heart disease, nutrition and clinical examinations of young horses for sale. Peter Rossdale contributed to countless conferences around the world, always generous in sharing his knowledge and expertise with all who were interested. This earned him the admiration and respect of the entire veterinary and academic community, including honorary degrees from the Universities of Edinburgh, Bern and Sydney. Among other honours he was awarded a Fellowship of the Australian College of Veterinary Scientists in 1975 and Honorary Life Membership of the British Equine Veterinary Association in 1978. The University of

Cambridge awarded him a Doctor of Philosophy (PhD) on the basis of his published work in the field of perinatology and reproductive biology, a rare honour for a clinician. He received numerous awards during his career including the John Henry Steel Memorial Prize, the William Hunting Prize, the Tierklinik Hochmoor International Prize, the Dalrymple Champneys Prize and Cup, the Duke of Devonshire Award for his contribution to the British equine breeding industry and the BEVA Equine Welfare Award. Peter Rosedale is immortalised in the University of Kentucky's Equine Research Hall of Fame. In 1998 he was awarded an OBE by Queen Elizabeth II (Order of the British Empire) for services to equine veterinary science. His dedication, his observational skills, his insatiable curiosity, his ability to connect and unite, to create links and to collaborate, and his humour made him an exceptional character, as his colleagues Anthony Blikslager, Rob Christley, Leo Jeffcott, Ian Silver and René van Weeren have written: "Peter Rosedale is the most remarkable colleague with unbounded vision and energy -

he is an organiser and entrepreneur par excellence, a great scientist and researcher, a prestigious author and an extraordinary veterinarian. These characteristics together with his remarkable modesty, a great sense of humour and a philosophical view of the world, has made it more than a privilege to work with him" (Blikslager *et al.* 2011). He has also been an inspiration to countless young veterinarians and a mentor to the three authors of this article.

All practising equine veterinarians can feel indebted and grateful to Peter Rosedale who, as early as the 1960s, not only recognised that the practice of veterinary medicine must be based on science on a daily basis, but above all to his immense legacy of knowledge to the veterinary community on which much of that science is based. The two journals, EVJ and EVE, in whose development he played a pivotal role will continue to improve the knowledge of veterinarians and thereby the condition of equine patients, one of Peter Rosedale's greatest wishes.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to acknowledge the contribution of Jenny Ousey and many other former colleagues and friends of Peter Rosedale for their help and advice in writing this article.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ETHICS COMMITTEE

The drafting of this document did not require the involvement of an ethics committee.

BIBLIOGRAPHY

- Aleman M, McCue PM, Chigerwe M, Madigan JE. Plasma concentrations of steroid precursors, steroids, neuroactive steroids, and neurosteroids in healthy neonatal foals from birth to 7 days of age. *J Vet Intern Med.* 2019; 33: 2286-2293.
- Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond).* 1998; 95: 115-128.
- Barnard K, Leadon DP, Silver IA. Some aspects of tissue maturation in fetal and perinatal foals. *J Reprod Fertil. Suppl.* 1982; 32: 589-595.
- Blikslager A, Christley R, Jeffcott L, Silver I, van Weeren R. Dr Peter Rosedale, OBE, Editor Equine Veterinary Journal 1980-2010. *Equine vet J.* 2011; 43: 2.
- Broughton Pipkin F, Rosedale PD and Frauenfelder H. Changes in the renin-angiotensin system of the mare and foal at parturition. *J Reprod Fertil. Suppl.* 1982; 32: 555-561.
- Chavatte P, Rosedale P, Tait A. Modulation of 3-hydroxysteroid dehydrogenase (3-HSD) activity in the equine placenta by pregnenolone and progesterone metabolites. *Equine vet J.* 1995; 27: 342-347.
- Chavatte P, Holtan D, Ousey JC and Rosedale PD. Biosynthesis and possible biological roles of progestagens during equine pregnancy and in the newborn foal. *Equine vet J.* 1997; 29: 89-95.
- Chavatte-Palmer P, Duchamp G, Palmer E, Ousey JC, Rosedale PD, Lombès M. Progesterone, estrogen and glucocorticoid receptors in the uterus and mammary glands of mares from mid- to late gestation. *J Reprod Fertil. Suppl.* 2000; 661-672.
- Clément SF. Convulsive and allied syndromes of the neonatal foal. *Vet Clin N Am-Equine.* 1987; 3: 333-344.
- Conley AJ. Review of the reproductive endocrinology of the pregnant and parturient mare. *Theriogenology* 2016; 86: 355-365.
- Conley AJ, Ball BA. Steroids in the establishment and maintenance of pregnancy and at parturition in the pond. *Reproduction* 2019; 158: R197-R208.
- Dembek KA, Timko KJ, Johnson LM, Hart KA, Barr BS, David B, Burns TA, Toribio RE. Steroids, steroid precursors, and neuroactive steroids in critically ill equine neonates. *Vet J (London, England: 1997)* 2017; 225: 42-49.
- Diel de Amorim M, Montanholi Y, Morrison M, Lopez Rodriguez M, Card C. Comparison of Foaling Prediction Technologies in Periparturient Standardbred Mares. *J Equine Vet Sci* 2019; 77: 86-92.
- Diesch TJ, Mellor DJ. Birth transitions: Pathophysiology, the onset

of consciousness and possible implications for neonatal maladjustment syndrome in the foal: Pathophysiology, onset of consciousness and neonatal maladjustment syndrome. *Equine vet J.* 2013; 45: 656-660.

- Fowden AL, Ellis L, Rossdale PD. Pancreatic beta cell function in the neonatal fetus. *J Reprod Fertil. Suppl.* 1982; 32: 529-535.

- Fowden A, Ousey J, Forhead A, Rossdale P, Grainger L, Houghton E. Uteroplacental production of 5-pregnane-3,20-dione (5DHP) in pregnant mares. *Theriogenology.* 2002; 58: 821-824.

- Fuller, J. Fuller's view from the attic. R & W Publications, ltd, Newmarket. 1990; p100.

- Hess-Dudan F, Rossdale PD. Neonatal maladjustment syndrome and other neurological signs in the newborn foal: Part 2. *Equine vet Educ.* 1996; 8: 79-83.

- Holtan DW, Nett TM, Estergreen VL. Plasma Progestins in Pregnant, Postpartum and Cycling Mares. *J Anim Sci.* 1975; 40: 251-260.

- Holtan DW, Houghton E, Silver M, Fowden AL, Ousey J, Rossdale PD. Plasma progestagens in the mare, fetus and newborn foal. *J Reprod Fertil. Suppl.* 1991; 44: 517-528.

- Houghton E, Holtan D, Grainger L, Voller B, Rossdale P, Ousey J. Plasma progestagen concentrations in the normal and dysmature newborn foal. *J Reprod Fertil.* 1991; 609-617.

- Hunt M, Ricketts SW, Wingfield Digby N, Carson, D D, McGladdery A, Barrelet F et al. Peter Daniel Rossdale. *Vet Rec* 2021; 189: 483-484.

- Jeffcott LB, Rossdale PD, Leadon DP. Haematological changes in the neonatal period of normal and induced premature foals. *J Reprod Fertil. Suppl.* 1982; 537-544.

- Madigan JE, Haggett EF, Pickles KJ, Conley A, Stanley S, Moeller B, Toth B, Aleman M. Allopregnanolone infusion induced neurobehavioural alterations in a neonatal foal: is this a clue to the pathogenesis of neonatal maladjustment syndrome? *Equine vet J. Suppl.* 2012; 109-112.

- Mahaffey LW, Rossdale PD. The newborn infants oxygen-supply. *Lancet* 1957; 2: 95-95.

- Mahaffey LW, Rossdale PD. A convul-

sive syndrome in newborn foals resembling pulmonary syndrome in the newborn infant. *Lancet* 1959; 1: 1223-1225.

- Mahaffey LW, Rossdale PD. An abortion due to *allescheria boydii* and general observations concerning mycotic abortions of mares. *Vet Rec* 1965; 77: 541-545.

- Marr CM, Mair T. Peter D Rossdale, OBE, MA, PhD, Dr (h.c.) Bern, Dr (h.c.) Edinburgh, DVSc (h.c.) Sydney, DESM, FACVSc, FRCVS. 1927-2021. *Equine vet J.* 2022; 54 :192-196.

- Ousey JC, Fowden AL. Peter Rossdale's scientific contribution to equine perinatology. *Equine vet J.* 2012; 44: 1-2.

- Ousey JC, Rossdale PD, Dudan FE, Fowden AL. The effects of intrafetal ACTH administration on the outcome of pregnancy in the mare. *Reprod Fertil Dev.* 1998; 10(4): 359-367.

- Ousey JC, Rossdale PD, Palmer L, Grainger L, Houghton E. Effects of maternally administered depot ACTH(1-24) on fetal maturation and the timing of parturition in the mare. *Equine vet J.* 2000 Nov; 32(6): 489-496.

- Ousey JC, Kölling M, Kindahl H, Allen WR. Maternal dexamethasone treatment in late gestation induces precocious fetal maturation and delivery in healthy Thoroughbred mares. *Equine vet J.* 2011 Jul; 43(4):424-429 Palmer A, Rossdale P. Neuropathological changes associated with neonatal maladjustment syndrome in thoroughbred foal. *Res Vet Sci.* 1976; 20: 267-275.

- Rose RJ, Rossdale PD, Leadon DP. Blood gas and acid-base status in spontaneously delivered, term-induced and induced premature foals. *J Reprod Fertil. Suppl.* 1982; 32: 521-528.

- Rossdale PD. Guardians of the Horse: Past, Present and Future. London: Brit Equine Vet. Assoc. 1999.

- Rossdale PD. Clinical studies on the newborn thoroughbred foal. I. Perinatal behaviour. *Brit Vet J.* 1967a; 123: 470-481.

- Rossdale PD. Clinical studies on the newborn Thoroughbred foal. II. Heart rate, auscultation and electrocardiogram. *Brit Vet J.* 1967b; 123: 521-532.

- Rossdale PD. Abnormal perinatal behaviour in the Thoroughbred horse. *Brit Vet J.* 1968a; 124: 540-553.

- Rossdale PD. PH and pCO₂ of equine

amniotic fluid at the time of birth. *Biologia Neonatorum. Neo-Natal Studies.* 1968b; 12: 378-380.

- Rossdale PD. (3) Modern Concepts of Neonatal Disease in Foals. *Equine vet J.* 1972; 4: 117-128.

- Rossdale P. Clinicians' view of prematurity and dysmaturity in thoroughbred foals. *P Roy Soc Med. -London;* 1976; 69: 631-634.

- Rossdale P. Combining research with veterinary practice. *Can vet J.* 1978; 19: 327-330.

- Rossdale PD. Part 1: Practice, teaching and research - A common philosophy - Part 2: Concepts of critical care in the newborn foal. *Equine vet J.* 1985; 17: 343-353.

- Rossdale P. Why the clinician should publish: publish and be praised. *Equine vet Educ.* 2000; 12: 282-283.

- Rossdale PD, Ousey JC. Fetal programming for athletic performance in the horse: potential effects of IUGR. *Equine vet Educ* 2003; 14: 98-111.

- Rossdale PD, Ricketts SW. *The Practice of Equine Stud Medicine.* London: Baillière Tindall. 1974.

- Rossdale PD, Ricketts SW. *Equine Stud Farm Medicine.* London: Baillière Tindall. 1983.

- Rossdale PD, Short RV. The time of foaling of Thoroughbred mares. *J Reprod Fertil.* 1967; 13: 341-343.

- Rossdale PD, Silver M. The concept of readiness for birth. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement* 1982; 32 507-510.

- Rossdale PD, Wreford SM. *Horse's Health from A to Z: An Equine Veterinary Dictionary.* Newton Abbot: David & Charles. 1993; 199: 3

- Rossdale PD, Pattle RE, Mahaffey LW. Respiratory Distress in a Newborn Foal with Failure to form Lung Lining Film. *Nature* 1967; 215: 1498-1499.

- Rossdale PD, Ousey JC, Cottril CM, Chavatte PC, Allen WR, McGladdery AJ. Effects of placental pathology on maternal plasma progestagens and mammary secretion calcium concentrations and on neonatal adrenocortical function in the horse. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1991; 44: 579-590.

- Rossdale P, Ousey J, McGladdery A, Prandi S, Holdstock N, Grainger L, Houghton E. A retrospective study of increased plasma progestagen concen-

trations in compromised neonatal foals. *Reprod Fertil and Dev.* 1995; 7: 567.

• Rossdale PD, Jeffcott LB, Holmes MA. Clinical evidence: an avenue to evidence-based medicine. *Equine vet J.* 2010; 35: 634-635.

• Scholtz EL, Krishnan S, Ball BA, Corbin CJ, Moeller BC, Stanley SD, McDowell KJ, Hughes AL, McDonnell DP, Conley AJ. Pregnancy without progesterone in horses defines a second endogenous biopotent progesterone receptor agonist, 5 α -dihydroprogesterone. *PNAS* 2014; 111: 3365-3370.

• Schutzer WE, Holtan DW. Novel

progesterin metabolism by the equine utero-fetal-placental unit. *Biol. Reprod.* 1995; 52: 188 (Abstract S1).

• Schutzer WE, Holtan DW. Steroid transformations in pregnant mares: Metabolism of exogenous progestins and unusual metabolic activity *in vivo* and *in vitro*. *Steroids* 1996; 61: 94-99.

• Silver M, Ousey JC, Dudan FE, Fowden AL, Knox J, Cash RS, Rossdale PD. Studies on equine prematurity 2: Post-natal adrenocortical activity in relation to plasma adrenocorticotrophic hormone and catecholamine levels in term and premature foals. *Equine vet J.*

1984; 16: 278-286.

• Silver IA, Jeffcott LB, Rossdale PD. Fifty years of the British Equine Veterinary Association as a facilitator of progress in equine clinical science. *Equine vet J.* 2011 43, 618-631.

• Sweasey D, Patterson DS, Leadon DP. Chemical composition of the spinal cord in the normal developing fetus and in the premature fetal. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1982; 32: 563-567.

• Toribio RE. Equine Neonatal Encephalopathy: Facts, Evidence, and Opinions. *Vet Clin N Am-Equine.* 2019; 35: 363-378.