

Des animaux plus robustes : un enjeu majeur pour le développement durable des productions animales nécessitant l'essor du phénotypage fin et à haut débit

F. PHOCAS^{1,2}, J. BOBE³, L. BODIN^{4,5,6}, B. CHARLEY⁷, J.-Y. DOURMAD^{8,9}, N.C. FRIGGENS^{10,11}, J.-F. HOCQUETTE^{12,13}, P.-Y. LE BAIL³, E. LE BIHAN-DUVAL¹⁴, P. MORMÈDE^{4,5,6}, P. QUÈRÉ^{15,16}, F. SCHELCHER^{17,18}

¹ INRA, UMR1313 GABI, F-78352 Jouy-en-Josas, France

² AgroParisTech, UMR1313 GABI, F-75231 Paris, France

³ INRA, UR1037 LPGP, F-35000 Rennes, France

⁴ INRA, UMR1388 GenPhySE, F-31326 Castanet-Tolosan, France

⁵ Université de Toulouse INPT ENSAT, UMR1388 GenPhySE, F-31326 Castanet-Tolosan, France

⁶ Université de Toulouse INPT ENVT, UMR1388 GenPhySE, F-31076 Toulouse, France

⁷ INRA, Virologie et immunologie moléculaires, F-78352 Jouy-en-Josas, France

⁸ INRA, UMR1348 PEGASE, F-35590 Saint-Gilles, France

⁹ Agrocampus Ouest, UMR1348 PEGASE, F-35000 Rennes, France

¹⁰ INRA, UMR791 MoSAR, F-75005 Paris, France

¹¹ AgroParisTech, UMR791 MoSAR, F-75005 Paris, France

¹² INRA, UMR1213 Herbivores, F-63122 Saint-Genès-Champanelle, France

¹³ Clermont Université, VetAgro Sup, UMR1213 Herbivores, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France

¹⁴ INRA, UR83 Recherches Avicoles, F-37380 Nouzilly, France

¹⁵ INRA, UMR1282 ISP, F-37380 Nouzilly, France

¹⁶ Université François Rabelais, UMR1282 ISP, F-37200 Tours, France

¹⁷ INRA, UMR 1225 IHAP, F-31076 Toulouse, France

¹⁸ Université de Toulouse, INP, ENVT, UMR1225 IHAP, F-31076 Toulouse, France

Courriel : Florence.Phocas@jouy.inra.fr

L'élevage doit faire face aux enjeux du développement durable. Produire plus, mieux et à moindre coût doit contribuer à assurer la sécurité alimentaire mondiale et à répondre aux attentes européennes en termes de systèmes de production et de marchés très diversifiés, en particulier concernant les objectifs de bien-être animal ou de limitation des rejets animaux. Dans ce contexte, l'accès aux phénotypes grâce à des techniques d'exploration fonctionnelle plus performantes, couplé aux innovations en génomique, ouvre de nouvelles perspectives d'investigation pour caractériser précisément les animaux d'élevage afin d'améliorer les productions animales.¹

Face à des systèmes de production et des marchés très diversifiés, il y aura demain non pas *un* animal idéal, mais, pour chaque espèce d'élevage, des lignées différentes pour bien répondre à la diversité et à l'évolution des besoins tant des éleveurs que des consommateurs. Toutefois, parmi les invariants, les animaux de demain devront être (Hocquette *et al* 2012) : *i*) robustes, adaptables aux changements techniques ou naturels du milieu d'élevage (en lien avec les aléas climatiques et économiques), *ii*) efficaces pour la transformation des ressources alimentaires, respectueux de l'environnement et de l'éthique animale et *iii*) générateurs de produits de qualité.

Dans ce contexte, les contributions attendues d'un phénotypage animal fin et à haut débit concernent la biologie prédictive, à savoir la prédiction des performances à partir de caractères simples, observables précocement ou en temps réel, et à grande échelle. Les champs d'application majeurs en sont *i*) l'élevage de précision permettant une gestion individuelle de l'alimentation, de la reproduction et de la santé et *ii*) la sélection génomique, prenant en compte en particulier des caractères complexes de robustesse.

Les définitions de la robustesse sont nombreuses allant de définitions prag-

matiques simplistes, mais permettant une mesure facile, à des définitions conceptuelles très holistiques mais non opérationnelles en termes de phénotypes mesurables (Friggens *et al* 2010b). Chez les animaux d'élevage, le concept de robustesse fait généralement référence à la capacité pour un animal d'exprimer son potentiel de production dans une large gamme d'environnements sans pour autant compromettre sa reproduction, sa santé et son bien-être (Knap 2005). La robustesse peut aussi être considérée de façon beaucoup plus restrictive à l'échelle de l'expression d'un seul caractère (Kolmodin *et al* 2002). Cette robustesse correspond alors au maintien de

¹ Il est mentionné que chacun des co-auteurs a eu une contribution équivalente à l'article.

l'expression du caractère phénotypique d'intérêt de façon stable et peu dépendante des conditions environnementales (Bodin *et al* 2010).

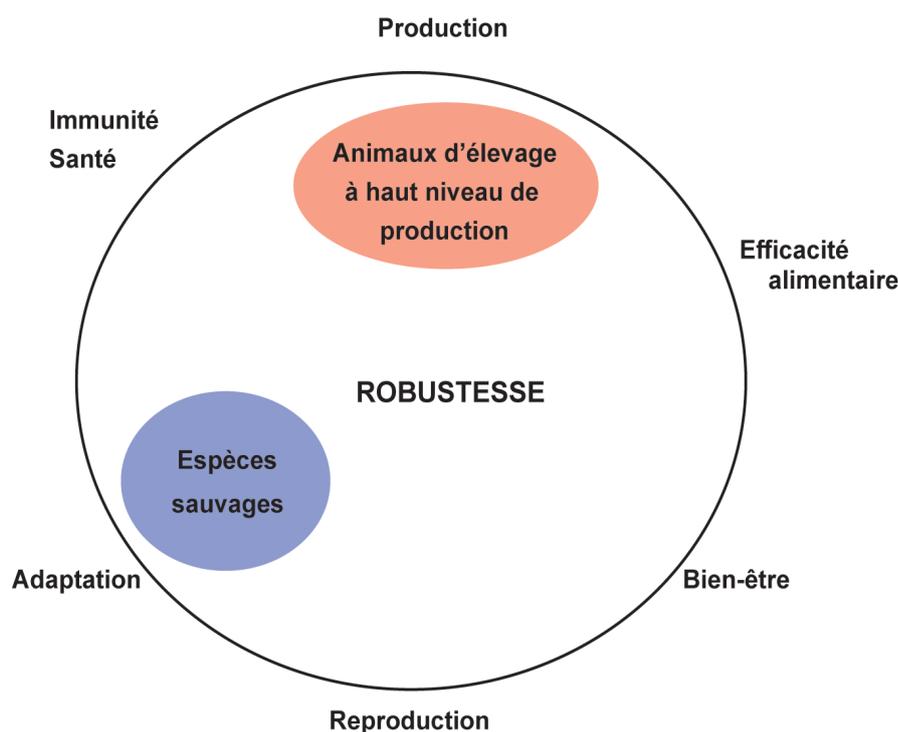
L'objet de cet article est d'évoquer les enjeux scientifiques et les verrous techniques liés au phénotypage de la robustesse des animaux d'élevage et des caractères d'adaptation qui y sont étroitement associés. L'efficacité alimentaire (Phocas *et al* 2014), la qualité des produits (Le bihan-Duval *et al* 2014) et le rôle du microbiote digestif (Calenge *et al* 2014) font l'objet de trois autres synthèses spécifiques de ce même numéro.

1 / Enjeux de production et de société

Les animaux à haut niveau de production sont fréquemment plus sensibles à la pression environnementale, ce qui traduit une perte de robustesse, avec des conséquences négatives sur certains caractères fonctionnels comme la sensibilité aux maladies ou les troubles de reproduction (Rauw *et al* 1998, Star *et al* 2008). Dans ce cas, le niveau de production réalisé est inférieur au potentiel, qui est atteint dans les conditions optimales rencontrées dans les élevages de sélection ou les stations de testage. Par exemple, les porcs élevés en conditions commerciales n'expriment pas plus de 80% de leur potentiel génétique de croissance (Dourmad *et al* 2010). Ainsi, l'objectif central de la recherche intégrée dans le domaine des animaux d'élevage est de maintenir ou de restaurer un équilibre satisfaisant entre niveau de production et aptitudes fonctionnelles de chaque animal. Améliorer la robustesse s'appuie alors sur la nécessité de trouver le meilleur compromis (ou équilibre) dans l'allocation des ressources (en particulier alimentaires) entre les différentes fonctions biologiques (figure 1).

Les enjeux du phénotypage autour de la question de la robustesse sont donc *i)* au niveau individuel, de sélectionner des animaux qui produisent au niveau attendu et de manière peu sensible à des conditions d'élevage variées, tout en maintenant leurs aptitudes fonctionnelles (reproduction, santé, comportements, bien-être) et *ii)* au sein du troupeau, de gérer la variabilité individuelle entre animaux afin de garantir la résilience du système d'élevage aux aléas des conditions d'élevage et à l'évolution globale des conditions climatiques (Tichit *et al* 2012). Ainsi, une variabilité des capacités d'adaptation des animaux à des perturbations externes de l'environnement d'élevage est susceptible d'élargir la gamme des perturbations supportées par le troupeau (Blanc *et al* 2013).

Figure 1. La robustesse : un concept central en élevage conciliant production, efficacité alimentaire, santé, bien-être et reproduction.



Face à des perturbations environnementales (ressources alimentaires limitées, agression par un pathogène, stress thermique...), la robustesse de l'animal se traduit par sa capacité à maintenir à un haut niveau les aptitudes sur lesquelles s'exerce la sélection de son espèce. Ainsi, chez les espèces sauvages soumises à la sélection naturelle, la capacité à maintenir un haut niveau de reproduction est essentielle à leur survie. Chez les espèces d'élevage, l'objectif premier de la sélection animale est de maintenir un haut niveau de production et une bonne efficacité alimentaire sans dégrader la santé, le bien-être et l'aptitude à la reproduction des animaux.

Au-delà de la dimension éthique liée au bien-être animal, maintenir des animaux en bonne santé (définis *a minima* comme étant indemnes de maladies) contribue à la rentabilité économique de l'élevage, à la qualité des produits animaux, à la maîtrise des risques zoonotiques et à la réduction des intrants médicamenteux. Par ailleurs, la présence non détectée, ou non maîtrisée, d'une maladie lors de prélèvements destinés au phénotypage de tout caractère, fausse la pertinence et la reproductibilité des mesures. En effet, le comportement y compris alimentaire, l'efficacité nutritionnelle, les métabolismes, les grandes fonctions physiologiques, les qualités notamment sanitaires des produits animaux, peuvent être profondément affectés au cours d'une maladie.

Les animaux d'élevage sont fréquemment confrontés à des situations stressantes, tant sous forme chronique (conditions environnementales sous-optimales en termes de nutrition, densité d'élevage, température et humidité, exposition aux agents pathogènes) que sous forme aiguë (manipulations, interventions de convenue, mélange d'animaux provenant de différents groupes sociaux, transport, abattage). Le stress est une composante importante

de la physiologie de l'adaptation (Dantzer et Mormède 1983). Le réduire est donc aussi un enjeu important par son impact sur la production (vitesse de croissance, efficacité alimentaire), la qualité des produits (composition de la carcasse, qualité de la viande), la résistance aux maladies (*via* la fonction immunitaire innée et adaptative), et le bien-être des animaux.

La reproduction est à la base de tout système de production animale. Maintenir ou améliorer l'efficacité de la reproduction s'avère essentiel à la productivité de l'élevage. Par ailleurs, une capacité de reproduction élevée est un des principaux leviers pour l'amélioration génétique des espèces. A ce jour, certaines espèces, notamment de poissons, ne sont pas encore domestiquées faute de savoir suffisamment maîtriser leur reproduction. Selon les espèces et filières, la maîtrise de la reproduction utilise des techniques variées allant de la reproduction naturelle, jusqu'au sexage de la semence ou des embryons, en passant par l'insémination artificielle, la fécondation *in vitro*, etc. En fonction des techniques de reproduction utilisées, ce ne sont pas nécessairement les mêmes

aptitudes qui sont recherchées chez l'animal.

2 / Enjeux et verrous de connaissance scientifique

La finalité des recherches dans le domaine du phénotypage animal est d'acquérir une connaissance systémique de la robustesse des animaux d'élevage, afin de prédire les interactions entre fonctions biologiques et entre génotypes et environnements. Deux verrous majeurs de connaissance doivent être levés pour préserver ou améliorer la robustesse des animaux : *i*) comprendre et prédire les compromis entre fonctions vitales et *ii*) comprendre et exploiter les aspects temporels de la robustesse au cours de la vie de l'animal.

2.1 / Comprendre et prédire les compromis entre fonctions vitales

Quand les ressources ne sont pas suffisantes pour assurer l'expression complète du potentiel de production et la préservation des autres fonctions vitales, une interaction génotype \times environnement, parfois couplée à l'apparition de troubles fonctionnels (locomotion, repro-

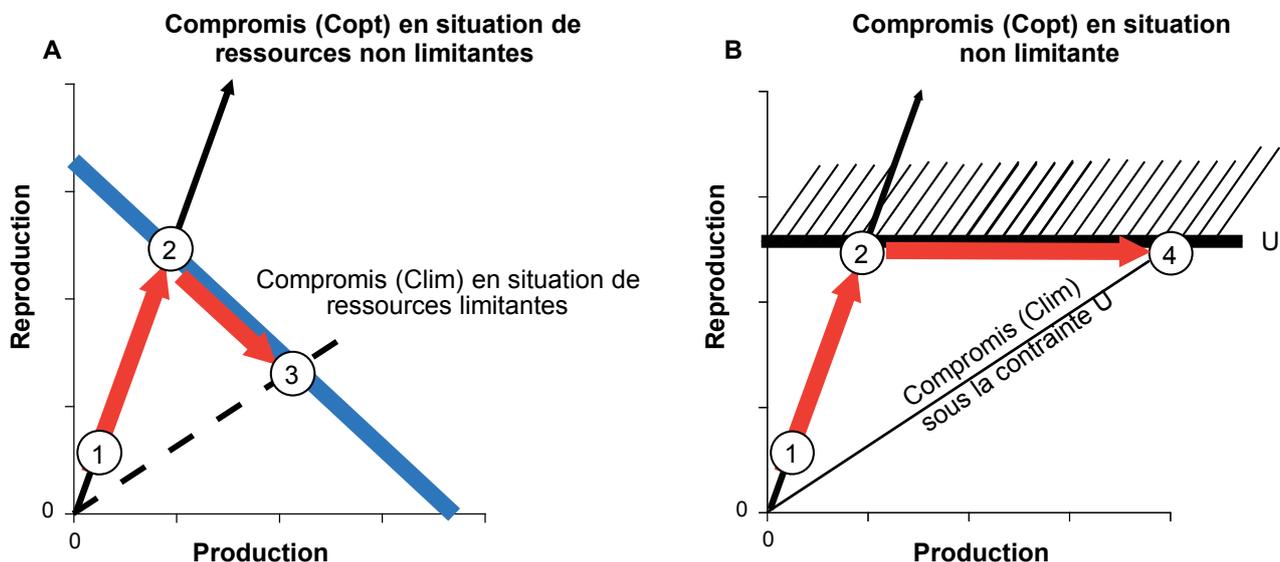
duction, sensibilité accrue aux maladies...), peut être observée. Cet antagonisme entre production et fonctions vitales est généralement expliqué par un changement de l'allocation des ressources (compromis) entre fonctions biologiques (Stearns 1992, Beilharz 1998).

Les compromis se manifestent généralement en conditions limitantes de l'environnement. L'hypothèse est donc que, si les ressources ne sont pas limitantes, il est théoriquement possible d'accroître la production sans craindre d'affecter d'autres fonctions par manque de ressources. Cette hypothèse permet d'expliquer l'évolution des performances des vaches sélectionnées pour la production laitière. Pendant longtemps, la sélection des vaches laitières a été sans effet négatif sur la reproduction. Mais au cours de ces trente dernières années, des corrélations négatives ont été observées entre production et reproduction. Elles seraient dues à un plafonnement des apports énergétiques des rations (due aux contraintes du rumen), conduisant à une sélection en conditions alimentaires limitantes (Friggens et van der Waaij 2009) (figure 2). Toutefois, un autre exemple concerne la sélection du poulet de chair où la corrélation négative entre croissance et reproduction s'observe en

situation alimentaire non limitante, les difficultés de reproduction étant diminuées par la restriction alimentaire (Brière *et al* 2011). Dans ce cas, l'excès de ressources a un effet négatif en raison des interactions hormonales existant entre les axes somatotrope et gonadotrope.

Les conditions environnementales dans lesquelles la sélection s'opère affectent grandement l'apparition de compromis. Quand l'environnement n'est pas limitant, les différences de robustesse entre animaux ne sont pas observables (Theilgaard *et al* 2007, Theilgaard *et al* 2009). Les conditions nécessaires pour apprécier la capacité adaptative à des environnements variables ou limitants sont donc différentes de celles qui permettent l'expression du potentiel de production (environnement stable et non limitant). En termes opérationnels, les stratégies de sélection efficaces pour la robustesse sont donc complexes (Amer 2012). Par ailleurs, la mesure des effets environnementaux pouvant influencer les performances zootechniques sera d'autant plus difficile à réaliser dans le futur où la tendance est à l'adoption de systèmes d'élevage moins contrôlés, dans lesquels les facteurs environnementaux seront moins clairement définis et peut-être plus nombreux. Par exemple, l'influence

Figure 2. Illustration de deux scénarios de compromis entre fonctions biologiques : A) dû à une ressource environnementale limitée, B) à l'atteinte d'un plafond physiologique (adapté de Friggens et van der Waaij 2009).



Dans ces graphiques, l'allocation des ressources entre deux fonctions biologiques, ici la Production (Prod) et la Reproduction (Repro), est indiquée par les droites passant par l'origine selon l'existence (droite Clim) ou non (droite Copt) d'une limite amenant à une nouvelle allocation des ressources entre les fonctions. L'allocation des ressources Copt est celle qui s'opère chez un animal robuste. Dans une situation non limitante, une sélection sur un caractère, par exemple Prod, permet une augmentation de performance sur ce caractère sans modifier la répartition optimale des ressources, assurant aussi une augmentation possible de performance sur le second caractère (cf. flèche allant de 1 à 2). Deux types de limites, décrits dans les scénarios A et B, finissent toutefois par ne plus permettre une sélection sans conséquence défavorable sur la robustesse et induisent un compromis entre fonctions aboutissant à une nouvelle allocation des ressources (Clim). Dans le scénario A, une limitation de la disponibilité des ressources environnementales oblige à réaliser un compromis au détriment de la réponse sur Repro quand la sélection se poursuit sur Prod (cf. flèche de 2 à 3). Dans le scénario B, la limitation est fonctionnelle ; il y a un plafond physiologique (U) à l'expression du trait Repro ne permettant plus (ou ne procurant aucun avantage sélectif) d'investir des ressources supplémentaires pour accroître le niveau de performance sur ce caractère : par conséquent, une sélection supplémentaire sur Prod engendre un nouveau compromis avec Repro et une réallocation des ressources entre fonctions biologiques (cf. flèche de 2 à 4).

sur la reproduction d'un ingrédient alimentaire de la ration est d'autant plus difficile à estimer que les régimes sont fluctuants qualitativement dans le temps. Par ailleurs, un élevage en plein air est sans doute davantage tributaire de la variabilité des conditions climatiques qu'un élevage en bâtiment conditionné. Outre les facteurs environnementaux, les caractères intrinsèques qu'exprime l'individu (état de croissance, santé, stress...) peuvent modifier sa reproduction. Là encore, la connaissance des interrelations entre fonctions biologiques est actuellement très imparfaite. Si les relations entre production de lait et expression des chaleurs des vaches laitières commencent à être comprises (Grimard *et al* 2006), on ne sait pas encore s'il existe une différence intrinsèque de qualité des ovocytes entre des vaches Holstein hyper-productives et des femelles de race rustique. Par ailleurs, quel compromis réalisent réellement les animaux en situation de stress alimentaire ? Chez les petits ruminants, la fertilité semble beaucoup plus affectée que le taux d'ovulation par ce type de stress (Bodin *et al* 1998), suggérant que, dans ce cas, le taux d'ovulation n'est pas un caractère pertinent à phénotyper pour comprendre les échecs de la reproduction. Le phénotypage fin, c'est-à-dire l'exploration détaillée de toutes les composantes de ces différents caractères, devrait ainsi apporter des informations beaucoup plus précises sur les compromis existant entre grandes fonctions en situation limitante.

Comprendre les mécanismes expliquant les compromis entre réponses biologiques de stress, production et caractères fonctionnels est essentiel. Il s'agit d'analyser la contribution des différences individuelles dans les réponses de stress sur la production, la santé et le bien-être des animaux, selon le système d'élevage et les lignées (ou races), afin de fournir de nouvelles stratégies visant à accroître la résilience et la robustesse dans le contexte d'un élevage durable. Le stress est un terme générique utilisé pour décrire la réponse généralisée, non-spécifique, à tous types d'agressions mettant en cause l'intégrité de l'organisme ou représentant une menace. Cette réponse comporte des aspects psychiques (émotions négatives), comportementaux (fuite ou lutte) et physiologiques.

Pour mieux comprendre les processus adaptatifs, deux composantes majeures sont à considérer. La première concerne l'axe corticotrope (hypothalamus-hypophyse antérieure-cortex surrénalien) et le Système Nerveux Autonome (SNA) qui sont les deux piliers des réponses physiologiques de stress (Dantzer et Mormède 1983). L'axe corticotrope contribue aux mécanismes de l'allocation

des ressources en particulier pour l'arbitrage entre production et sensibilité aux pressions environnementales (Mormède et Terenina 2012). Une réduction de l'activité corticotrope a accompagné les progrès génétiques sur l'efficacité de production, en raison de la propriété du cortisol de promouvoir le stockage de l'énergie (graisse, glycogène) au détriment de la synthèse des protéines, donc des caractères de production (Foury *et al* 2009). Lorsque les ressources ne sont pas suffisantes pour assurer la pleine expression du potentiel génétique de production, la faible activité de l'axe corticotrope peut devenir le facteur limitant l'adaptation efficace aux pressions de l'environnement, ce qui compromet les aptitudes fonctionnelles des animaux. En effet, le rôle de l'axe corticotrope dans les réactions de stress résulte de sa capacité à mobiliser l'énergie pour permettre une adaptation efficace (Koolhaas *et al* 2011). Cette activité catabolique s'exerce au détriment du potentiel de production axé sur l'anabolisme. Les ancêtres sauvages de nos animaux d'élevage, tels que le sanglier (Weiler *et al* 1998) ou la poule de jungle (« *Red Junglefowl* ») (Soleimani *et al* 2011) ont un axe corticotrope très actif et sont bien adaptés à leur environnement naturel difficile, mais leur niveau de production est faible. Par conséquent, les effets du cortisol sur la production et les caractères fonctionnels sont deux facettes du rôle de l'axe corticotrope dans l'homéostasie et l'adaptation. Il semble que ces effets du cortisol soient au moins partiellement antagonistes, ce qui suggère qu'un juste équilibre doit être trouvé pour optimiser la robustesse. Ces observations remettent aussi en question la relation qui existe entre l'axe corticotrope et le système immunitaire, les animaux sauvages (à activité corticotrope élevée) n'étant pas spécialement immunodéprimés. Par ailleurs, l'activité corticotrope et sa fonctionnalité sont très variables et fortement influencées par des facteurs génétiques (Mormède *et al* 2011a ou b).

La deuxième composante des processus adaptatifs met en jeu le comportement des animaux. Qu'on les appelle « réactivité émotionnelle ou émotivité » (Ramos et Mormède 1998) ou « *coping styles* » (Koolhaas *et al* 2010) ou encore « tendances de réponses comportementales » (personnalité, tempérament) (Mehta et Gosling 2008), les caractéristiques de réactivité comportementale sont très variables entre individus et leur expression dépend de facteurs génétiques, épigénétiques et expérientiels. Le comportement de l'animal influe fortement sur l'efficacité de production, la qualité des produits et le bien-être des animaux, tant dans ses dimensions générales (niveau général d'activité, émotivité, tendances agressives) que dans ses compo-

santes spécifiques (comportement maternel, comportements sociaux et relations Homme-animal) (Canario *et al* 2013). Le comportement est aussi une composante importante de l'autonomie des animaux et de la facilité de leur conduite en élevage. Si les aspects spécifiques du comportement de l'animal en relation avec la santé et les problèmes de bien-être (comportement maternel et survie néonatale par exemple) ont fait l'objet de plusieurs études, les travaux restent trop rares pour aborder une analyse approfondie du tempérament et des composantes comportementales spécifiques dans les maladies de production, à des fins d'amélioration de la santé et du bien-être des animaux élevés dans les systèmes intensifs.

Dans la notion de compromis entre fonctions biologiques, l'impact des troubles nutritionnels et métaboliques sur la santé des animaux reste central. En effet, la recherche de la maximisation de la production ou de son optimisation par action sur l'intrant alimentaire, peut conduire à des régimes alimentaires déséquilibrés et générateurs de troubles sanitaires. Par exemple, en élevage de ruminants l'acidose ruminale subaiguë a des conséquences multiples notamment sur les troubles locomoteurs d'origine podale (fourbure subaiguë et ses complications) (Plaizier *et al* 2008). Le déficit énergétique en début de lactation de la vache laitière est associé à des modifications qualitatives et quantitatives de la matière utile du lait, à de l'immuno-dépression et à de l'infécondité (LeBlanc 2010, Roberts *et al* 2012). Chez les ruminants, les troubles d'origine alimentaire sont donc au carrefour de maladies qualifiées de métaboliques (cétose, fièvre de lait par exemple), mais aussi d'affections complexes du pied (fourbure), et d'affections à composante infectieuse de l'utérus (endométrite) ou des mamelles (mammite). Les mécanismes en jeu impliquent le « stress oxydatif », des perturbations endocriniennes, l'immunité innée et adaptative, la réaction inflammatoire (Goff 2006, Celi 2011, LeBlanc 2012). Les questions de recherche dans ce domaine portent globalement sur *i*) la variabilité, les causes et les mécanismes des réponses individuelles à des conditions particulières d'alimentation à l'origine d'acidose ruminale, de déficits énergétique, azoté ou minéral ; *ii*) l'intégration des différentes données d'origine alimentaire, métabolique, infectieuse : avec les résultats sanitaires, techniques et économiques ; et *iii*) l'intégration des observations à l'échelle moléculaire aux conséquences à l'échelle de l'animal et du troupeau.

Conceptuellement, l'existence de ces compromis suggère qu'il est difficile de sélectionner simultanément des animaux robustes pour toutes leurs fonctions

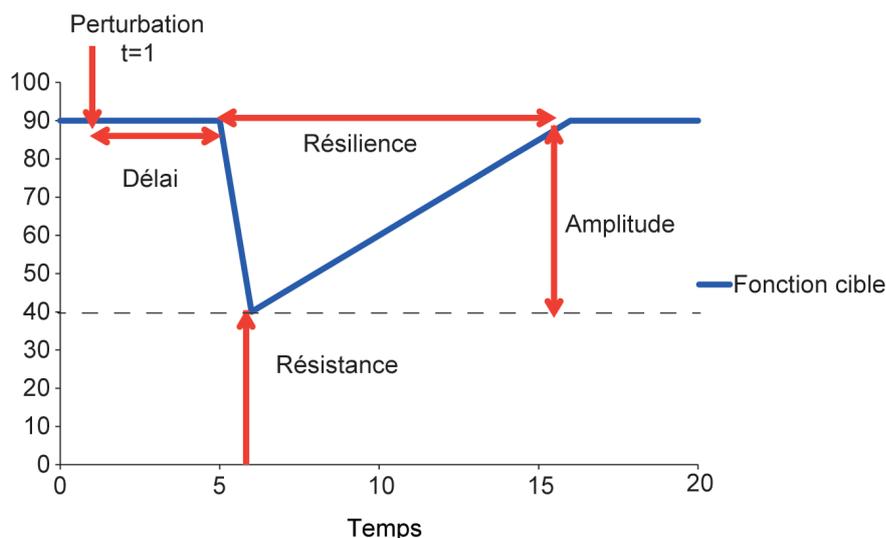
biologiques et résistants à tout type d'épreuve ou de modification environnementale. En conséquence, il est plus réaliste de définir, pour une population animale donnée, un objectif spécifique de sélection pour la robustesse, visant à co-sélectionner des performances seulement sur quelques fonctions, par exemple la production et la résistance aux maladies en situation alimentaire non limitante, ou vice versa sur la production et l'efficacité d'utilisation d'aliments variés en l'absence de pression sanitaire forte. En outre, cibler ainsi un type de robustesse a l'avantage de réduire la taille du système biologique à évaluer. L'idée est de maintenir ou de créer des lignées différentes pour répondre à la diversité et à l'évolution des systèmes de production et des marchés. Si l'animal à haut niveau de production et robuste à toute contrainte environnementale n'est qu'un idéal théorique, l'ambition reste cependant d'obtenir des animaux intra-lignées adaptables à une large gamme d'environnements.

A l'heure actuelle, nous n'avons pas les outils nécessaires pour modéliser et prédire les conséquences des stratégies de sélection et des variations de l'environnement sur les compromis entre fonctions vitales chez les animaux d'élevage. Maîtriser un objectif de robustesse dépend de la nature et de l'intensité des interrelations entre fonctions : combien de mécanismes physiologiques clés sont partagés ou antagonistes ? Notre compréhension des mécanismes sous-jacents aux compromis entre fonctions est trop limitée pour bien répondre à cette question, tant sur les plans physiologique que génétique. L'approche systémique fournit un cadre conceptuel plus favorable à la compréhension de cette complexité et de la manière dont les animaux s'adaptent à différentes contraintes, à condition d'être capable d'obtenir au préalable les informations phénotypiques nécessaires à la construction du modèle.

2.2 / Comprendre et exploiter les aspects temporels de la robustesse

La fluctuation croissante des conditions climatiques (Hansen *et al* 2011) et la nécessité d'exploiter des environnements d'élevage moins favorables pour éviter la compétition avec les besoins humains obligent à comprendre les variations temporelles de la robustesse pour les inclure dans des stratégies de conduite et de sélection des animaux. Quatre aspects essentiels sont à considérer dans la temporalité des processus biologiques impliqués : *i*) la dynamique des réponses de l'animal à des variations de l'environnement (délai et amplitude de la réponse à une perturbation, résistance, résilience ou vitesse de retour au niveau

Figure 3. Dynamique de réponse d'une fonction cible (production, reproduction, survie...) de l'animal à une perturbation de son environnement (d'après Martin et Sauvant 2010a).



initial...) qui reflète le niveau des modifications environnementales mais aussi la capacité d'adaptation de l'animal (figure 3) ; *ii*) l'influence de l'âge et de l'état physiologique sur cette capacité adaptative ; *iii*) la dynamique de tous les processus d'acclimatation ; et *iv*) la dynamique des compromis entre fonctions car le temps est lui-même une ressource avec laquelle l'animal peut jouer.

Nous ne connaissons pas suffisamment ces dynamiques pour les prendre en compte dans la conduite des animaux durant les périodes critiques (liées à l'âge et à l'état physiologique) qui influent sur la réussite de leur développement et la poursuite de leur vie productive. Réciproquement, nous ne savons pas comment le niveau de production influe sur l'état physiologique au cours du cycle biologique, en particulier dans le jeune âge ou face à des expositions répétées d'épreuves environnementales. Il faut donc comprendre les processus qui permettent à l'animal d'accroître sa capacité adaptative, comme par exemple l'acclimatation au stress thermique ou l'augmentation de la réponse immunitaire à des expositions répétées des mêmes pathogènes. Il faut aussi étudier la perte progressive de capacité adaptative liée à l'utilisation répétée d'un même mécanisme physiologique, processus affectant sans doute la longévité (Kirkwood *et al* 2000). Acclimatation renforcée et perte progressive de capacité adaptative, ont un impact sur la robustesse de l'animal au cours de la vie, en particulier *via* des mécanismes épigénétiques qu'il convient de prendre en considération.

La très grande majorité des études sur les compromis entre fonctions ne tiennent pas compte de leur évolution tem-

porelle, ni du rôle du temps, comme ressource influant sur les modalités des compromis au cours de la vie de l'animal. Une modélisation de la dynamique des compromis au cours de la vie a été récemment formalisée pour prédire les changements dans la partition de l'énergie entre les fonctions de croissance, d'accumulation des réserves corporelles, de gestation et de lactation (Martin et Sauvant 2010a et b). Ce modèle très générique peut être adapté à plusieurs espèces de mammifères (de la lapine à la vache) en ajustant simplement les valeurs des paramètres spécifiques. Il propose donc un cadre conceptuel prometteur pour développer de nouveaux aspects de la robustesse et explorer l'évolution de compromis en fonction de la variabilité des conditions environnementales dans le temps. Toutefois, ce modèle ne considère que les arbitrages de ressources matérielles (ressources alimentaires par exemple), et n'inclut pas le temps comme une ressource sur laquelle l'animal peut faire des arbitrages.

Cette évolution temporelle des arbitrages entre grandes fonctions biologiques peut être soumise à sélection. Ainsi, chez les vaches laitières, observe-t-on une corrélation génétique négative entre la durée d'ancestrus postpartum et la production laitière (Royal *et al* 2002), suggérant que la sélection a favorisé un arbitrage temporel vers la production aux dépens de la reproduction, en retardant le retour en chaleurs. D'autres exemples très clairs montrent l'impact d'une sélection intensive à une période précoce de la vie sur les arbitrages entre fonctions biologiques, avec des conséquences fortes sur le bien-être de l'animal plus âgé et sa longévité (Nagai *et al* 1980, Luxford *et al* 1990, Evans *et al* 2006, Theilgaard *et al* 2007). Ces conséquences s'expliquent

aisément si l'on considère que les processus sous-jacents à toute capacité adaptative impliquent un coût pour l'animal. Avoir un potentiel d'adaptation correspond à un investissement de type « prime d'assurances » contre les risques futurs. C'est le cas pour les réserves corporelles où le coût assurantiel est proportionnel aux risques encourus plus tardivement. Par exemple, lors de la phase péripartum chez les mammifères, la femelle investit considérablement au risque de s'affaiblir dangereusement pour produire un descendant, en pure perte si le jeune ne survit pas. Ainsi trouve-t-on chez les mammifères une stratégie omniprésente d'accumulation de réserves corporelles en amont de cette période. Dans ce contexte, les femelles sont aussi très sensibles aux signaux indiquant la rigueur des conditions environnementales, et leur réponse adaptative temporelle vise à retarder le cycle de reproduction suivant (Bronson 1989, Friggens 2003). Le risque auquel est exposé un animal dépendant fortement de la qualité de l'environnement, différentes stratégies de compromis temporels ont été sélectionnées en fonction des types d'environnements rencontrés. De plus, de nombreux mécanismes importants sont déclenchés afin d'anticiper des variations temporelles de l'environnement, comme par exemple la saisonnalité de la reproduction chez certaines espèces.

Dans les mécanismes adaptatifs, les modifications épigénétiques retiennent de plus en plus l'attention des chercheurs. Par exemple, la façon dont l'environnement module l'expression des caractères de reproduction n'est pas totalement élucidée. Il est connu que des remodelages épigénétiques majeurs surviennent au cours de la gamétogenèse et peu après la fécondation, ainsi que lors de la migration des cellules germinales primordiales vers la future gonade. Toutefois, on ne connaît pas toutes les périodes critiques au cours desquelles ces phénomènes vont avoir une influence sur les caractères de reproduction. Ces marques épigénétiques pourraient constituer des biomarqueurs prédictifs de l'expression génique dans les gamètes ou l'embryon en relation avec leur fécondance ou leur survie à terme, ou en relation avec leur capacité à s'adapter à tel ou tel environnement.

Au-delà de leur intérêt scientifique, la réponse à toutes ces questions conditionne les stratégies de sélection et de gestion d'élevage à mettre en œuvre pour avoir des animaux plus robustes et efficaces sur toute leur carrière. Dans les filières à cycles de production longs, la robustesse est ainsi influencée par deux points-clés. Le premier point est la qualité du jeune animal, dans la transition entre la phase d'élevage improductif et la phase de production. Il serait utile de

pouvoir quantifier les effets combinés sur les performances ultérieures de l'animal, de son génotype et des effets cumulés de son environnement (stress, maladies...) pendant sa phase de développement. Certaines étapes dans la vie du jeune sont-elles critiques pour permettre une bonne longévité de l'animal en production ? Le deuxième point concerne la durée de vie productive. L'animal robuste a une probabilité accrue d'avoir une grande longévité fonctionnelle, car il succombe moins à des agents stressants ou infectieux variés mais à quel prix ? Il serait très utile de savoir prédire la longévité productive en fonction des composantes génétiques et physiologiques de la robustesse de l'animal.

3 / Enjeux et verrous de connaissance technique

La robustesse et la capacité adaptative des animaux sont des aptitudes complexes qui ne peuvent être décrites par des combinaisons simples de mesures directes, mais nécessitent une vision intégrée et relativement exhaustive du phénotypage. A cette fin, il faut poursuivre des efforts constants de développement de nouveaux outils et mesures, allant d'une meilleure exploitation des données déjà acquises au développement de nouvelles mesures basées sur de nouveaux phénotypes associés à la robustesse, en passant par la mise en œuvre d'outils de mesure de critères déjà bien caractérisés qui soient adaptés à une utilisation à grande échelle.

3.1 / Définir de nouveaux critères associés à la robustesse

Pour développer une biologie prédictive, l'analyse phénotypique à haut débit des animaux doit s'étendre dans trois dimensions : horizontale (de nombreux phénotypes observés sur de nombreux animaux), verticale (des données moléculaires au phénotype observé sur l'animal) et temporelle (mesures chronologiques) (cf. encadré).

En parallèle, il s'agit aussi de considérer un enregistrement fin des conditions d'élevage (ressources alimentaires, milieu physique, bâtiments, ambiance, climat...) afin d'être en capacité d'intégrer simultanément les nombreuses mesures relatives aux grandes fonctions et aux produits animaux, les génotypes des animaux concernés, et les conditions environnementales.

Pour définir de nouveaux critères de robustesse, il faut d'une part, résumer en de nouveaux indicateurs les variations des phénotypes associés à la robustesse des animaux, et d'autre part, rechercher des biomarqueurs des caractères de toute nature (qualité des produits, efficacité alimentaire, santé, reproduction, stress, comportement, robustesse) fiables et facilement mesurables.

En termes de critères mesurant les variations des phénotypes associés à la robustesse des animaux, des progrès significatifs peuvent être obtenus en

Encadré. Les trois dimensions du phénotypage animal à haut débit.

Pour permettre une réelle biologie prédictive, l'analyse phénotypique à haut débit des animaux doit se développer dans trois dimensions :

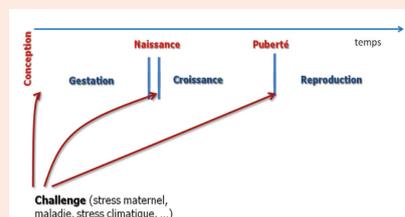
1. horizontale, c'est-à-dire à large échelle (plusieurs milliers d'animaux) et sur de nombreux caractères d'intérêt zootechnique (production, reproduction, santé, bien-être, qualité des produits...)



2. verticale, permettant une décomposition fine des caractères (quelques dizaines, voire centaines d'animaux) grâce au développement des techniques d'analyse à haut débit (imagerie, cytologie, -omiques...)



3. temporelle, pour caractériser les processus de construction de la robustesse au cours du développement des individus et identifier de façon aussi précise que possible les événements de vie des animaux (troubles sanitaires, variations de l'environnement...)



déployant une approche standardisée de collecte et de traitement des données recueillies par le suivi automatisé des animaux et qui doivent servir à développer l'élevage de précision (Højsgaard et Friggens 2010, Codrea *et al* 2011). C'est aussi le cas avec des mesures relativement simples comme le poids vif qui permet, avec un traitement de mesures très fréquentes, d'estimer le bilan énergétique des animaux (Thorup *et al* 2012) pour avoir un indicateur clé de la flexibilité de l'animal concernant ses réserves corporelles. La disponibilité de séries temporelles de données individuelles permettra aussi d'exploiter la variabilité de la réponse adaptative de chaque animal à des challenges environnementaux. Cela peut être réalisé en tenant compte de la composante génétique dans la variabilité résiduelle des phénotypes (Bodin *et al* 2010) ou par la caractérisation de leurs fluctuations en amplitude, durée, taux de récupération, etc. (Codrea *et al* 2011). Ce type d'approche combinant des signaux multiples a été proposé pour quantifier la gravité des mammites sur une échelle continue au lieu d'une classification binaire (Højsgaard et Friggens 2010).

Afin de pouvoir être utilisés à large échelle, les biomarqueurs devront pouvoir être mesurés de façon non invasive, peu coûteuse et automatisable. Les progrès dans ce domaine passent par un important investissement de recherche et d'innovation pour valider (précision, fiabilité, répétabilité) et standardiser les biomarqueurs existants et en développer de nouveaux.

Un biomarqueur est un critère biologique qui peut être un métabolite, se situer au niveau de l'expression des protéines ou de l'ARN ou encore un polymorphisme de l'ADN. Un biomarqueur est mesurable dans le sang, les tissus, les fluides ou les produits animaux (lait, viande, œufs...). Il reflète une activité biologique donnée sans en expliquer nécessairement et directement la cause. Un biomarqueur permet de rechercher la signature biologique soit :

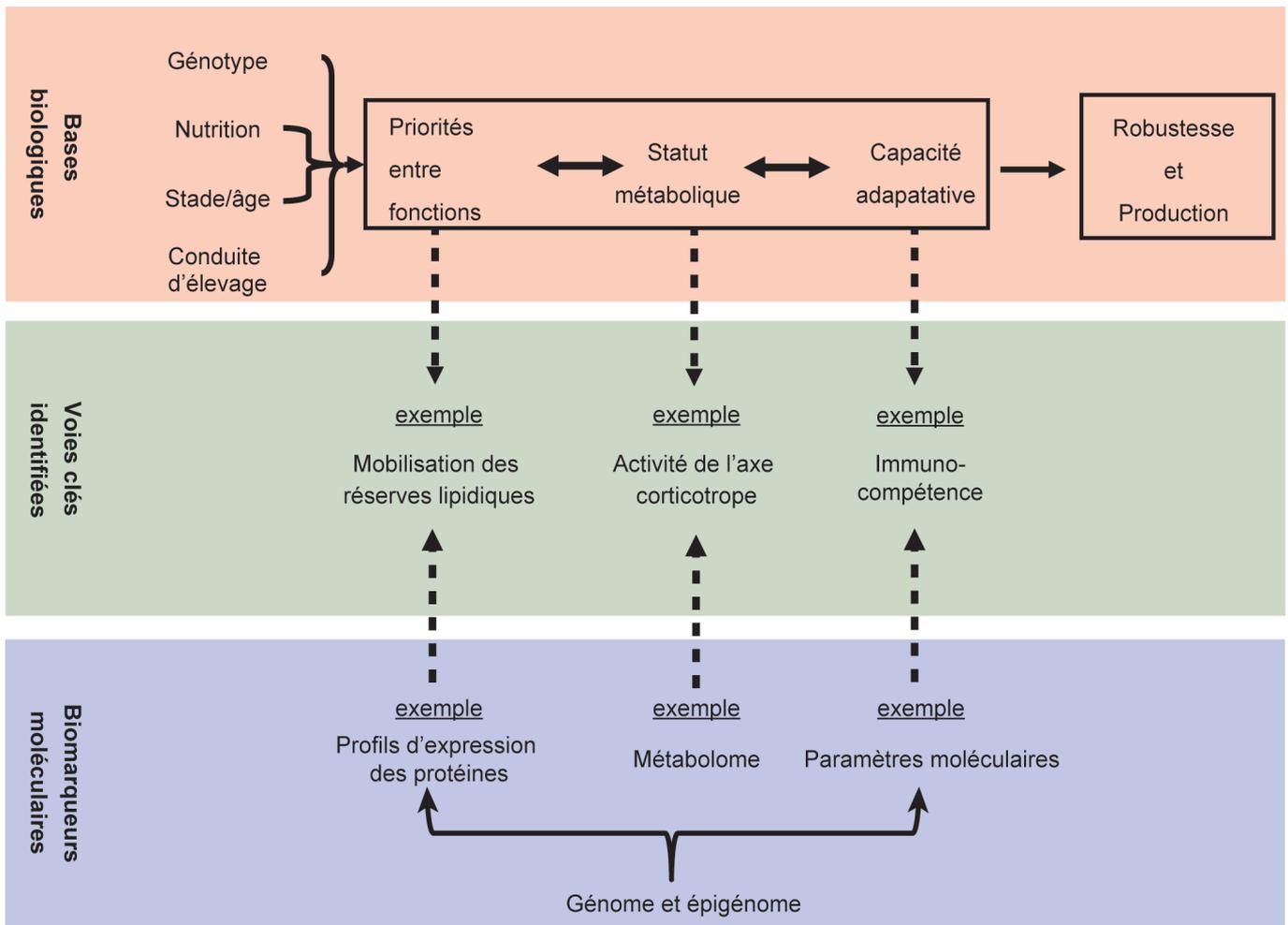
- de la présence d'un événement (actuel ou passé) auquel l'organisme a été confronté (pathogène, toxique...);
- du niveau d'exposition à une telle agression biotique ou abiotique;

- des conséquences d'une agression environnementale sur une fonction biologique (par exemple l'effet du jeûne sur la mobilisation des réserves corporelles);
- d'un état physiologique (gestation, lactation...) ou pathologique (maladie);
- d'un niveau phénotypique de réponse de l'animal (par exemple échec de la reproduction, performance laitière...).

Dans le contexte du phénotypage, l'intérêt porte sur les biomarqueurs qui avant tout ont une valeur prédictive d'un état physiologique donné, d'un niveau de réponse de l'animal ou de l'effet induit d'une agression environnementale sur une fonction biologique (par exemple en termes de stress, santé, reproduction, production ou de qualité des produits).

D'un point de vue systémique, la robustesse naît du jeu des mécanismes biologiques sous-jacents qui s'opère entre les différentes parties du système et qui lui confère une série de propriétés telles que flexibilité, plasticité, rigidité ou

Figure 4. Approche systémique pour structurer et relier les différents niveaux d'organisation du vivant afin d'identifier les éléments clés sous-jacents à la robustesse de l'animal.



modularité (West-Eberhard 2003, Kitano 2004, Bateson et Gluckman 2011). Ce concept est fondamental pour définir des biomarqueurs de la robustesse sur la base des performances de l'animal. Il n'est pas facile de faire le lien entre des phénotypes fins définis au niveau moléculaire et des phénotypes plus intégratifs mesurés au niveau de l'animal entier. Trouver des biomarqueurs fiables de la robustesse dépendra non seulement de la connaissance des rôles biologiques des marqueurs candidats potentiels, mais aussi de la mise en œuvre d'approches « à l'aveugle » visant à identifier les marqueurs les plus discriminants. A l'heure actuelle, un verrou majeur de connaissance pour une pleine valorisation des données moléculaires est l'intégration des différents niveaux d'analyse du vivant (Schadt 2009). Ce verrou ne sera vraisemblablement pas levé par l'accumulation de nouvelles données, mais par la formalisation d'un cadre conceptuel (figure 4) pour identifier les éléments clés en structurant les différents niveaux de description phénotypique et les interactions entre niveaux (Martin et Sauvant 2010a, Marchadier *et al* 2011). Par exemple, des éléments clés potentiels de l'intégration verticale des phénotypes liés à la robustesse sont la dynamique de constitution et de mobilisation du tissu adipeux (et le métabolisme lipidique associé) ou l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui sont respectivement des voies essentielles en termes d'allocation des ressources et de réponse au stress.

Un problème essentiel est de définir les phénotypes qui sont biologiquement pertinents pour évaluer la robustesse et la capacité adaptative des animaux. Prenons une nouvelle fois l'exemple de la robustesse de la fonction de reproduction.

Chez les vaches laitières, la sélection pour la production est associée à une diminution des performances de reproduction, liée à des augmentations de la durée d'anoestrus post-partum, et de la proportion de profils anormaux de sécrétion des hormones reproductives durant les cycles. Bien que les facteurs majeurs (production laitière, bilan énergétique...) influençant la fertilité soient identifiés, les mécanismes physiologiques sous-jacents sont encore mal connus (Friggens *et al* 2010a). Néanmoins, les modèles systémiques de la physiologie de la reproduction peuvent être utilisés pour identifier les mécanismes potentiellement impliqués dans divers types de profils hormonaux anormaux (Boer *et al* 2012, Martin *et al* 2012). Cette stratégie est puissante, non seulement pour rechercher des biomarqueurs, mais aussi pour explorer les différentes voies métaboliques par lesquelles les facteurs environ-

nementaux et les compromis entre fonctions peuvent influencer sur la reproduction. En conjonction avec des travaux expérimentaux bien ciblés, il semble donc possible de définir un phénotype de la robustesse reproductive qui intègre les différents points-clés des processus physiologiques impliqués. Les principes décrits ici peuvent être élargis à toute autre composante de la robustesse.

Un des enjeux du phénotypage des caractères de reproduction est de les « décortiquer » plus finement en leurs différentes composantes élémentaires afin de comprendre les causes de succès ou d'échec (Bobe et Labbé 2010). L'analyse de la capacité reproductive d'un animal ou d'une population ne peut se limiter à l'analyse du succès global qui est rarement pertinent. En effet, chacune de ces composantes élémentaires (production et fonctionnalité des gamètes, fécondation, développement embryonnaire précoce, implantation, gestation, mise bas...) est sous la dépendance d'un grand nombre de facteurs qui peuvent être par ailleurs spécifiques de certaines pratiques d'élevage (traitements hormonaux), de certains systèmes (rythme de reproduction plus ou moins accéléré), voire de certaines espèces (Bonnet *et al* 2007). Les difficultés de caractérisation de certains troubles de la reproduction proviennent aussi du fait que le résultat final dépend non d'un seul individu mais d'un couple d'individus dont les contributions respectives sont difficiles à isoler (David *et al* 2009 et 2011, Tussel *et al* 2011). Les performances reproductrices d'un individu particulier doivent donc être estimées sur la base d'un grand nombre d'accouplements. Dans ce contexte, l'obtention de critères de qualité des gamètes mâles (fécondance du sperme) et femelles (aptitude à être fécondé et à soutenir le développement précoce) est sans doute l'enjeu essentiel du phénotypage fin de la reproduction. Les verrous sont le manque de connaissance sur l'aptitude des gamètes à la fécondation, sur la compétence de l'œuf et de l'embryon précoce au développement, et sur la contribution maternelle (réserves trophiques, produits d'expression génique, hormones) (Brooks *et al* 1997, Zuccotti *et al* 2011). Pour le mâle, il faut trouver un critère pertinent pour estimer la fécondance du sperme sans recourir à la fertilisation d'un groupe de femelles, lourde et coûteuse. L'obtention de ce critère conditionne la recherche de marqueurs de bonne conservation en semence fraîche ou congelée ainsi que d'autres marqueurs de qualité permettant de dissocier l'aptitude à la congélation, ou la capacité de survie des spermatozoïdes après congélation (problèmes rencontrés chez les caprins), du maintien de la fécondance après congélation (problèmes rencontrés chez les ovins). Un tel critère de

fécondance alliera sans doute un ensemble de marqueurs biologiques (intégrité de l'ADN, mobilité, motilité, concentration), morphologiques (présence de gouttelettes cytoplasmiques, spermatozoïdes anormaux...) et de vitalité (% de spermatozoïdes morts). Malgré les critères dégagés par le système Casa (« *Computer-assisted sperm analysis* », cf. revue de Kay et Robertson 1998) ou la caractérisation systémique multifactorielle basée sur des analyses par spectrométrie de masse utilisée chez le coq (Labas *et al* 2012), la combinaison pertinente permettant de prédire la fécondance d'un éjaculat particulier reste à trouver. Pour les espèces aquacoles, la définition de critères de qualité pour les ovocytes est tout aussi essentielle que pour les spermatozoïdes, mais elle est moins cruciale pour les mammifères puisque les gamètes femelles sont rarement collectés. Toutefois, l'intérêt de la collecte d'ovocytes pour la production d'embryons *in vitro* est renforcé par le développement de la sélection génomique d'embryons à haut potentiel génétique rendu possible avant réimplantation chez des receveuses.

Un autre exemple porte sur le phénotypage de la santé qui recouvre l'état de santé proprement dit, le dialogue hôte-agresseurs biotiques et abiotiques, exogènes et endogènes. Ce phénotypage doit être décliné selon les étapes clés de la vie et de la production, et dans des contextes variés d'élevage. La finalité est d'obtenir des informations sur la variabilité intrinsèque, notamment génétique, des profils de biomarqueurs de « bonne santé » et de réponse aux diverses agressions pour évaluer aussi le bien-être et le « bon état à produire » de l'animal. La définition et la validation de biomarqueurs pertinents nécessite d'effectuer des mesures dans différents axes, cliniques (température centrale, boiteries, rumination...), productifs (croissance, lait...), endocriniens (leptine, insuline, hormone de croissance, hormones de l'axe corticotrope...), immunitaires et inflammatoires (populations leucocytaires, cytokines/chimiokines, anticorps... ; protéines de l'inflammation, expression des gènes de l'inflammation... ; marqueurs de stress oxydatif...).

Outre les aspects de caractérisation de l'état de santé et des interactions hôte-agresseurs, un enjeu original et majeur du phénotypage concerne la vaccination, tant au plan individuel et collectif, compte tenu de l'importance des vaccins dans l'arsenal des mesures de maîtrise vis-à-vis des agents pathogènes. La réponse vaccinale (efficacité, intensité et durée de la protection, nature des effecteurs immunitaires, effets indésirables potentiels) est très variable selon les antigènes injectés et selon les individus,

car elle est contrôlée par *i*) différents caractères génétiques de la réponse immune avec en particulier l'implication majeure des gènes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) ; *ii*) le statut physiologique de l'hôte (influence de la flore microbienne par exemple) et *iii*) divers paramètres externes (maladies intercurrentes, conditions d'élevage, stress, conditions climatiques...). De nouvelles stratégies intégratives de la vaccination, appelées « *systems vaccinology* » (Pulendran 2009), incluent l'identification de la combinaison d'antigènes vaccinaux protecteurs, l'influence du génotype et les types de réponse immunitaire induite etc. À terme, l'objectif de recherche le plus innovant sera de définir des marqueurs prédictifs, individuels et collectifs de l'efficacité des réponses vaccinales. Pour les espèces d'élevage, à l'échelle individuelle, des marqueurs d'activité et d'efficacité d'un vaccin pourront être recherchés dans les signatures cellulaires et moléculaires des réponses immunitaires innées et des réponses adaptatives induites (Conteras *et al* 2010, Crozat *et al* 2010).

3.2 / Développer des indicateurs de la robustesse utilisables à large échelle

Au-delà des défis techniques et scientifiques pour identifier de nouveaux biomarqueurs caractérisant la robustesse, il y a aussi des défis pour leur mise en œuvre pratique en élevage. Ceci implique des phases de tests de validité de ces biomarqueurs en conditions d'élevage de production, ainsi que le développement et l'évaluation de capteurs robustes pour les mesurer hors laboratoire.

En structure expérimentale, tous types de phénotypes peuvent être mesurés en continu sur un groupe d'animaux dédié dans des conditions environnementales maîtrisées, alors qu'une telle approche n'est pas envisageable en élevage de production. Il faut donc définir des indicateurs de robustesse mesurables en élevage de production. La disponibilité croissante de données automatisées permet d'accroître fortement la description phénotypique d'animaux en élevage de production. L'effort pour résumer et valoriser au mieux ces informations doit être poursuivi. Dans le choix des biomarqueurs, il est également nécessaire de privilégier les méthodes non-invasives et la faisabilité globale des mesures (coût, nombre...). Ces activités passent par l'implication de partenaires industriels.

Un des principaux verrous est le phénotypage des composantes des processus complexes. Aux problèmes techniques que soulève la réalisation des mesures fines, s'ajoute le coût global de ces

mesures lorsqu'elles deviennent nombreuses et qu'elles doivent être combinées dans une approche systématique rassemblant par exemple les profils d'expression de toutes les protéines.

En termes de santé animale, la première étape est de construire, pour chaque espèce, un référentiel unique de suivi sanitaire combinant l'enregistrement des événements cliniques et le développement de grilles de score clinique, la collecte des résultats d'analyses de laboratoire (sérologie, bactériologie, virologie, parasitologie...), le relevé des interventions thérapeutiques, la collecte des conditions et des causes de la mort (autopsie, histopathologie, autres examens de laboratoire) et enfin la collecte des données d'abattoir. L'utilisation pratique de nouveaux marqueurs de santé, cliniques ou biologiques, nécessite de pouvoir évaluer leur performances intrinsèques (sensibilité, spécificité, reproductibilité) et extrinsèques (valeurs prédictives positives et négatives) pour définir le statut sain ou malade des animaux. Les performances intrinsèques de ces marqueurs de santé sont vraisemblablement variables selon les caractéristiques des animaux (espèce, âge, sexe, stade physiologique, génotype). En l'absence de méthode de référence (ou « *gold standard* »), cette évaluation nécessite le développement et la mise en œuvre de méthodes statistiques complexes. L'évaluation du bénéfice apporté par l'utilisation conjointe (en parallèle, en série) de plusieurs marqueurs permettra d'optimiser les stratégies de mise en œuvre des différentes techniques, en fonction des contextes d'application potentiels et selon différents critères (précision de la prédiction, coût...).

L'évaluation clinique doit s'appuyer sur une démarche poussée de diagnostic, incluant par exemple des évolutions vers l'anatomie pathologique haut débit « *tissue-array* », pour laquelle des outils nouveaux (anticorps, hybridation *in situ*) seront à produire. Plusieurs paramètres immunitaires sont à prendre en compte pour compléter le suivi clinique : *i*) la formule sanguine avec le problème de l'automatisation du comptage pour certaines espèces (oiseaux, poissons) ; *ii*) l'analyse par cytométrie de flux des principales sous-populations leucocytaires (à partir du sang ou de tissus d'intérêt pour une maladie) en descendant éventuellement à une échelle moléculaire, avec par exemple la phosphorylation des molécules des voies de signalisation ou « *phospho flow imaging* » (Wu *et al* 2010) ; *iii*) la quantification du profil des protéines de l'inflammation et du profil des cytokines circulantes comme marqueurs d'inflammation, d'infection, de stress (Fossum *et al* 1998) ; et *iv*) plus généralement, la quantification des principaux effecteurs (immunité anticorps ou cellulaire)

de la réponse immunitaire. Ce type de mesures nécessite notamment le développement de réactifs anticorps spécifiques pour chaque espèce, avec un effort particulier pour la volaille et les poissons d'élevage. L'ensemble de ces mesures implique de disposer de techniques et d'équipements à haut débit (compteur de cellules, cytomètres, dosage multiplex de cytokines, numération des cellules productrices d'anticorps ou de cytokines...). Plusieurs plateformes d'immuno-phénotypage existent pour la souris (Institut clinique de la souris à Strasbourg), les primates non humains (CEA Fontenay), l'Homme (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) dont on peut s'inspirer pour concevoir un tel outil pour les animaux d'élevage.

Mentionnons les perspectives les plus innovantes dans l'étude de la biologie de l'adaptation qui émergent des études cliniques chez l'Homme sur la sensibilité du transcriptome des cellules sanguines aux facteurs de stress chronique. Ces études mettent en évidence des balances d'expression entre différentes classes de gènes suivant leurs modes de régulation (Cole 2010, O'Donovan *et al* 2011). Ces analyses pangénomiques devraient fournir des listes de gènes à valider comme marqueurs de l'état fonctionnel des animaux vis-à-vis des facteurs de stress, de santé et de bien-être. De même que les analyses métabolomiques, ces analyses doivent être pluridisciplinaires et conduites suivant plusieurs cadres conceptuels, comme la nutriginomique (Zdunczyk et Pareek 2009) ou le système immunitaire (Chaussabal *et al* 2010). De telles approches devraient permettre de répondre aux questions liées à l'allocation des ressources entre fonctions.

La modification des comportements (réduction des déplacements, arrêt de la rumination...) est un signe précoce d'altération de la santé à ne pas négliger, qui requiert des équipements spécifiques de collecte et d'analyse. Par ailleurs le phénotypage comportemental (stratégies d'adaptation, réactivité émotionnelle, tendances agressives, comportements spécifiques) nécessite un effort important pour passer de l'évaluation chez quelques animaux en situation contrôlée, au phénotypage chez un grand nombre d'animaux en conditions commerciales. Les approches traditionnelles de l'étude des comportements sont essentiellement basées sur des observations directes ou sur des enregistrements vidéo des animaux, avec une notation manuelle des comportements. Des logiciels d'analyse comportementale à haut débit mis en œuvre initialement chez les animaux de laboratoire puis chez l'Homme (voir par exemple www.noldus.com), se développent considérablement pour l'étude des comportements chez les animaux domestiques (Berckmans 2012) avec par

exemple, l'analyse des troubles locomoteurs chez le porc (Grégoire *et al* 2013). Le développement de ces approches technologiques est un pré-requis indispensable à une prise en compte significative des phénotypes comportementaux dans une caractérisation plus large des capacités d'adaptation des animaux d'élevage.

Il s'agit aussi de mettre au point des analyses à haut débit de marqueurs moléculaires prédictifs de l'état de stress des animaux. Le phénotypage des systèmes neuroendocriniens nécessite de mettre en œuvre une approche plus complète des réponses de stress biologique que la seule mesure habituelle du cortisol dans le plasma ou la salive (Mormède *et al* 2007). L'étude des systèmes neuroendocriniens, aujourd'hui limitée par le faible débit et le coût élevé des dosages hormonaux, profitera beaucoup du développement de technologies nouvelles, telles que les biosenseurs (Li *et al* 2013, Pei *et al* 2013). Des outils non invasifs d'analyse protéomique de la salive sont par exemple en cours d'élaboration chez les ruminants et le porc pour définir de tels marqueurs (Lamy et Mau 2012). Une telle approche devra être étendue à la poule et la truite, à partir d'autres prélèvements (sang ou larmes pour le poulet).

3.3 / Développer les bases de données, méthodes et outils informatiques performants nécessaires aux traitements biologiques des informations

Afin de répondre aux enjeux sociétaux et scientifiques du phénotypage animal, les besoins suivants sont à satisfaire en termes de moyens et de dispositifs :

- développer des plateformes et des technologies permettant le phénotypage à haut débit (dans toutes ses dimensions, cf. encadré) ;
- disposer d'un référentiel (ontologie) à jour qui recense les définitions, les concepts, les outils et les méthodes génériques disponibles pour mesurer de manière standardisée les caractères et partager les données entre disciplines et unités expérimentales, voire entre les différentes espèces animales d'élevage (Le Bail *et al* 2014, ce numéro) ;
- mettre en commun les données en les structurant dans de grandes bases interconnectées (« *big data* ») accessibles par des chercheurs d'horizons variés afin de bénéficier des informations de multiples dispositifs expérimentaux et ainsi permettre des méta-analyses des données ;
- développer de nouvelles méthodes et outils informatiques permettant une puissante analyse des données, à la recherche des corrélations entre mesu-

res, entre fonctions, aptes à définir de nouveaux phénotypes associés à la robustesse.

Certaines techniques sont d'un intérêt majeur afin de permettre le phénotypage de multiples fonctions et dans de nombreuses espèces. Il s'agit avant tout de développer des outils de suivi longitudinal (collecte et stockage) et des méthodes d'analyse automatisée pour la mesure en continu sur des effectifs moyens à grands :

- des paramètres physiologiques tels que les rythmes cardiaque et respiratoire, et de la température corporelle en tant que marqueurs de fonctions vitales (santé, réponse au stress, adaptation au milieu, efficacité alimentaire) ;
- des comportements (santé, réponse au stress, adaptation au milieu, efficacité alimentaire) ;
- des métabolites *via* la métabolomique et l'utilisation des biosenseurs (toutes fonctions) ;
- du suivi immunitaire (santé) ;
- de la composition (nature et formes) des tissus et des produits *via* le déploiement des techniques d'imagerie 3D ou de spectrométrie par infra-rouge (MIR, NIR) (composition corporelle, composition des rejets, qualité des produits...).

Si certaines technologies sont déjà bien développées (température, rythme cardiaque et respiratoire, imagerie 3D, spectres MIR et NIR), leur utilisation à grande échelle en condition d'élevage est encore limitée en raison de la taille des équipements et de la difficulté de collecte des données en continu. Par exemple, le suivi individuel de la température corporelle chez les bovins requiert, à l'échelle de grands effectifs d'animaux, la mise au point d'équipements de télédétection et la mesure de la température par bolus ruminal ou par boucle auriculaire avec un radio-émetteur. Pour les porcs et les volailles on s'oriente vers la mesure infra-rouge de groupes d'animaux et l'identification individuelle.

4 / Perspectives d'amélioration de la robustesse

Il s'agit de mettre au point des stratégies de sélection et de conduite d'élevage adaptées à des environnements différents, avec une meilleure mise en adéquation de l'animal avec son environnement. Disposer de génotypes assurant un bon équilibre des ressources entre production et aptitudes fonctionnelles permettra d'augmenter l'efficacité globale de l'animal, non seulement à court terme mais aussi à l'échelle de sa « carrière » productive, tout en préservant sa santé et

son bien-être. Les limites de ce processus seront probablement liées à l'existence de compromis. La maximisation simultanée de toutes les composantes de la robustesse des animaux paraît difficile, voire impossible. Il s'agit donc de bien comprendre les processus biologiques sous-jacents à chacune des composantes de la robustesse afin de préciser les points clés d'amélioration possible dans un contexte donné.

A cette fin, nous devons progresser en biologie prédictive des compromis et des capacités d'adaptation, ainsi que développer de nouveaux biomarqueurs et indicateurs de la robustesse. À l'aide des outils de modélisation, un cadre conceptuel générique des réponses génétiques, physiologiques et comportementales au cours de la vie de l'animal doit être élaboré *via* une approche systémique intégrant les diverses composantes de la robustesse (production, efficacité alimentaire, santé, reproduction, comportements et stress...). Ce modèle systémique et générique permettra une meilleure compréhension de la manière dont les animaux s'adaptent à différents environnements et fournir des outils de prédiction de l'expression des phénotypes selon les environnements et les génotypes. Un tel modèle de biologie prédictive est nécessaire au développement de l'élevage de précision et de la sélection génomique visant à améliorer la robustesse des animaux.

Comme il a été exposé ci-dessus, le phénotypage à haut débit des caractères liés à la robustesse est actuellement limité par la mise en œuvre de techniques à haut débit sur des effectifs suffisamment grands pour explorer les mécanismes de la variabilité individuelle. Les limites sont dues soit à l'absence de technologie à haut débit (exemple des dosages hormonaux), soit à l'inadaptation des techniques aux besoins du haut débit (exemple du suivi physiologique). Certaines solutions sont génériques (dosages des hormones stéroïdiennes par exemple), mais la plupart sont dépendantes de l'espèce considérée et en particulier de la taille des animaux et de l'approche individuelle ou collective.

Outre les problèmes de mesure, la principale question est de trouver le phénotype cible pertinent pour les différents caractères d'adaptation. La réponse à ces questions ne pourra être apportée que par des expériences de phénotypage de nombreuses fonctions (production, qualité, adaptation, santé...) chez un grand nombre d'animaux, en utilisant des phénotypes aussi fins que possible pour permettre l'exploration des mécanismes biologiques sous-jacents à la robustesse des caractères et aux compromis entre fonctions.

Mettre en œuvre un dispositif de recherche expérimentale permettant d'évaluer la robustesse des animaux est une ambition forte que l'INRA se doit de concrétiser. Intégrer simultanément les nombreuses mesures relatives aux grandes fonctions et aux produits animaux, les génotypes des animaux concernés, les conditions d'élevage et plus globalement le milieu environnant, constituera une source unique de données nouvelles sur les interrelations entre ces paramètres. Au-delà des valeurs obtenues dans des conditions d'environnement optimales, il faut se donner les moyens d'exploiter des conditions très variées voire dégradées. Les lignées divergentes et clones d'animaux constituent des ressources génétiques de choix pour l'étude des compromis entre fonctions. La création et la disponibilité de lignées divergentes chez la poule (Pinard-van der Laan 2002) et chez la truite (Quillet *et al* 2007), notamment sur la base de leurs capacités immunitaires ou de résistance aux maladies, offre une possibilité remarquable, par le phénotypage de multiples caractères, d'analyser les interactions complexes entre alimentation, grandes fonctions et santé, à plusieurs âges de la vie économique de l'animal, dans des environnements bien contrôlés. Cette démarche peut aller jusqu'à la reproduction expérimentale d'infections bactériennes, virales, parasitaires dans des installations bio-confinées. Pour les ruminants laitiers (brebis et vaches), la sélection divergente sur la résistance aux infections mammaires, basée sur le critère de la concentration des cellules somatiques dans le lait, est en cours (Rupp *et al* 2009). Ces modèles originaux permettront d'évaluer les effets des infections bactériennes (colibacilles, streptocoques, staphylocoques) sur la production à moyen et long termes et d'identifier les mécanismes immunitaires de contrôle, dans un contexte intégrant l'ensemble des paramètres propres aux conditions d'élevage (métaboliques, environnementaux...). Des lignées divergentes de porcs sont en cours de constitution sur la base des réponses au stress

(Larzul *et al* 2014). Des lignées divergentes pour l'efficacité alimentaire ont également été créées chez la poule pondeuse (Bordas *et al* 1992) et le porc (Gilbert *et al* 2007) en utilisant la consommation résiduelle comme critère de sélection. Des lignées divergentes pour l'efficacité digestive existent chez le poulet de chair (de Verdal *et al* 2010). Ces lignées offrent des possibilités particulièrement intéressantes pour étudier les relations entre l'efficacité alimentaire et les autres fonctions ; immunité, biologie de l'adaptation et santé.

Conclusion

En matière de biologie prédictive, il nous faut être capable de relever deux défis majeurs : prédire les performances des animaux, mais aussi prédire leurs réponses à des variations de l'environnement ou du génotype. L'objectif générique prioritaire des recherches à conduire autour du phénotypage est donc d'acquérir une connaissance systémique de la robustesse des animaux afin de prédire les interactions entre fonctions et entre génotypes et environnements. Une telle vision systémique permettra de répondre au mieux à la double finalité du phénotypage :

- une sélection (génomique) « éclairée » vers des objectifs de sélection majeurs pour un élevage efficient et durable ;
 - un élevage (de précision) exploitant la variabilité individuelle des animaux pour gagner en résilience à l'échelle du troupeau ou pour mieux adapter la conduite et gagner en efficacité à génotype donné.
- Pour que les projets de recherche-développement en sciences animales deviennent plus systémiques et prédictifs, les approches nécessaires impliquent :
- la définition de phénotypes complexes à partir de l'intégration de données obtenues à différentes échelles moléculaires, tissulaires, de l'animal ou d'une de ses fonctions ;

- la mise en œuvre des méthodes et technologies à haut débit pour caractériser à moindre coût et le plus précisément possible le plus grand nombre d'animaux avec une meilleure prise en compte de leur environnement ;
- le développement d'importantes bases de données, de méthodes et d'outils informatiques performants, nécessaires aux traitements des informations à des fins de modélisation.

Atteindre ces objectifs ambitieux nécessite de poursuivre de manière cohérente, d'une part les efforts pour un phénotypage fin sur de nombreux paramètres, pour quelques dizaines ou centaines d'animaux afin de mieux comprendre les processus biologiques sous-jacents à l'expression des phénotypes et, d'autre part, les efforts pour un phénotypage portant sur un nombre réduit de paramètres, mais à large échelle (plusieurs milliers d'individus et au-delà) afin de mettre en œuvre la sélection génomique et l'élevage de précision. Une telle approche sur deux axes nécessite une concertation forte avec les différents partenaires (éleveurs, sélectionneurs, abatteurs, transformateurs, vétérinaires, techniciens de l'élevage, fabricants de matériels de suivi en élevage...). Quel que soit le phénotype considéré, la profondeur du phénotypage à effectuer (de l'animal aux molécules) est importante. Cette profondeur doit traduire le degré de précision recherché pour la prédiction ou la compréhension des mécanismes biologiques. Elle dépend de la complexité du caractère concerné et ne peut être dissociée de la question scientifique sous-jacente ou du problème à traiter. Au choix du grain de phénotypage, il faut ajouter la dimension temporelle des mesures, le génotypage de plus en plus fin des animaux et la caractérisation tout aussi approfondie des différentes composantes de l'environnement. Il est donc clair que l'un des principaux défis auquel nous devons faire face concerne la collecte, le stockage, l'analyse et l'intégration d'un très grand nombre de données.

Références

- Amer P.R., 2012. Turning science on robust cattle into improved genetic selection decisions. *Animal*, 6, 551-556.
- Bateson P., Gluckman P., 2011. *Plasticity, Robustness, Development and Evolution*. Cambridge University Press, Cambridge, U.K. p156.
- Beilharz R.G., 1998. Environmental limit to genetic change. An alternative theorem of natural selection. *J. Anim. Breed. Genet.*, 115, 433-437.
- Berckmans D., 2012. http://ec.europa.eu/food/animal/welfare/seminars/docs/290212_d2s4b_2_daniel_berckmans.pdf
- Blanc F., Ollion E., Puillet L., Delaby L., Ingrand S., Tichit M., Friggens N.C., 2013. Evaluation quantitative de la robustesse des animaux et du troupeau : quels principes retenir ? *Renc. Rech. Rum.*, 265-272.
- Bobé J., Labbé C., 2010. Egg and sperm quality in fish. *General and Comparative Endocrinology*, 165, 535-548. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19272390>
- Bodin L., Bocquier F., Delmas J.M., Eycheenne F., 1998. Effect of reducing feeding supply on ovulation rate in hyper-prolific meat Lacaune ewes. 49th Ann. Meet. Eur. Assoc. Anim. Prod., Warsaw, Pologne, 24-27.
- Bodin L., Bolet G., Garcia M., Garreau H., Larzul C., David I., 2010. Robustesse et canalisation : vision de généticiens. In : *Robustesse, rusticité, flexibilité, plasticité, résilience...* les nouveaux critères de qualité des animaux et des systèmes d'élevage. Sauvart D., Perez J.M. (Eds). Dossier, *Inra Prod. Anim.*, 23, 11-21.
- Boer H.M.T., Apri M., Molenaar J., Stötzel C., Veerkamp R.F., Woelders H., 2012. Candidate mechanisms underlying atypical progesterone profiles as deduced from parameter perturbations in a mathematical model of the bovine estrous cycle. *J. Dairy Sci.*, 95, 3837-3851.

- Bonnet E., Fostier A., Bobe J., 2007. Characterization of rainbow trout egg quality: a case study using four different breeding protocols, with emphasis on the incidence of embryonic malformations. *Theriogenology*, 67, 786-794. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118435>
- Bordas A., Tixier-Boichard M., Merat P., 1992. Direct and correlated responses to divergent selection for residual food intake in Rhode island red laying hens. *Br. Poult. Sci.*, 33, 741-754.
- Brière S., Brillard J.P., Panheleux M., Froment P., 2011. Alimentation, fertilité et bien-être des oiseaux reproducteurs domestiques : des liens complexes. In : Bien-être du poulet de chair. Dossier, INRA Prod. Anim., 24, 171-180.
- Bronson F.H., 1989. Mammalian reproductive biology. The University of Chicago Press, Chicago. p325.
- Brooks S., Tyler C.R., Sumpter J.P., 1997. Egg quality in fish: what makes a good egg? *Reviews in Fish Biology and Fisheries*, 7, 387-416. Available at: ISI:A1997YK79300001.
- Calenge F., Martin C., Le Floch N., Phocas F., Morgavi D., Rogel-Gaillard C., Quérot P., 2014. Intégrer la caractérisation du microbiote digestif dans le phénotypage de l'animal de rente : vers un nouvel outil de maîtrise de la santé en élevage ? In : Phénotypage des animaux d'élevage. Phocas F. (Ed) Dossier, INRA Prod. Anim., 27, 209-222.
- Canario L., Mignon-Grasteau S., Dupont-Nivet M., Phocas F., 2013. Genetics of behavioural adaptation of livestock to farming conditions. *Animal*, 7, 357-377.
- Celi P., 2011. Biomarkers of oxidative stress in ruminant medicine. *Immunopharmacol Immunotoxicol.*, 33, 233-40.
- Chaussabel D., Pascual, V. Banchereau J., 2010. Assessing the human immune system through blood transcriptomics. *Bmc Biology* 8, 8, 84 : <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/8/84>
- Codrea M.C., Højsgaard S., Friggens N.C., 2011. Differential smoothing of time-series measurements to identify disturbances in performance and quantify animal response characteristics: an example using milk yield profiles in dairy cows. *J. Anim. Sci.*, 89, 3089-3098.
- Cole S.W., 2010. Elevating the perspective on human stress genomics. *Psychoneuroendocrinology* 35, 955-962.
- Contreras V., Urien C., Guiton R., Alexandre Y., Manh T.P.V., Andrieu T., Crozat K., Jouneau L., Bertho N., Eparaud M., Hope J., Savina A., Amigorena S., Bonneau M., Dalod M., Schwartz-Cornil I., 2010. Existence of CD8 alpha-like dendritic cells with a conserved functional specialization and a common molecular signature in distant mammalian species. *J. Immunol.*, 185, 3313-3325.
- Crozat K., Guiton R., Contreras V., Feuillet V., Dutertre CA, Ventre E., Manh T.P.V., Baranek T., Storst AK, Marvel J., Boudinot P., Hosmalin A., Schwartz-Cornil I., Dalod M., 2010. The XC chemokine receptor 1 is a conserved selective marker of mammalian cells homologous to mouse CD8 alpha(+) dendritic cells. *J. Exp. Med.*, 207, 1283-1292.
- Dantzer R., Mormède P., 1983. Stress in farm animals: a need for reevaluation. *J. Anim. Sci.*, 57, 6-18.
- David I., Bodin L., Gianola D., Legarra A., Manfredi E., Robert-Granie C., 2009. Product versus additive threshold models for analysis of reproduction outcomes in animal genetics. *J. Anim. Sci.*, 87, 2510-2518.
- David I., Carabano M. J., Tusell L., Diaz C., Gonzalez-Recio O., de Maturana E.L., Piles M., Ugarte E., Bodin L., 2011. Product versus additive model for studying artificial insemination results in several livestock populations. *J. Anim. Sci.*, 89, 321-328.
- de Verdal H., Mignon-Grasteau S., Jeulin C., Le Bihan-Duval E., Leconte M., Mallet S., Martin C., Narcy A., 2010. Digestive tract measurements and histological adaptation in broiler lines divergently selected for digestive efficiency. *Poult. Sci.*, 89, 1955-1961.
- Dourmad J.Y., Canario L., Gilbert H., Merlot E., Quesnel H., Prunier A., 2010. Évolution des performances et de la robustesse des animaux en élevage porcin. In : Robustesse, rusticité, flexibilité, plasticité, résilience... les nouveaux critères de qualité des animaux et des systèmes d'élevage. Sauvart D., Perez J.M. (Eds). INRA Prod. Anim., 23, 53-64.
- Evans R.D., Wallace M., Garrick D.J., Dillon P., Berry D.P., Olori V., 2006. Effects of calving age, breed fraction and month of calving on calving interval and survival across parities in Irish spring-calving dairy cows. *Livest. Sci.*, 100, 216-230.
- Fossum C., Watrang E., Fuxler L., Jensen K.T., Wallgren P., 1998. Evaluation of various cytokines (IL-6, IFN- α , IFN- γ , TNF- α) as markers for acute bacterial infection in swine - a possible role for serum interleukin-6. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 64, 161-172.
- Foury A., Tribout T., Bazin C., Billon Y., Bouffaud M., Gogué J.M., Bidanel J.P., Mormède P., 2009. Estimation of genetic trends from 1977 to 2000 for stress-responsive systems in French Large White and Landrace pig populations using frozen semen. *Animal*, 3, 1681-1687.
- Friggens N.C., 2003. Body lipid reserves and the reproductive cycle: towards a better understanding. *Livest. Prod. Sci.*, 83, 219-226.
- Friggens N.C., van der Waaij E.H., 2009. Modelling of resource allocation patterns. In *Resource Allocation Theory Applied to Farm Animal Production*. Rauw W.A. (Ed). 302-320. CABI, Wallingford, U.K.
- Friggens N.C., Disenhaus C., Petit H.V., 2010a. Nutritional sub-fertility in the dairy cow: towards improved reproductive management through a better biological understanding. *Animal*, 4, 1197-1213.
- Friggens N.C., Sauvart D., Martin O., 2010b. Vers des définitions opérationnelles de la robustesse s'appuyant sur des faits biologiques : l'exemple de la nutrition. In : Robustesse, rusticité, flexibilité, plasticité, résilience... les nouveaux critères de qualité des animaux et des systèmes d'élevage. Sauvart D., Perez J.M. (Eds). Dossier, INRA Prod. Anim., 23, 43-52.
- Gilbert H., Bidanel J.P., Gruand J., Caritez J.C., Billon Y., Guillouet P., Lagant H., Noblet J., Sellier P., 2007. Genetic parameters for residual feed intake in growing pigs, with emphasis on genetic relationships with carcass and meat quality traits. *J. Anim. Sci.*, 85, 3182-3188.
- Goff J.P., 2006. Major advances in our understanding of nutritional influences on bovine health. *J. Dairy Sci.*, 89, 1292-301.
- Grégoire J., Bergeron R., D'Allaire S., Meunier-Salaün M.C., Devillers N., 2013. Assessment of lameness in sows using gait, footprints, postural behaviour and foot lesion analysis. *Animal*, 7, 1163-1173.
- Grimard B., Fréret S., Chevallie, A., Ponsart C., Humblot P., 2006. Genetic and environmental factors influencing first service conception rate and late embryonic/foetal mortality in low fertility dairy herds. *Anim. Reprod. Sci.*, 91, 31-44.
- Hansen J., Sato M., Ruedy R., 2011. Public perception of climate change and the new climate dice. *ArXiv* , <http://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1204/1204.1286.pdf>
- Hocquette J.F., Capel C., David V., Guéméné D., Bidanel J., Ponsart C., Gastinel P.L., Le Bail P.Y., Monget P., Mormède P., Barbezant M., Guillou F., Peyraud J.L., 2012. Objectives and applications of phenotyping network set-up for livestock. *Animal*, 83, 517-528.
- Højsgaard S., Friggens N.C., 2010. Quantifying degree of mastitis from common trends in a panel of indicators for mastitis in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 93, 582-592.
- Kay V.J., Robertson L., 1998. Hyperactivated motility of human spermatozoa: a review of physiological function and application in assisted reproduction. *Hum. Reprod.*, 4, 776-786.
- Kirkwood T.B.L., Kapahi P., Shanley D.P., 2000. Evolution, stress and longevity. *J. Anat.*, 197, 587-590.
- Kitano H., 2004. Biological robustness. *Nature Rev. Genet.*, 5, 826-837.
- Knap P.W., 2005. Breeding robust pigs. *Austral. J. Exp. Agric.*, 45, 763-773.
- Kolmodin R., Strandberg E., Madsen P., Jensen J., Jorjani H., 2002. Genotype by environment interaction in nordic dairy cattle studied using reaction norms. *Acta Agriculturae Scandinavica Section A - Anim. Sci.*, 52, 11-24.
- Koolhaas, J.M., de Boer, S.F., Coppens, C.M., Buwalda B., 2010. Neuroendocrinology of coping styles: Towards understanding the biology of individual variation. *Front. Neuroendocrinol.*, 31, 307-321.
- Koolhaas J.M., Bartolomucci A., Buwalda B., de Boer S.F., Flugge G., Korte S.M., Meerlo P., Murison R., Olivier B., Palanza P., Richter-Levin G., Sgoifo A., Steimer T., Stiedl O., van Dijk G., Wöhr M., Fuchs E., 2011. Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 35, 1291-1301.
- Labas V., Bourin M.C., Cahier K., Grasseau I., Teixeira A.P., Terlot J.D., Gérard N., Blesbois E., 2012. Analyse protéomique du sperme de coq : profil MALDI-TOF du plasma séminal et des spermatozoïdes congelés/décongelés afin de caractériser des biomarqueurs de la qualité de la semence et les interactions entre cellules et fluides. SFEAP, Rouen, France, p98.
- Lamy E., Mau M., 2012. Saliva proteomics as an emerging, non-invasive tool to study livestock physiology, nutrition and diseases. *J. Proteomics*, 75, 4251-4258.
- Larzul C., Terenina E., Foury A.F., Billon Y., Louveau I., Merlot E., Mormède P., 2014. Variabilité génétique de l'activité corticotrope chez le porc Large White et sélection divergente pour l'étude des caractères de robustesse. *J. Rech. Porcine*, sous presse.
- Le Bail P.Y., Bugeon J., Dameron O., Fatet A., Golik W., Hocquette J.F., Hurtaud C., Hue I., Jondreville C., Joret L., Meunier-Salaün M.C., Vernet J., Nédellec C., Reichstadt M., Chemineau P., 2014. Un langage de référence pour le phénotypage des animaux d'élevage :

- l'ontologie ATOL. In : Phénotypage des animaux d'élevage. Phocas F. (Ed) Dossier, INRA Prod. Anim., 27, 195-208.
- Le Bihan-Duval E., Talon R., Brochard M., Gautron J., Lefevre F., Larzul C., Baéza E., Hocquette J.F., 2014. Le phénotypage de la qualité des produits : enjeux et innovations. In : Phénotypage des animaux d'élevage. Phocas F. (Ed) Dossier, INRA Prod. Anim., 27, 223-234.
- LeBlanc S.J., 2010. Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *J. Reprod. Dev.*, 56, S29-35.
- LeBlanc S.J., 2012. Interactions of metabolism, inflammation, and reproductive tract health in the postpartum period in dairy cattle. *Reprod. Domest. Anim.*, 47, suppl. 5, 18-30.
- Li Z.Y., Wang Y.H., Kong W.J., Li C.F., Wang Z.X., Fu Z.F., 2013. Highly sensitive near-simultaneous assay of multiple "lean meat agent" residues in swine urine using a disposable electrochemiluminescent immunosensors array. *Biosens. Bioelectron.*, 39, 311-314.
- Luxford B.G., Buis R.C., Beilharz R.G., 1990. Lifetime reproductive performance of lines of mice after long term selection for first parity litter size at birth. *J. Anim. Breed. Genet.*, 107, 188-195.
- Marchadier E., Carballido-Lopez R., Brinster S., Fabret C., Mervelet P., Bessieres P., Noirot-Gros M.F., Fromion V., Noirot P., 2011. An expanded protein-protein interaction network in *Bacillus subtilis* reveals a group of hubs: Exploration by an integrative approach. *Proteomics*, 11, 2981-2991.
- Martin O., Sauvant D., 2010a. A teleonomic model describing performance (body, milk and intake) during growth and over repeated reproductive cycles throughout the lifespan of dairy cattle. 1. Trajectories of life function priorities and genetic scaling. *Animal*, 4, 2030-2047.
- Martin O., Sauvant D., 2010b. A teleonomic model describing performance (body, milk and intake) during growth and over repeated reproductive cycles throughout the lifespan of dairy cattle. 2. Voluntary intake and energy partitioning. *Animal*, 4, 2048-2056.
- Martin O., Blanc F., Agabriel J., Disenhaus C., Dupont J., Ponsart C., Paccard P., Pires J., Fréret S., Elis S., Gatién J., Salvetti P., Friggens N.C., 2012. A bovine reproductive physiology model to predict interactions between nutritional status and reproductive management. *Can. J. Anim. Sci.*, 92, 551-565.
- Mehta P.H., Gosling S.D., 2008. Bridging human and animal research: A comparative approach to studies of personality and health. *Brain Behav. Immun.*, 22, 651-661.
- Mormède P., Terenina E., 2012. Molecular genetics of the adrenocortical axis and breeding for robustness. *Domestic Anim. Endocrinol.*, 43, 116-131.
- Mormède P., Andanson S., Auperin B., Beerda B., Guemene D., Malmkvist J., Manteca X., Manteuffel G., Prunet P., Reenen C.G.V., Richard S., Veissier I., 2007. Exploration of the hypothalamic-pituitary-adrenal function as a tool to evaluate animal welfare. *Physiol. Behav.*, 92, 317-339.
- Mormède P., Foury A., Barat P., Corcuff J.B., Terenina E., Marissal-Arvy N., Moisan M.P., 2011. Molecular genetics of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and function. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1220, 127-136.
- Nagai J., Harris D.L., McAllister A.J., 1980. Growth, feed efficiency and lifetime performance of crosses between lines selected for nursing ability and/or adult weight in mice. *Genetics*, 88, 761-780.
- O'Donovan A., Sun B., Cole S., Rempel H., Lenoci M., Pulliam L., Neylan T., 2011. Transcriptional control of monocyte gene expression in post-traumatic stress disorder. *Disease Markers*, 30, 123-132.
- Pei X.M., Zhang B., Tang J., Liu B.Q., Lai W.Q., Tang D.P., 2013. Sandwich-type immunosensors and immunoassays exploiting nanostructure labels: A review. *Anal. Chim. Acta*, 758, 1-18.
- Phocas F., Agabriel J., Dupont-Nivet M., Geurden I., Médale F., Grasteau S., Gilbert H., Dourmad J.Y., 2014. Le phénotypage de l'efficacité alimentaire et de ses composantes, une nécessité pour accroître l'efficience des productions animales. In : Phénotypage des animaux d'élevage. Phocas F. (Ed) Dossier, INRA Prod. Anim., 27, 235-248.
- Pinard-van der Laan M.H., 2002. Immune modulation: the genetic approach. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 87, 199-205.
- Plaizier J.C., Krause D.O., Gozho G.N., McBride B.W., 2008. Subacute ruminal acidosis in dairy cows: the physiological causes, incidence and consequences. *Vet. J.*, 176, 21-31.
- Pulendran B., 2009. Learning immunology from the yellow fever vaccine: innate immunity to systems vaccinology. *Nat. Rev. Immunol.*, 9, 741-747.
- Quillet E., Dorson M., Le Guillou S., Benmansour A., Boudinot P., 2007. Wide range of susceptibility to rhabdoviruses in homozygous clones of rainbow trout. *Fish Shellfish Immunol.*, 22, 510-519.
- Ramos A., Mormède P., 1998. Stress and emotionality: a multidimensional and genetic approach. *Neuroscience Biobehav. Rev.*, 22, 33-57.
- Rauw W.M., Kanis E., Noordhuizen-Stassen E.N., Grommers F.J., 1998. Undesirable side effects of selection for high production efficiency in farm animals: a review. *Livest. Prod. Sci.*, 56, 15-33.
- Roberts T., Chapinal N., Leblanc S.J., Kelton D.F., Dubuc J., Duffield T.F., 2012. Metabolic parameters in transition cows as indicators for early-lactation culling risk. *J. Dairy Sci.*, 95, 3057-3063.
- Royal M.D., Pryce J.E., Woolliams J.A., Flint A.P.F., 2002. The genetic relationship between commencement of luteal activity and calving interval, body condition score, production, and linear type traits in Holstein-Friesian dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 85, 3071-3080.
- Rupp R., Bergonier D., Dion S., Hygoneng M.C., Aurel M.R., Robert-Granié C., Foucras G., 2009. Response to somatic cell count-based selection for mastitis resistance in a divergent selection experiment in sheep. *J. Dairy Sci.*, 92, 1203-1219.
- Schadt E.E., 2009. Molecular networks as sensors and drivers of common human diseases. *Nature*, 461, 218-223.
- Soleimani A.F., Zulkifli I., Omar A.R., Raha A.R., 2011. Physiological responses of 3 chicken breeds to acute heat stress. *Poult. Sci.*, 90, 1435-1440.
- Star L., Ellen E.D., Uitdehaag K., Brom F.W.A., 2008. A plea to implement robustness into a breeding goal: Poultry as an example. *J. Agric. Environ. Ethics*, 21, 109-125.
- Stearns S.C., 1992. The evolution of life histories. Oxford University Press, Oxford. p262.
- Theilgaard P., Sánchez J., Pascual J.J., Berg P., Friggens N.C., Baselga M., 2007. Late reproductive senescence in a rabbit line hyper selected for reproductive longevity, and its association with body reserves. *Gen. Sel. Evol.*, 39, 207-223.
- Theilgaard P., Baselga M., Blas E., Friggens N.C., Cervera C., Pascual J.J., 2009. Differences in productive robustness in rabbits selected for reproductive longevity or litter size. *Animal*, 3, 637-646.
- Thorup V.M., Edwards D., Friggens N.C., 2012. On-farm estimation of energy balance in dairy cows using only frequent body weight measurements and body condition score. *J. Dairy Sci.*, 95, 1784-1793.
- Tichit M., PUILLET L., Martin O., Douhard F., Friggens N.C., Sauvant D., 2012. Livestock farming and uncertainties: exploring resilience with viability tools. Book of abstracts of the 63rd Ann. Meet. Eur. Assoc. Anim. Prod., Bratislava, Slovakia, 338.
- Weiler U., Claus R., Schnoebelen-Combes S., Louveau I., 1998. Influence of age and genotype on endocrine parameters and growth performance: a comparative study in Wild boars, Meishan and Large White boars. *Livest. Prod. Sci.*, 54, 21-31.
- West-Eberhard M.J., 2003. Developmental plasticity and evolution. Oxford University Press, Oxford, U.K. p814.
- Wu S., Jin L., Vence L., Radvanyi L.G., 2010. Development and application of 'phosphoflow' as a tool for immunomonitoring. Expert review of vaccines, 9, 631-643.
- Zdunczyk Z., Pareek C.S., 2009. Application of nutrigenomics tools in animal feeding and nutritional research. *J. Anim. Feed Sci.*, 18, 3-16.
- Zuccotti M., Merico V., Cecconi S., Redi CA, Garagna S., 2011. What does it take to make a developmentally competent mammalian egg? *Hum. Reprod.*, 17, 525-540.

Résumé

L'enjeu majeur du phénotypage animal est d'acquérir une connaissance systémique de la robustesse des animaux d'élevage pour répondre au mieux à une double finalité en termes d'exploitation de la variabilité des aptitudes animales : une sélection éclairée vers des objectifs majeurs pour améliorer l'efficacité et la robustesse des génotypes, et un élevage de précision exploitant la variabilité individuelle des animaux pour gagner en résilience à l'échelle du troupeau, ou pour améliorer la conduite à génotype donné. Deux défis majeurs de connaissance, interdépendants et communs à toutes les filières animales, sont à relever pour améliorer la robustesse des animaux : *i*) comprendre et prédire les compromis entre fonctions vitales, c'est-à-dire les changements de priorités dans l'allocation de ressources limitées ; *ii*) comprendre et exploiter les aspects temporels de la robustesse au cours de la vie de l'animal pour lui permettre de maintenir son niveau de production dans une large gamme d'environnements sans pour autant compromettre sa reproduction, sa santé et son bien-être. Atteindre ces objectifs nécessite de lever les verrous techniques suivants : *i*) définir des phénotypes complexes à partir de l'intégration de données obtenues à différentes échelles moléculaires, tissulaires, de l'animal ou d'une de ses fonctions ; *ii*) mettre en œuvre des technologies à haut débit pour caractériser à moindre coût et le plus précisément possible le plus grand nombre d'animaux ; *iii*) développer d'importantes bases de données, des méthodes et outils informatiques performants, nécessaires aux traitements des informations à des fins de modélisation et de biologie prédictive.

Abstract

More robust animals: a major challenge for sustainable development of livestock production implying the blossoming of fine and high-throughput phenotyping

The major challenge of animal phenotyping is to acquire systemic knowledge of farm animal robustness. This will allow responding to a double objective in terms of exploiting the variability of animal aptitudes: selection for major objectives in order to improve efficiency and robustness of genotypes and precision farming that exploits individual variability of animals for an improved resilience on the herd level or to improve the management for a specific genotype. Two major challenges of our knowledge exist which are interdependent and common to all animal breeding, and which must be met in order to improve animal robustness. The first is understanding and predicting the compromise amongst vital functions. By this we mean understanding how priority changes are made under specific limited resources. The second is understanding and exploiting the temporal aspects of robustness during an animal's life in order to allow the animal to maintain its level of performance under different environments without compromising its reproduction, health or welfare. Attaining these objectives requires accomplishing the following: *i*) defining complex phenotypes through the integration of data obtained on the molecular or tissular scales of an animal or of one of its functions; *ii*) developing high-throughput technologies to characterize at a lower cost and the most precisely as possible the largest number of animals; *iii*) developing important data bases and reliable methods and computing tools necessary for the treatment of information for modeling and predictive biology.

PHOCAS F., BOBE J., BODIN L., CHARLEY B., DOURMAD J.-Y., FRIGGENS N.C., HOCQUETTE J.-F., LE BAIL P.-Y., LE BIHAN-DUVAL E., MORMÈDE P., QUÉRÉ P., SCHELCHER F., 2014. Des animaux plus robustes : un enjeu majeur pour le développement durable des productions animales nécessitant l'essor du phénotypage fin et à haut débit. In : Phénotypage des animaux d'élevage. Phocas F. (Ed) Dossier, INRA Prod. Anim., 27, 181-194.