



HAL
open science

Les biomarqueurs au service du pilotage et de la durabilité des élevages

Muriel Bonnet, Cécile Berri

► **To cite this version:**

Muriel Bonnet, Cécile Berri. Les biomarqueurs au service du pilotage et de la durabilité des élevages. Séminaire Défis PHASE, Nov 2019, Rennes, France. hal-03640714

HAL Id: hal-03640714

<https://hal.inrae.fr/hal-03640714>

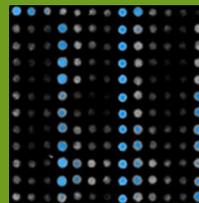
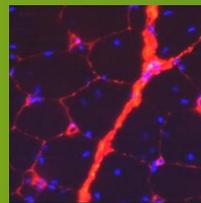
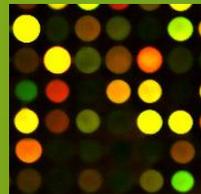
Submitted on 13 Apr 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Les biomarqueurs au service du pilotage et de la durabilité des élevages



Cécile Berri & Muriel Bonnet

UMR BOA & UMR Herbivores



Définitions



- ✓ Une ou plusieurs **caractéristiques moléculaires, histologiques, radiographiques ou physiologiques**... définies et mesurées en tant qu'indicateurs de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou d'une exposition.
- ✓ Un biomarqueur peut être une **caractéristique unique ou un panel de caractéristiques**.
- ✓ Une description complète du biomarqueur comprend le **nom du biomarqueur, la source / matrice, la ou les caractéristiques mesurables et la méthode analytique utilisée** pour le mesurer.

<https://www.fda.gov/drugs/cder-biomarker-qualification-program/about-biomarkers-and-qualification#what-is>
<https://www.ema.europa.eu/en/glossary/biomarker>

Une multitude de sources biologiques

(Drabovich et al., 2015 BBA)

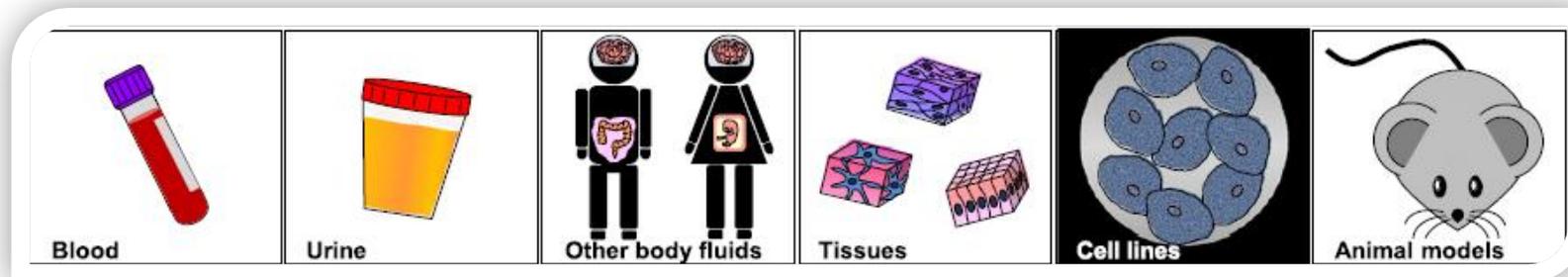
Environ 2 millions de biomarqueurs moléculaires potentiels chez l'homme

- 20 300 gènes,
- 40 000 métabolites uniques
- 100 000 ARNm + micro ARN
- 1,8 millions de protéines

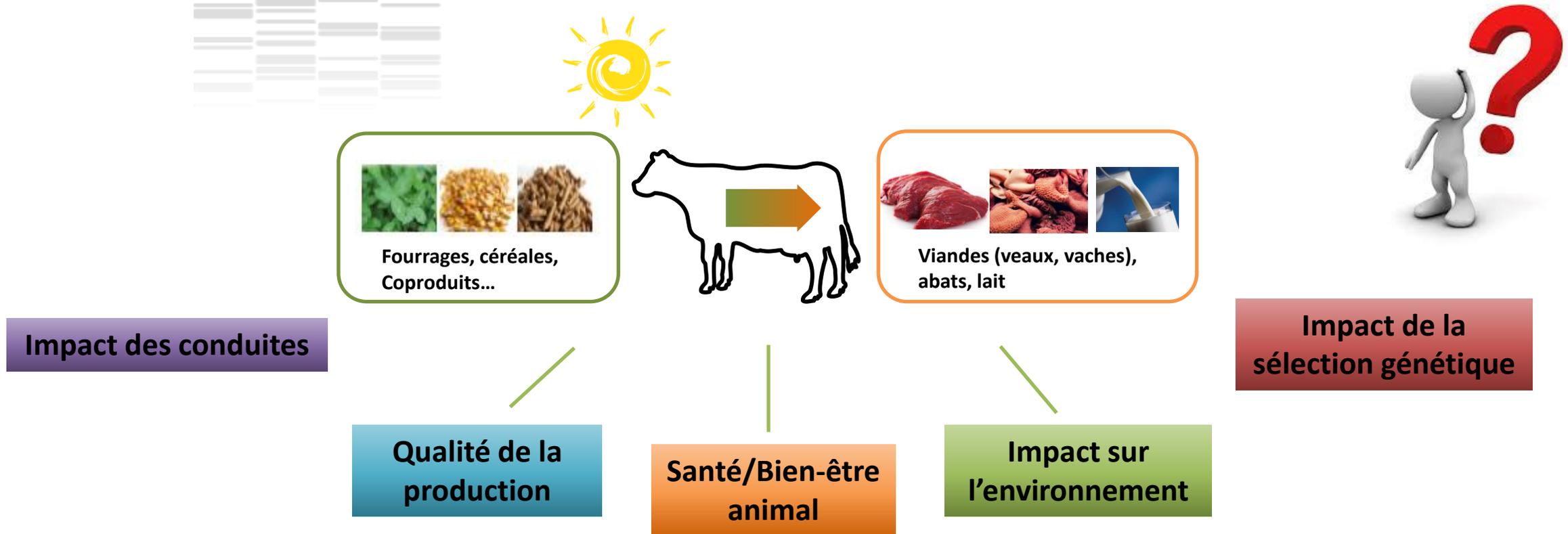


Issus de matrices plus ou moins accessibles

- Tissus animaux (internes et externes)
- Fluides : plasma, lait, urine, salive, ...
- Fèces
- Organoïdes, cellules et milieux de culture



Des biomarqueurs pour piloter et phénotyper



Des biomarqueurs pour comprendre l'élaboration des phénotypes ou mesurer/prédire un caractère d'intérêt

Stratégie d'identification, compétences et expertises

1. **Identifier des molécules** dont l'abondance varie avec le caractère d'intérêt
2. **Modéliser les relations** entre leur abondance et le(s) phénotype(s) d'intérêt
3. **Vérifier leur généricité** en considérant une grande variété de populations et/ou de contextes environnementaux.

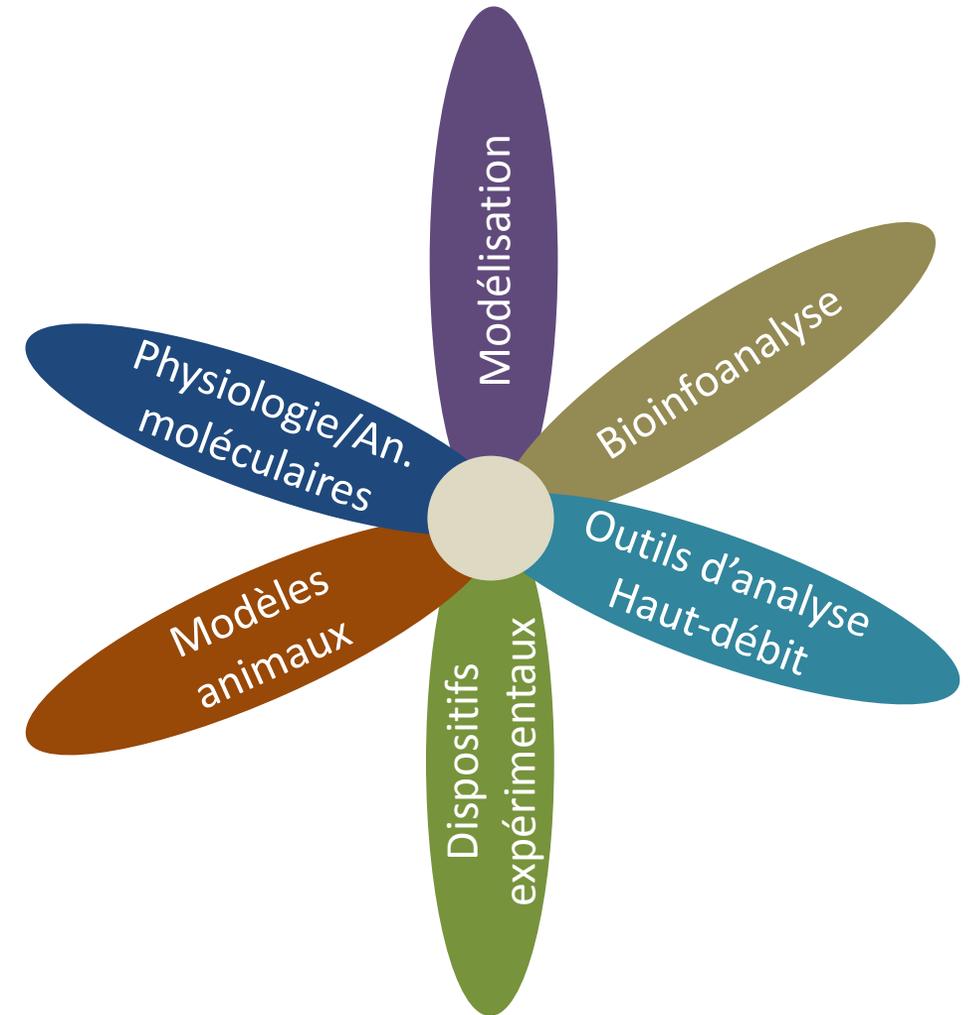
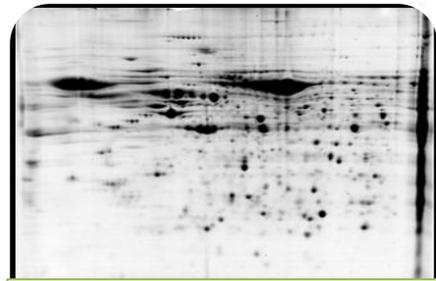


Illustration : recherche de biomarqueurs protéiques

(Rifai et al., 2006; Surinova et al., 2011)

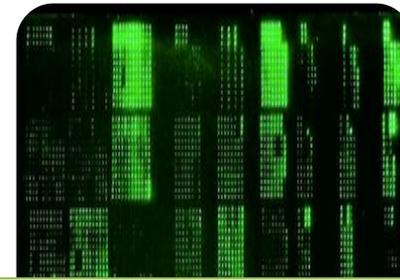


Protéomique
2-DE ou Shotgun



Protéomique
ciblée

OU



Méthodes
Immunologiques

?

Découverte

Groupes divergents
pour un caractère
ciblé

< 10 échantillons
> 100 protéines

Qualification

Vérification du différentiel
d'abondance de protéines par une
méthode différente

Vérification

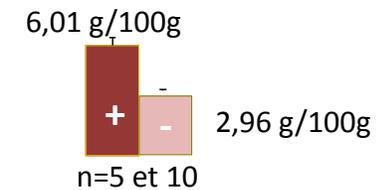
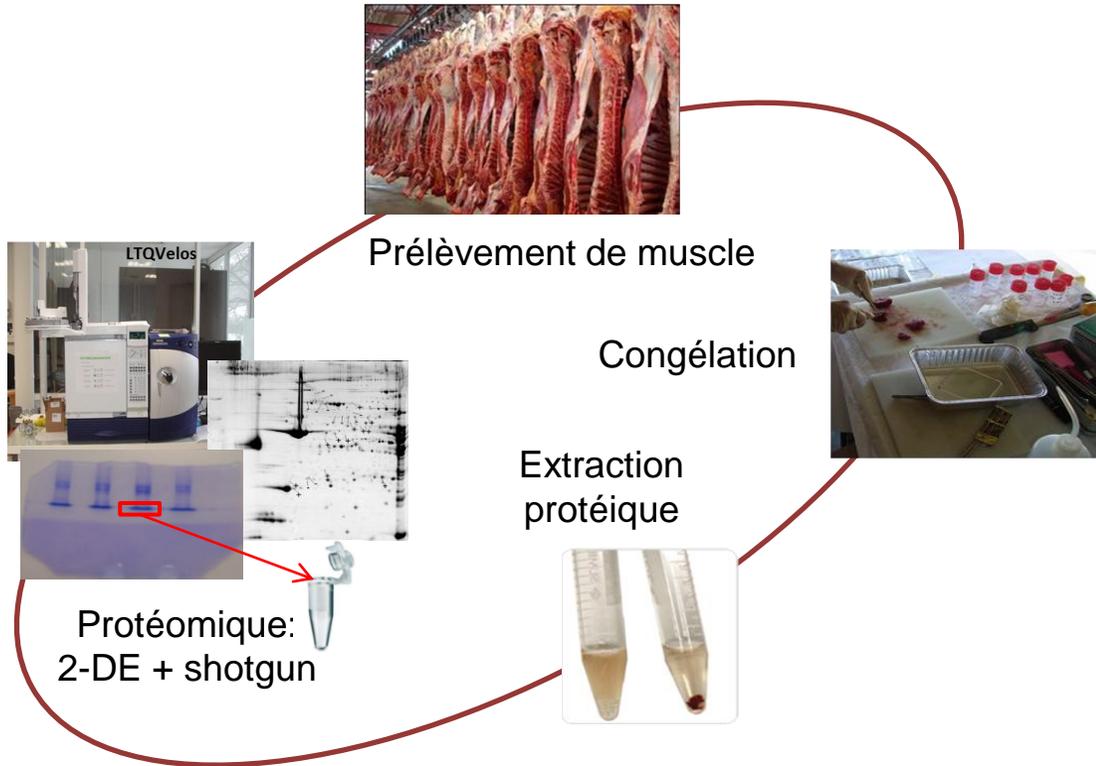
Etude de la relation entre
l'abondance et la valeur du
caractère sur une population
représentative

**Validation
et déploiement**
(Généricité ? Coûts ?)

> 1000 échantillons
< 10 protéines

Protéines marqueurs du persillé de la viande bovine

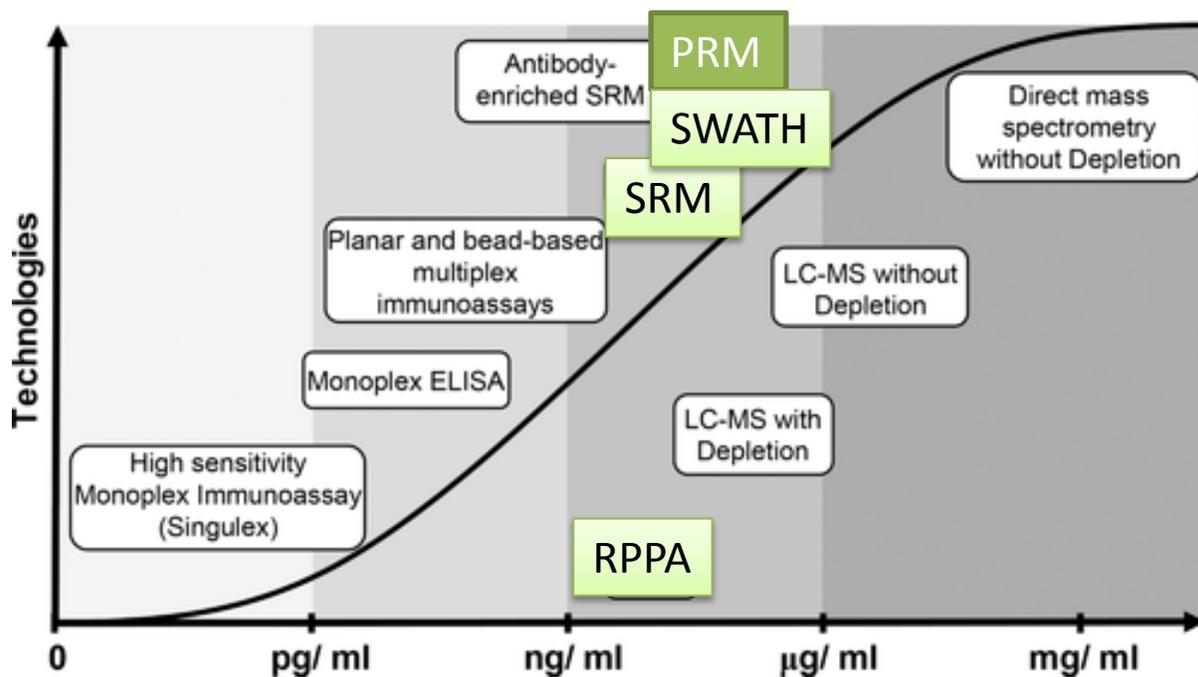
Bovins mâles LIM+ *versus* LIM-
(races Rouge des Près et Normande)



71 protéines biomarqueurs potentiels dans le *Longissimus thoracis*

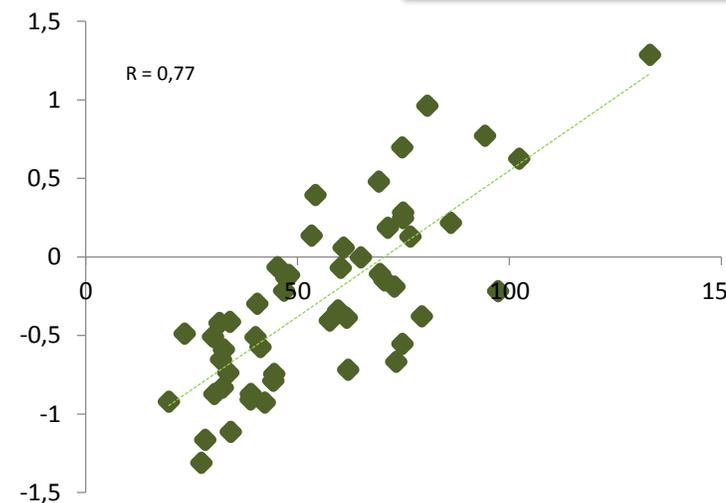
50 % confirmées dans d'autres races

Qualifier et vérifier : quelles méthodes de quantification ?



RPPA
Reverse Phase
Protein Array

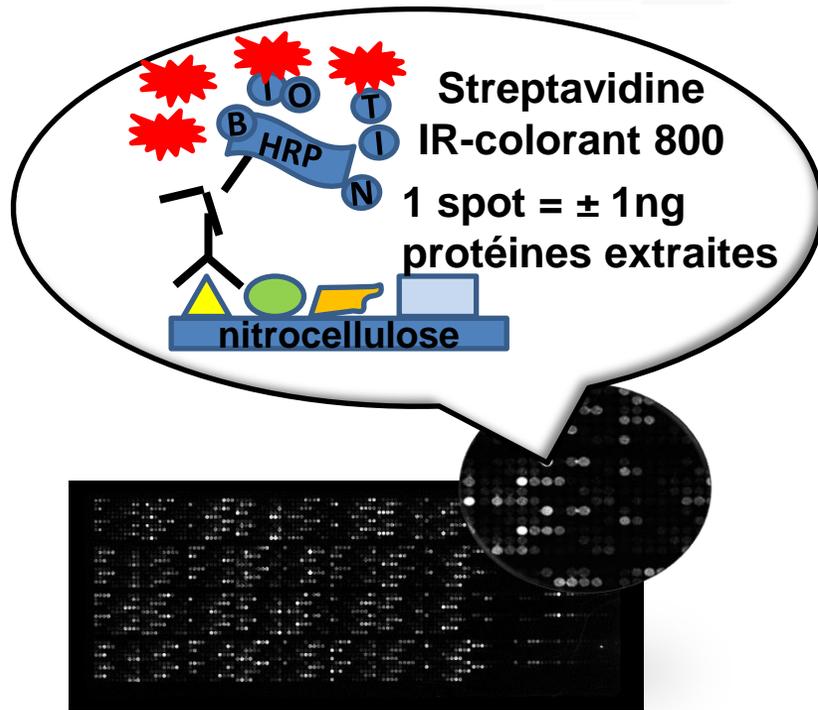
α B crystallin



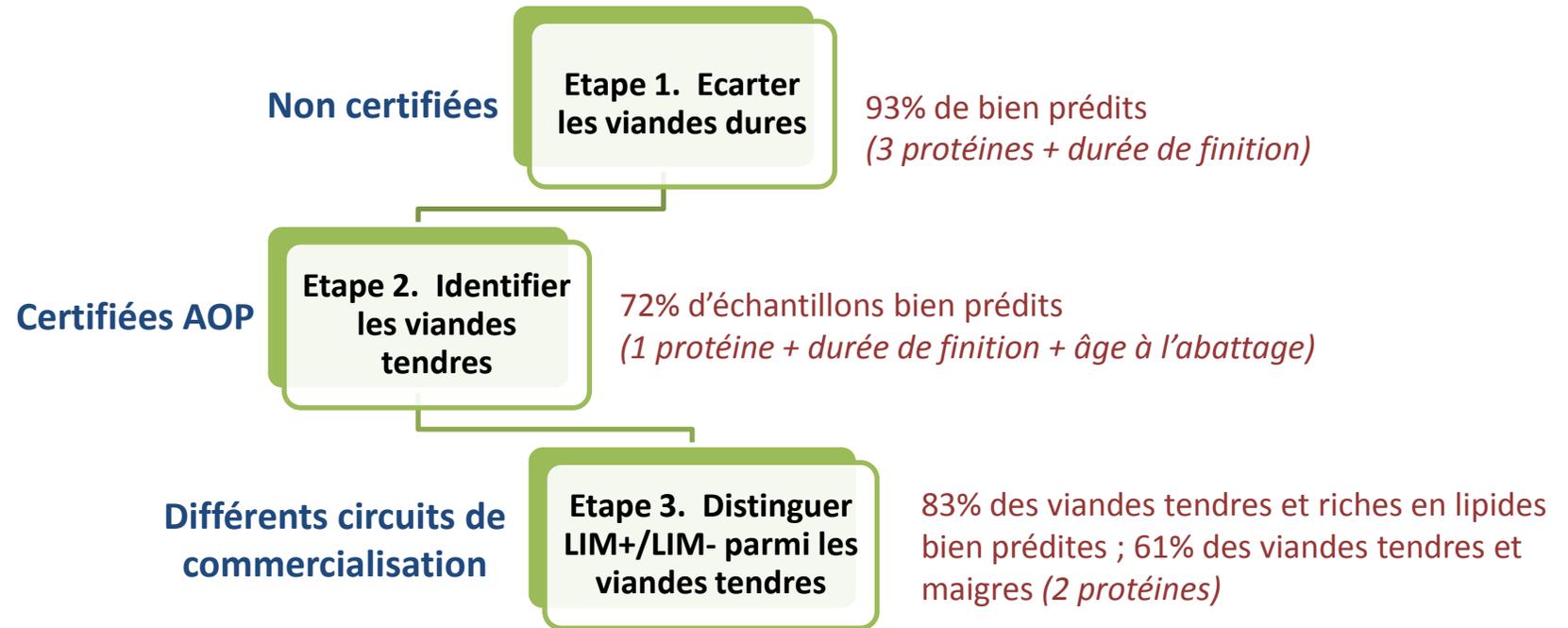
PRM
parallel reaction
monitoring

Une trentaine de protéines qualifiées
(marqueurs des LIM ou de la tendreté)

Prédiction de la tendreté et de l'adiposité des viandes bovines de l'AOP Maine Anjou



RPPA, 20 protéines, 100 bovins,
5 muscles caractérisés pour les
LIM et la tendreté (WB)

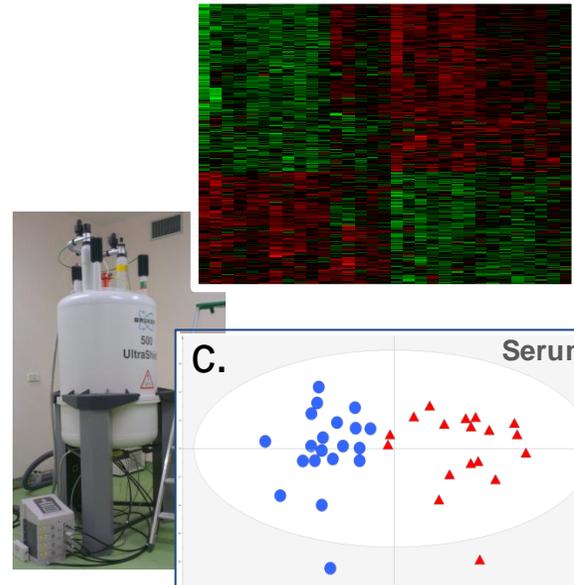


**Prédiction basée sur l'abondance de 4 protéines du muscle
Boule de macreuse + durée de finition + âge abattage pour
un classement des carcasses**

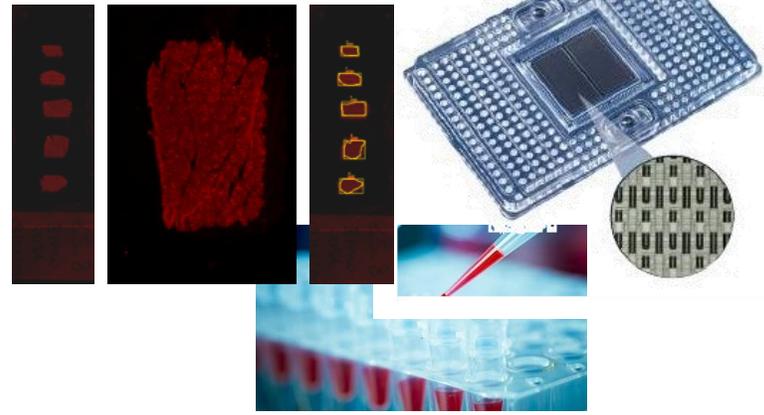
Des biomarqueurs au service du développement de méthodes transférables dans les filières



1- Analyses haut-débit pour l'identification de biomarqueurs

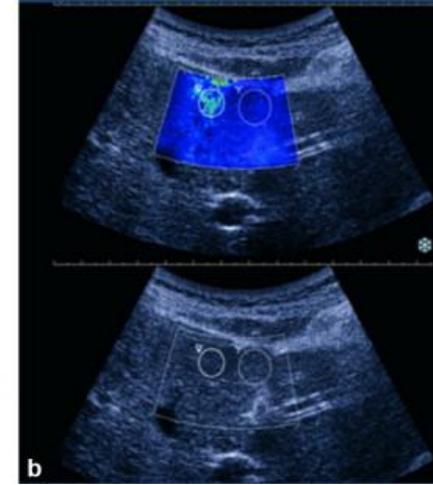


2- Analyse moyen-débit des biomarqueurs pertinents



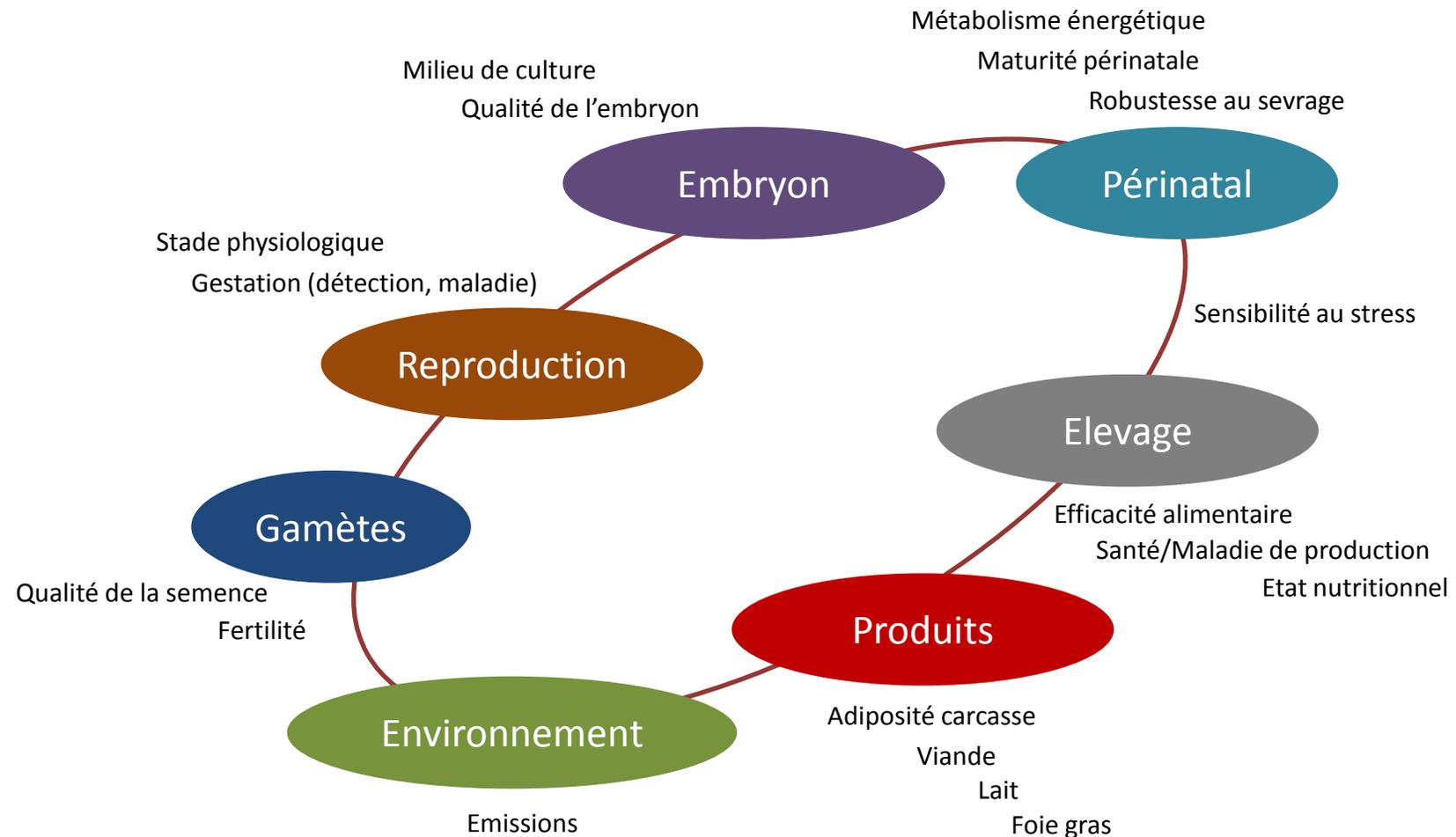
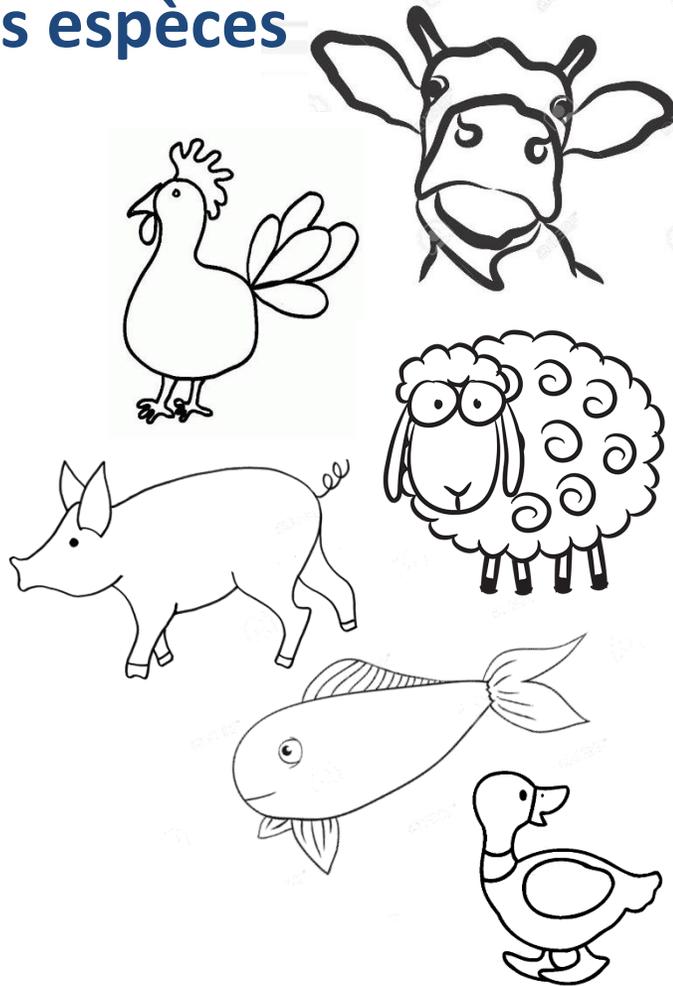
3- Equation de prédiction

4- Imagerie (sur animal vivant)



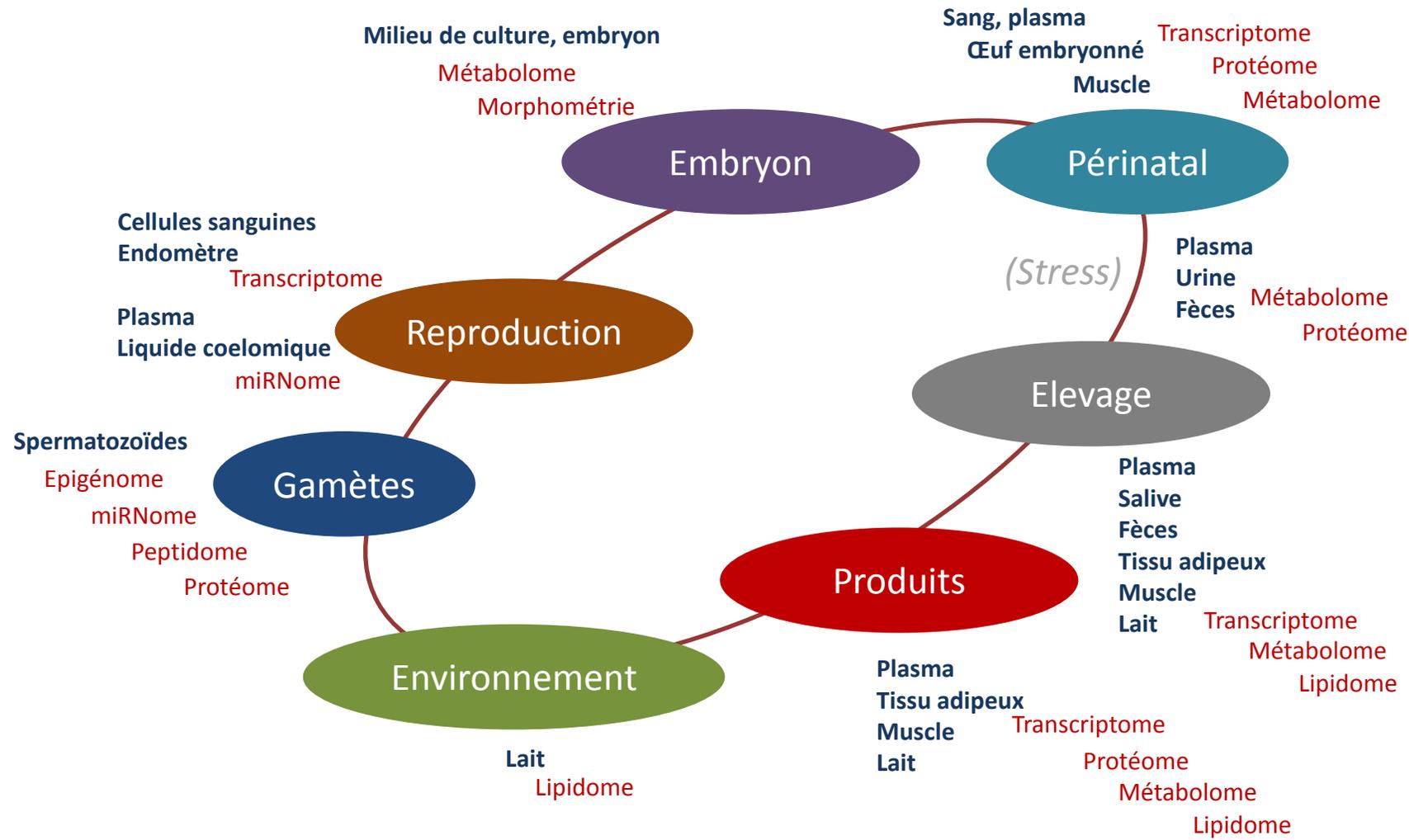
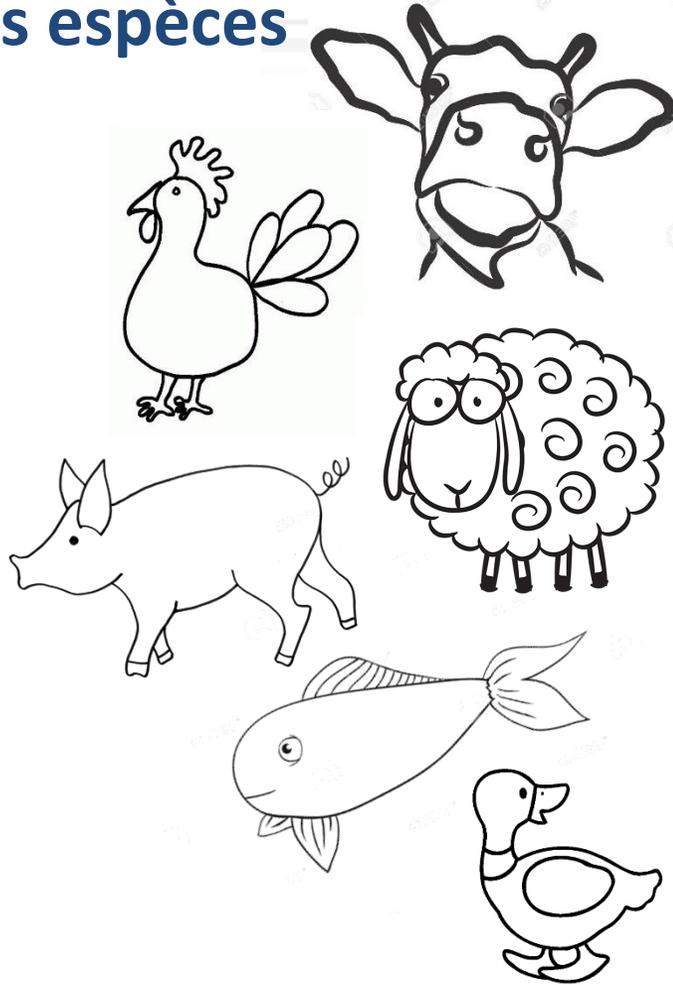
La recherche de biomarqueurs au sein de PHASE

Les espèces



La recherche de biomarqueurs au sein de PHASE

Les espèces



Faits marquants

Des signaux du tissu adipeux en cause dans l'infertilité des vaches laitières



Dans le cadre du projet européen Prolific¹, des scientifiques de l'Inra associés aux chercheurs de l'université d'Uppsala en Suède² ont identifié un gène du tissu adipeux qui pourrait être impliqué dans la baisse de fertilité des vaches laitières ayant les meilleures productions de lait, comme les vaches Prim'Holstein. Publiés dans *PLoS One*, ces résultats permettent une meilleure compréhension des interactions entre métabolisme et reproduction, notamment certaines infertilités.

Les fèces de poussins de 12 jours gardent des traces d'expériences postnatales stressantes

Peu après l'éclosion les poussins peuvent être exposés à des facteurs stressants : variations de température, confinement potentiel, mouvements liés au transport vers le lieu d'élevage, durant lequel ils n'ont pas accès à l'eau et à l'alimentation. L'environnement postnatal peut influencer le comportement ultérieur des poulets, leurs performances de croissance et leur santé, affectant ainsi l'ensemble des critères de durabilité de l'élevage. Trouver des méthodes simples et non invasives pour détecter des biomarqueurs persistants des stress précoces et des perturbations induites permettrait de disposer d'indicateurs de bien-être et de santé chez les volailles.



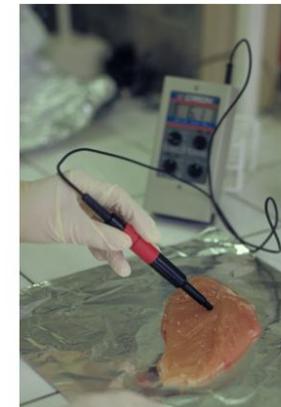
Des marqueurs sanguins pour prédire la robustesse du porcelet au sevrage

Pour les porcelets, le sevrage est synonyme de stress. Mal gérée, cette période peut pénaliser leur croissance. En suivant des paramètres sanguins indicateurs de la réponse immunitaire, du métabolisme et du stress oxydatif, les chercheurs tentent de prédire cette croissance et d'aider à identifier les porcelets les plus sensibles à ce stress.



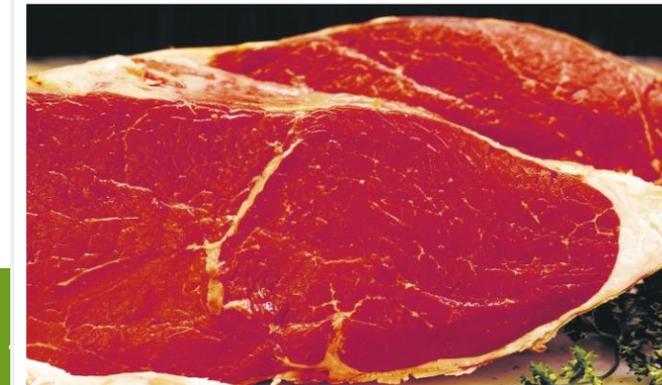
Des biomarqueurs sanguins pour prédire la qualité de la viande du poulet

Chez le poulet, le pH ultime (pHu) après abattage est corrélé à la qualité de la viande. Des chercheurs de l'Unité de Recherches Avicoles ont travaillé sur deux lignées de poulet obtenues après une sélection divergente sur la valeur du pHu, afin de trouver des indicateurs sanguins discriminants de ces deux lignées. Au final, sept biomarqueurs sanguins potentiellement utilisables pour prédire la qualité de la viande sur animaux vivants ont été identifiés.



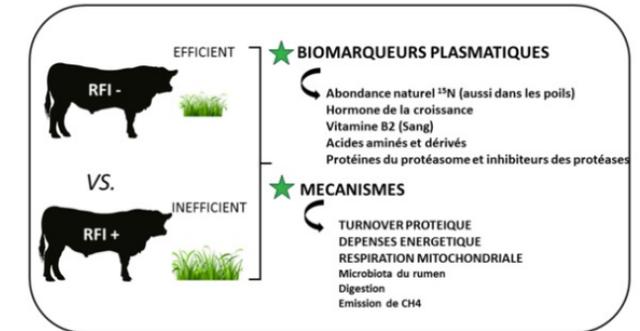
Des biomarqueurs pour évaluer la tendreté de la viande

La maîtrise de la tendreté de la viande bovine est un problème majeur pour la filière bovine, des éleveurs jusqu'aux distributeurs. Actuellement il n'existe pas de techniques simples pour évaluer la tendreté sur la carcasse et encore moins sur l'animal vivant. Cette qualité ne peut être appréciée qu'après abattage, par un jury d'analyse sensorielle et/ou par des mesures mécaniques. Ces méthodes lourdes et coûteuses ne peuvent cependant pas être utilisées pour une gestion économique optimale de la tendreté. La filière est en attente de solutions pour lever ce verrou. Depuis plusieurs années, différents programmes de génomique fonctionnelle ont été conduits au niveau national et international, afin de rechercher des marqueurs biologiques de cette qualité.



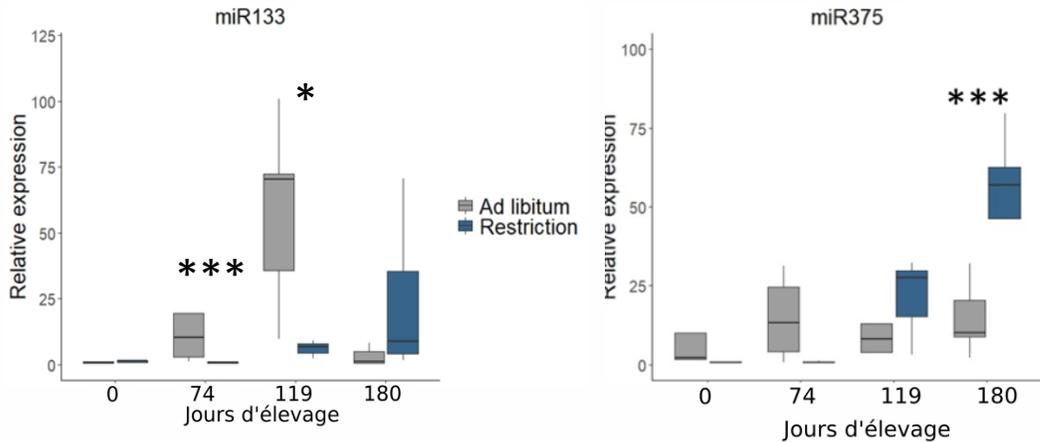
Variabilité individuelle de l'efficacité alimentaire : évaluation et prédiction chez le bovin en croissance

L'efficacité alimentaire (EA)* est un élément clé de la durabilité des élevages. L'EA moyenne pour une ration donnée est bien caractérisée grâce au nouveau système INRA d'alimentation des ruminants. Il existe cependant une variabilité entre animaux très importante autour de cette moyenne, qu'il est important d'évaluer et de prédire à l'aide de biomarqueurs facilement mesurables.



Développement en cours

Utilisation de miARNs plasmatiques comme biomarqueurs de la reproduction et de la nutrition chez la truite



Certains miARNs plasmatiques évoluent différemment au cours du temps et du stade physiologique de l'animal mais aussi en fonction de son état nutritionnel



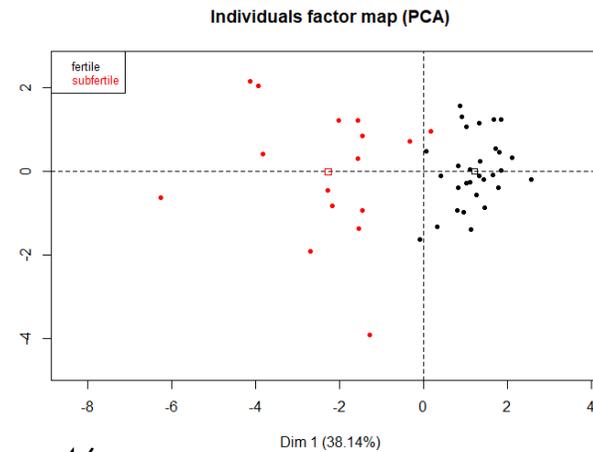
Identification de biomarqueurs de fertilité mâle dans le méthylome spermatique



A partir de 1.5 millions de sites CpG du génome, sélection de 10 biomarqueurs permettant de prédire la fertilité mâle



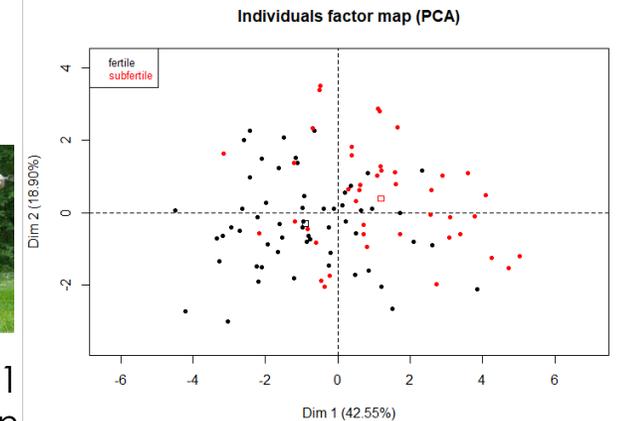
A intégrer à un outil d'épigénotypage



n=46
90% de prédiction



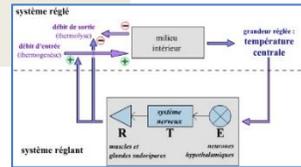
n=101
72% de prédiction



Enjeux pour la recherche et les filières d'élevage

Recherche

- ✓ **Nouveaux outils d'analyse** (phénotypes fins plus spécifiques des processus biologiques)
- ✓ **Analyses multicritères** (intégration de réponses multiples)
- ✓ **Etude des relations** entre fonctions et approches intégrées sur l'animal

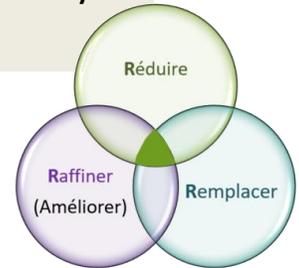


Modélisation et prédiction

Expérimentation animale

- ✓ **Nouvelle mesure de référence d'un caractère**
 - Remplacer les mesures invasives (BEA, sacrifice)
 - Utilisation de matrices facilement accessibles
 - Imagerie
- ✓ **Perspectives pour la recherche de biomarqueurs**
 - Revue systématique de la littérature et méta-analyse
 - Nouveaux modèles : organoïdes, cellules

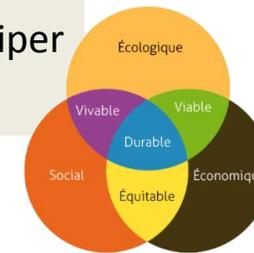
3R en expérimentation animale



Transfert et applications

- ✓ **Nouveaux phénotypes d'intérêt** pour la sélection → Prise en compte de nouveaux caractères
- ✓ **Nouveaux outils** pour évaluer et anticiper l'évolution des pratiques d'élevage

Durabilité et acceptabilité de l'élevage



Besoins méthodologiques et scientifiques

Méthodologies

- ✓ Développement de méthodes d'analyses moléculaires applicables à grande échelle
- ✓ Combinaison de méthodologies
- ✓ Accès à de larges cohortes phénotypées
- ✓ Coopération Biologie/Math/Informatique



Intérêt et généricité des biomarqueurs

Open science

- ✓ Faciliter l'accès aux données existantes pour l'identification de molécules d'intérêt
- ✓ Procédures standardisées (description des modèles, phénotypes, conditions d'obtention, etc.) ← Atol, Eol



**Limiter l'expérimentation animale
Réduire les coûts
Enrichir les modèles**

Compétences et animation

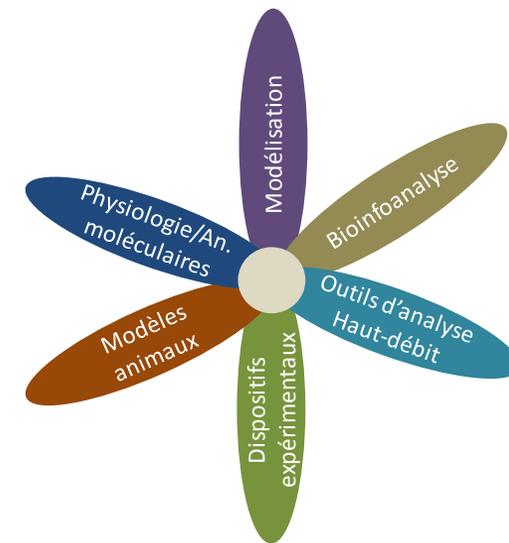
- ✓ Traitement de l'information
- ✓ Modélisation/Biologie prédictive
- ✓ Animation Phase ?



Valorisation des données et développement d'outils transférables



Conclusions et perspectives

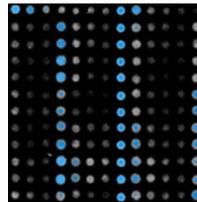
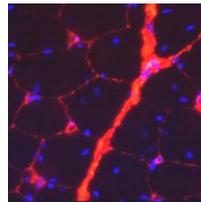
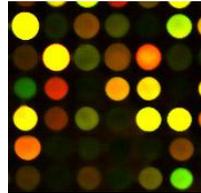


- ✓ **Mobilisation de l'ensemble des unités Phase** pour la recherche de biomarqueurs (publications, faits marquants, DIRV, Brevet)
- ✓ Valorisation des **modèles animaux** et des **dispositifs expérimentaux**
- ✓ **Avancées dans les nouveaux fronts de science** (épigénétique, microbiote, traitements de la donnée, ...)
- ✓ **Partage d'expériences et de dispositifs** : référentiel ? Base de données ? Animation PHASE ?
- ✓ **Valorisation dans le cadre de partenariats** (plateforme de service ?) → développement des outils et transfert aux filières



Merci à

**S. André, J. Bobe, S. Combes, C. Cotinot, E. Cardona, J. Dupont, F. Gondret,
H. Kiefer, S. Skiba, ...**



Merci pour votre attention