



HAL
open science

Alimentation de précision chez le ruminant en croissance : vers une prise en compte des variations individuelles et temporelles de l'efficacité alimentaire dans un contexte de diminution des intrants en élevage

Gonzalo Cantalapiedra-Hijar

► To cite this version:

Gonzalo Cantalapiedra-Hijar. Alimentation de précision chez le ruminant en croissance : vers une prise en compte des variations individuelles et temporelles de l'efficacité alimentaire dans un contexte de diminution des intrants en élevage. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Clermont Auvergne, 2023. tel-04181832

HAL Id: tel-04181832

<https://hal.inrae.fr/tel-04181832v1>

Submitted on 16 Aug 2023

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.



Habilitation à Diriger des Recherches

Délivrée par

Université Clermont-Auvergne
Ecole Doctorale Sciences de la Vie, Santé, Agronomie et Environnement

Discipline ou spécialité

Physiologie et nutrition animale

Présentée et soutenue par :

Dr. Gonzalo CANTALAPIEDRA HIJAR

Chargé de recherche. Unité Mixte de Recherche sur les Herbivores INRAE-VetagroSup

Le : 8 Juin 2023

Alimentation de précision chez le ruminant en croissance : vers une prise en compte des variations individuelles et temporelles de l'efficacité alimentaire dans un contexte de diminution des intrants en élevage

JURY

M. Jean-Marc Lobaccaro Professeur, Université Clermont Auvergne, CNRS, Clermont-Ferrand	Président
M. Jean-Yves Dourmad Ingénieur de recherche, INRAE Rennes	Rapporteur
Mme. Hélène Gilbert Directrice de recherche, INRAE Toulouse	Rapporteur
M. Sylvain Lerch Chercheur associé à Agroscope, Suisse	Rapporteur
M. David Renaudeau Directeur de recherche, INRAE Rennes	Examineur
M. Nicolas Friggens Directeur de recherche, INRAE Saclay	Examineur
Mme. Isabelle Ortigues-Marty Directrice de recherche, INRAE, Clermont-Ferrand	Membre invitée

TABLE DE MATIERES

1. LISTE DE ABREVIATIONS	1
2. CURRICULUM VITAE	3
2.1. Formation.....	3
2.2. Activités de recherche	3
2.3. Activités d'enseignement et formation	4
2.4. Séjours de recherche	4
2.5. Production scientifique	5
2.6. Evolution de la production scientifique et des citations	6
2.7. Evaluation d'articles et de projets scientifiques	6
2.8. Evaluation des personnes et des compétences	6
2.9. Projets de recherche	7
2.10. Publications.....	8
2.10.1. Articles scientifiques	8
2.10.2. Chapitres d'ouvrages	11
2.10.3. Communications orales à des congrès	12
2.11. Activités d'encadrement	15
2.12. Missions d'intérêt général	15
2.13. Activités éditoriales et participation aux sociétés scientifiques	15
3. CONTEXTE ET INTRODUCTION GENERALE	16
4. MASTER ET DOCTORAT : PERIODE 2005-2009	17
4.1. Introduction, intérêt scientifique et objectifs de la recherche	18
4.2. Programme de travail et méthodes employées	18
4.2.1 Première phase : Connaissance des systèmes in vitro et étude #1	18
4.2.2 Deuxième phase : Apprentissage de méthodologies innovantes	19
4.2.3 Troisième phase : Etude #2	19
4.3. Principaux résultats obtenus	20
5. SEJOUR POSTDOCTORAL : PERIODE 2009-2012	23
5.1. Introduction et intérêt scientifique	24
5.2. Objectif de la recherche	24
5.3. Impact de la nature de l'énergie de la ration sur la partition de l'azote	25
5.4. Impact de la nature de l'énergie de la ration sur le métabolisme splanchnique et mammaire des acides aminés	27
6. CHARGE DE RECHERCHE : PERIODE 2012-2023	31
6.1. Premier axe : Exploration des biomarqueurs du métabolisme azoté et de l'efficacité alimentaire chez le ruminant	32
6.1.1. Première tâche : Exploration des abondances naturelles des isotopes stables comme signatures métaboliques de l'azote et de l'efficacité alimentaire.....	34
6.1.1.1. Définitions et principe.....	34
6.1.1.2. Preuve de concept et démonstration du potentiel.....	36
6.1.1.3. Analyse du potentiel des abondances naturelles en ¹⁵ N pour refléter la variabilité individuelle : méta-analyses.....	43
6.1.2. Deuxième tâche : Exploration des approches en métabolomique pour la recherche de biomarqueurs d'efficacité alimentaire	47
6.1.2.1. Identification des biomarqueurs d'efficacité alimentaire chez le jeune bovin en engraissement : combinaison des approches ouvertes et ciblées.....	48
6.1.2.2. Identification des biomarqueurs d'efficacité alimentaire chez la génisse en engraissement : approche ouverte en métabolomique	48
6.1.2.3. Identification des biomarqueurs d'efficacité alimentaire chez le jeune bovin en engraissement : approche ciblée en métabolomique.....	49

6.2. Deuxième axe : Comprendre les facteurs de variations de l'efficacité alimentaire et d'utilisation de l'azote chez le ruminant	51
6.2.1. Mise à jour des recommandations des apports azotés chez le jeune bovin en croissance dans le système INRA	53
6.2.1.1. Effet de l'âge et teneur protéique du régime sur l'efficacité d'utilisation de l'azote chez l'agneau en croissance	54
6.2.1.2. Le concept d'acide aminé limitant est valable aussi chez le bovin en Engraissement	55
6.2.2. Etude des mécanismes biologiques associés aux variations individuelles de l'efficacité alimentaire chez le bovin à l'engrais	56
6.2.2.1. Composition corporelle	59
6.2.2.2. Partition de l'azote et métabolisme protéique	61
6.2.2.3. Etude moléculaire des voies de signalisation de la synthèse et dégradation protéique	64
6.2.2.4. Synthèse des résultats : interprétation biologique des mécanismes étudiés	64
7. PROJET SCIENTIFIQUE : PERIODE 2023-2028	66
7.1. Positionnement global	66
7.2. Contexte, enjeux et leviers d'action	67
7.2.1. Un des enjeux majeurs de l'élevage : diminution des intrants alimentaires sans pénaliser les performances animales, la rentabilité de l'élevage et la compétitivité du secteur	67
7.2.2. Un levier d'action pour la filière d'alimentation animale : identification des individus et périodes de la vie pouvant bénéficier des nouvelles stratégies d'alimentation sur mesure	69
7.2.3. L'alimentation de précision : Une approche d'avenir qui doit intégrer la variabilité animale et temporelle de l'efficacité alimentaire	69
7.3. Programme de recherche	70
7.3.1. Alimentation de précision par une approche statique ou nutri-génétique	72
7.3.1.1. La nutri-génétique comme outil pour la nutrition de précision	72
7.3.1.2. Intérêt du métabo-type pour la nutrition de précision	73
7.3.1.3. L'ingéré résiduel des animaux comme phénotype à cibler pour moduler l'alimentation ?	77
7.3.1.2. Questions de recherche	78
7.3.1.3. Objectifs	78
7.3.1.4. Projets de recherche	79
7.3.1.4.1. Projet #1	79
7.3.1.4.2. Projet #2	82
7.3.1.4.3. Projet #3	83
7.3.1.4.4. Projet #4	84
7.3.1.5. Compétences à acquérir et d'autres collaboration à établir	86
7.3.1.6. Positionnement à l'international	86
7.3.2. Alimentation de précision par une approche dynamique	88
7.3.2.1. Introduction	88
7.3.2.1.1. Variations temporelles de l'efficacité alimentaire et turnover Protéique.....	89
7.3.2.1.2. Aléas sanitaires et turnover protéique	90
7.3.2.1.3. Modèle dynamique de simulation de la croissance des bovins	91
7.3.2.1.4. Proxies du turnover protéique	92
7.3.2.2. Questions de recherche.....	93
7.3.2.3. Objectifs	93
7.3.2.4. Projets de recherche	93
7.3.2.4.1. Projet #5	95
7.3.2.4.2. Projet #6	95
7.3.2.4.3. Projet #7	97

7.3.2.5. Compétence à acquérir et d'autres collaboration à établir	97
7.3.2.6. Positionnement à l'international	98
7.3.3. Alimentation de précision par une approche statique et dynamique.....	99
8. PARTENARIAT.....	101
9. CONCLUSIONS.....	102
10. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	103

1. Liste d'abbreviations

AA : Acides aminés

AAR : Acides aminés ramifiés

AGV : Acides gras volatiles

AIFC-SM-SM : Analyse par injection en flux continu couplé deux fois à la spectrométrie de masse

Ala : Alanine

ALAT : Alanine aminotransférase

Asx : Aspartate + Asparagine

CPL-SM : Chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse

CPL-SM-SM : Chromatographie en phase liquide couplée à deux spectromètre de masse

CPG-SM : Chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse

CV : Coefficient de variation

Cys : Cystéine

$\delta^{15}\text{N}_{\text{animal}}$: Abondance en ^{15}N dans les protéines d'un animal

$\delta^{15}\text{N}_{\text{régime}}$: Abondance en ^{15}N dans l'azote d'un aliment ou régime alimentaire

$\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$: Différence d'abondance en ^{15}N entre l'animal et son régime alimentaire

DGGE T-RFLP (en anglais) : Polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminaux

E : Composante environnementale d'un phénotype

EffPDI : Efficacité d'utilisation de la protéine digestible dans l'intestin

EM : Energie métabolisable

EN : Energie nette

EUA : Efficacité d'utilisation de l'azote

FCE (en anglais) : Efficacité de conversion alimentaire (gain de poids/matière sèche ingérée)

G : Composante génétique d'un phénotype

GC-C-irms (en anglais) : Chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre à rapport isotopique

Glu : Glutamate

Glx : Glutamate + Glutamine

Gly : Glycine

G x E : Interaction entre la génétique et l'environnement

IE-SM : Ionisation par électro-nébulisation couplée à un spectromètre de masse

Ile : Isoleucine

h² : Héritabilité

IC : Indice de consommation (matière sèche ingérée/gain de poids)

IR : Ingéré résiduel ou consommation moyenne journalière résiduelle

Irms (en anglais) : Spectrométrie de masse à rapport isotopique

k : Coefficient de transformation métabolique de l'énergie métabolisable

Leu : Leucine

MAT : Matières azotées totales

Met : Méthionine

MO : Matière organique

MS : Matière sèche

MSI : Matière sèche ingérée

mTOR : Voie de la kinase cible de la rapamycine chez les mammifères

NUE (en anglais) : Efficience d'utilisation de l'azote

NDF (en anglais) : Fibres insolubles dans les détergents neutres

PDI : Protéine digestible dans l'intestin

PDIE : Protéine digestible dans l'intestin limitée par la disponibilité d'énergie

Phe : Phénylalanine

Pro : Proline

qPCR (en anglais): Quantification par réaction de polymérisation en chaîne

QR : Question de recherche

RFI (en anglais) : Ingéré résiduel

Ser : Sérine

SM : Spectrométrie de masse

SPIR : Spectroscopie proche infrarouge

TDPV : Tissus drainés par la veine porte

UFL : Unité fourragère lait

Val : Valine

2. Curriculum vitae

Gonzalo CANTALAPIEDRA-HIJAR

Né le 19/01/1979 (Espagne)

 <https://orcid.org/0000-0001-9486-8238>

Chargé de recherches

Classe Normale






INRAE UMR 1213 Herbivores

63122 – Saint-Genès-Champanelle



04 73 62 41 06



gonzalo.cantalapiedra@inrae.fr

2.1. Formation



Période	Formation	Université	
1997-2002	Licence de Médecine Vétérinaire	Université de Cordoue, Espagne Université de Liège, Belgique	
2004-2006	Diplôme d'Études Avancées - en « Biologie Agraire »	Université de Grenade, Espagne	
2005-2006	Spécialisation Universitaire en « Méthodes avancées en biostatistique appliquée »	Université à Distance, Espagne	
2006-2009	Doctorat Européen – en « Biologie Agraire »	Université de Grenade, Espagne	
2012	Attestation de Formation Universitaire à l'Expérimentation Animale : Niveau I	Université Blaise Pascal, France	

2.2. Activités de recherche





Période	Activité	Laboratoire	Institution	
Avril 2006- Juillet 2009	Doctorat. <i>Étude comparative de l'utilisation des aliments, de la fermentation et des communautés microbiennes dans le rumen caprin et les fermenteurs à flux simple continu. Effet de la quantité de concentré dans le régime</i>	Nutrition Animale. <i>Estacion Experimental del Zaidin (CSIC)</i>	Université de Grenade, Espagne	
Sept 2009-Juillet 2012	Postdoctorat. <i>Effet de la nature de l'énergie sur le métabolisme des acides aminés dans les tissus</i>	Unité Mixte de Recherche sur	INRA, Auvergne Rhône Alpes	



	<i>splanchniques et la mamelle de la vache laitière</i>	les Herbivores (UMRH)		
Juillet 2012- Septembre 2016	Chargé de Recherches de 2^{ème} Classe	Unité Mixte de Recherche sur les Herbivores (UMRH)	INRA, Auvergne Rhône Alpes	
Septembre 2016-	Chargé de Recherches de 1^{ère} Classe → Classe Normale	Unité Mixte de Recherche sur les Herbivores (UMRH)	INRA, Auvergne Rhône Alpes	

2.3. Activités d'enseignement et formation

Période	Intitulé formation	Niveau	Volume	Université
2018-	Concepts sur l'efficacité alimentaire chez le ruminant	Ingénieur	3h/an	AgroScience Bordeaux 
2022 -	Alimentation des bovins allaitants : Système d'alimentation INRA	Master	6h/an	Université de Saragosse, Espagne 

2.4. Séjours de recherche

Période	Encadrant/Sujet	Type	Laboratoire
2002 – 2 mois	I. Montforte <i>Apprentissage des différentes techniques utilisées dans les études de fécondation in vitro en reproduction animale (ex. l' Ovuum Pick Up)</i>	Stage Fin d'études	SERIDA, Gijon, Espagne 
2006 – 3 mois	J. Firkins <i>Etude de la permanence de la population protozoaire dans des fermenteurs à flux continu et apprentissage des techniques moléculaires, notamment DGGE, pour l'étude de la communauté bactérienne du rumen</i>	Doctorat	Animal Science Department Ohio State University, USA 
2007 – 3 mois	M. Gonzalez-Ronquillo <i>Apprentissage de la méthode de mesure des dérivés puriques excrétés dans les urines pour l'estimation du flux duodénal des protéines microbiennes.</i>	Doctorat	Dep. Prod. Anim. UEAEM, Toluca, Mexique 
2008 – 3 mois	J. Newbold <i>Caractérisation et quantification des populations bactériennes du rumen et fermenteurs à flux continu par Restriction Fragment</i>	Doctorat	Rural Sci. Inst. Aberystwyth University, UK 

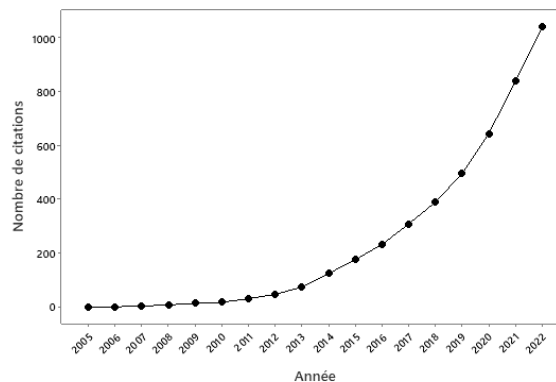
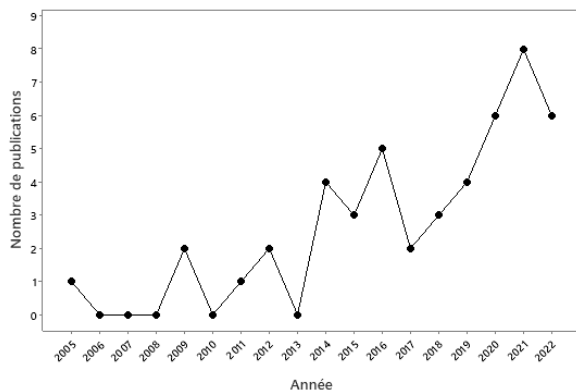
	<i>Length Polymorphism (T-RFLP) et PCR quantitative (qPCR)</i>		
2009 – 2012 2 ans et 10 mois	I. Ortigues-Marty <i>Effet de la nature de l'énergie sur le métabolisme des acides aminés dans les tissus splanchniques et la mamelle de la vache laitière</i>	Postdoctoral	INRA, UMR Herbivores, France 
2017 – 3 semaines	C. McSweeney <i>Etude du fractionnement isotopique de l'azote par les bactéries du rumen</i>	Séjour chercheur	CSIRO, Brisbane, Australia 

2.5. Production scientifique

Type	Nombre total (premier/dernier auteur) ¹	Commentaires
Article dans des journaux à comité de lecture	50 (14/9)	
Animal	13 (4/3)	14 en premier auteur
Journal of Dairy Science	9 (3/1)	
Journal of Animal Science	5 (2/0)	8 en deuxième auteur
Scientific Reports	3 (0/1)	
Journal of Agricultural and Food Chemistry	2 (1/1)	
PLoS ONE	2 (0/2)	
INRA Production Animales	2 (1/0)	9 en dernier auteur
British Journal of Nutrition	2 (2/0)	
Meat Science	1 (0/0)	⇒ 7 co-signés avec des étudiants encadrés
Frontiers in Animal Science	1 (0/0)	
Foods	1 (0/0)	
Journal of Agricultural Science	1 (1/0)	H-index : 18
Animal Production Science	1 (0/0)	
Advances in Animal and Veterinary Sciences	1 (0/1)	i10 index : 27
Peer Community Journal	1 (1/0)	
Innovations Agronomiques	1 (0/0)	
Genetic Selection Evolution	1 (0/0)	
Accreditation and Quality Assurance	1 (0/0)	
Cahiers de Nutrition et de Diététique	1 (0/0)	
Journal de Viandes et produits carnés	1 (0/0)	
Communications orales dans des congrès internationaux	27	
- Dont comme premier auteur	8	
o Conférences invitées	2	Invitées : EAAP, ISNH
- Dont comme dernier auteur	9	
Communications orales dans des congrès nationaux	8	
- Dont comme premier auteur	6	
o Conférence invitées	1	Invitée : 3R (assurée par co-auteur)
Chapitres d'ouvrage	7	

¹ Un numéro dans la même ligne que le journal fait référence au nombre de publications alors que la parenthèse indique le nombre de fois comme premier auteur suivi (/) du nombre de fois comme dernier auteur.

2.6. Evolution de la production scientifique et citations (source Google Scholar fin 2022)



2.7. Evaluation d'articles et de projets scientifiques

Type	Nombre	Commentaires
Peer-review dans des journaux internationaux (Depuis 2012)	48	Vérifiés par www.publons.com 21 Journal of Agricultural Science 9 Animal 7 Journal of Dairy Science 4 Journal of Animal Science
Projet évalué pour l'agence de la transition écologique (Appel à projet CORTEA)	1	

2.8 Evaluation des personnes et compétences

Fonction	Personne, Institution	Année
Comités de thèse	Steve Cériac, Université des Antilles	2015-2018
	Cléo Omphalius, Rennes Agrocampus Ouest	2016-2019
	Bénédict Yanibada, Université Clermont Auvergne	2017-2020
	Sébastien Tausat, Université Paris-Saclay	2017-2020
	Manon Ferreira, Rennes Agrocampus Ouest	2020-2023
Jury de thèse	José Miguel Rodriguez Lopez, Univesité de Grenade, Espagne	2011
	Manuel Romero Huelva, Université de Cordoue, Espagne	2012
	Olivier Landry Mantha, Université Paris Saclay	2018
	Florian Toutou, Ecole Nationale de Vétérinaire de Toulouse	2023

2.9. Projets de recherche

Période	Titre	Montant	Rôle	Coordinateurs	Financement
2012	Effi15N <i>Natural 15N abundance in animal proteins as a biomarker of the efficiency of nitrogen utilization in ruminants</i>	16 k€	IP	G. Cantalapiedra	Crédit Incitatif Dépt. Phase, INRAE
2015	Protover Assessing the protein turnover of ruminants by non-invasive methods	12 k€	IP	G. Cantalapiedra	Crédit Incitatif Dépt. Phase, INRAE
2015	Effi-Tool Exploring biomarkers of feed efficiency in beef cattle	150 k€	IP	G. Cantalapiedra I. Cassar-Malek	APIS-GENE
2015-2019	Effi-J Phenotyping feed efficiency in young bulls fed contrasting diets	260 k€	Coll.	D. Bastien (IDELE)	CASDAR
2016-2018	Effi-Met The impact of methionine supplementation in growing Charolais bulls fed grass silage diets on feed efficiency and animal performances.	135 k€	IP	G. Cantalapiedra	ADISSEO
2017-2020	Effi-Plus Validating biomarkers and understanding main biological determinants of between-animal variation in feed efficiency in beef cattle	236 k€	IP	G. Cantalapiedra I. Cassar-Malek	APIS-GENE
2018-2022	Smartcow Proxies to predict feed efficiency and its determinants in cattle	8 m€	6.1 Task leader	R. Baumont (UMRH)	Europe H2020
2018-2024	Protein3 Efficiency of food protein production in humid tropics: a trade-off among farms, plants and animals	550 k€	WP leader	H. Archimède (URZ)	ANR
2020-2023	Greenanimo Strengthen research and innovation capacity for grazing livestock meat production in Bulgaria through advanced knowledge transfer	42 k€	WP leader	JF. Hocquette (UMRH)	Ministère de l'éducation et de la science (Bulgarie)
2018-2021	Effi-Science Unravelling the role of protein metabolites in the animal-to-animal variation of feed efficiency in growing beef cattle	140 k€	IP	G. Cantalapiedra	APIS-GENE Dépt. Phase, INRAE
2021-2024	EcoXtract Effets de l'extraction d'huile des graines d'oléagineuses à partir d'un solvant biosourcée sur la santé, performances, métabolisme et qualité des produits	700 k€	Tâche 6.3 leader	A. Ferlay (URMH)	ADEME
2022-2024	Nutri-markers Nutrition de précision chez le bovin en engraissement assistée par des biomarqueurs d'efficacité alimentaire	382 k€	IP	G. Cantalapiedra	APIS-GENE

IP, investigateur principal ; Coll., collaborateur/responsable de tâche

2.10 Publications (format Hal)

2.10.1. Articles scientifiques

1. Diego P. Morgavi, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Maguy Eugène, Cécile Martin, Milka Popova, Isabelle Ortigues-Marty, Rafael Muñoz-Tamayo, Emilio M. Ungerfeld. Reducing enteric methane improves energy metabolism in livestock: is the tenet right? **Animal** (accepted January 2023).
2. Ezequiel Jorge-Smeding, Sergio Polakof, Muriel Bonnet, Stephanie Durand, Delphine Centeno, Mélanie Pétéra, Sébastien Taussat, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**. Untargeted metabolomics confirms the association between plasma branched chain amino acids and residual feed intake in beef heifers. **PLoS ONE**, **2022**, 17 (11), pp.e0277458. ([10.1371/journal.pone.0277458](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277458)). (hal-03878974)
3. A. Bes, P. Noziere, G. Renand, Y. Rochette, P. Guarnido-Lopez, **G. Cantalapiedra-Hajar**, C. Martin. Individual methane emissions (and other gas flows) are repeatable and their relationships with feed efficiency are similar across two contrasting diets in growing bulls. **Animal**, **2022**, 16 (8), pp.100583. ([10.1016/j.animal.2022.100583](https://doi.org/10.1016/j.animal.2022.100583)). (hal-03786824)
4. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Isabelle Morel, Bernard Sepchat, Céline Chantelauze, Gemma Miller, Carol-Anne Duthie, Isabelle Ortigues-Marty, Richard Dewhurst. Identifying cattle with superior growth feed efficiency through their natural ¹⁵N abundance and plasma urea concentration: A meta-analysis. **Peer Community Journal**, **2022**, 2, pp.e31. ([10.24072/pcjournal.130](https://doi.org/10.24072/pcjournal.130)). (hal-03684930)
5. Hassan Khanaki, Richard Dewhurst, Brian Leury, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Long Cheng. Relationship Between Nitrogen Isotopic Discrimination and the Proportion of Dietary Nitrogen Excreted in Urine by Sheep Offered Different Levels of Dietary Non-Protein Nitrogen. **Frontiers in Animal Science**, **2022**, 3, ([10.3389/fanim.2022.911673](https://doi.org/10.3389/fanim.2022.911673)). (hal-03961710)
6. Pablo Guarnido-Lopez, Isabelle Ortigues Marty, Lorène Salis, Céline Chantelauze, Agathe Bes, Pierre Noziere, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**. Protein metabolism, body composition and oxygen consumption in young bulls divergent in residual feed intake offered two contrasting forage-based diets. **Animal**, **2022**, 16 (7), pp.100558. ([10.1016/j.animal.2022.100558](https://doi.org/10.1016/j.animal.2022.100558)). (hal-03694382)
7. M. Correa-Luna, M. Johansen, Pierre Noziere, C. Chantelauze, S.M. Nasrollahi, P. Lund, M. Larsen, A. Bayat, L. Crompton, C. Reynolds, E. Froidmont, Nadège Edouard, R. Dewhurst, L. Bahloul, Cécile Martin, and **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**. Nitrogen isotopic discrimination as a biomarker of between-cow variation in the efficiency of nitrogen utilization for milk production: A meta-analysis. **Journal of Dairy Science**, **2022**, 105 (6), pp.5004-5023. ([10.3168/jds.2021-21498](https://doi.org/10.3168/jds.2021-21498)). (hal-03658611)
8. Ezequiel Jorge-Smeding, Muriel Bonnet, Gilles Renand, Sébastien Taussat, Benoit Graulet, Isabelle Ortigues Marty, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**. Common and diet-specific metabolic pathways underlying residual feed intake in fattening Charolais yearling bulls. **Scientific Reports**, **2021**, 11 (1), ([10.1038/s41598-021-03678-x](https://doi.org/10.1038/s41598-021-03678-x)). (hal-03508382)
9. H. Khanaki, R.J. Dewhurst, B.J. Leury, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, G.R. Edwards, C. Logan, L. Cheng. The effect of sheep genetic merit and feed allowance on nitrogen partitioning and isotopic discrimination. **Animal**, **2021**, 15 (12), pp.100400. ([10.1016/j.animal.2021.100400](https://doi.org/10.1016/j.animal.2021.100400)). (hal-03423287)
10. Hamid Boudra, Pierre Noziere, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Mounir Traïkia, Jean-Francois Martin, Mélanie Pétéra, Marie Lagree, Michel Doreau, Diego Morgavi. Spot urine collection: A valid alternative to total urine collection for metabolomic studies in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, **2022**, 105 (1), pp.301-312. ([10.3168/jds.2021-20788](https://doi.org/10.3168/jds.2021-20788)). (hal-03485359)
11. Ezequiel Jorge-Smeding, Mariana Carriquiry, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Alejandro Mendoza, Ana Laura Astessiano. Plasma concentrations of branched-chain amino acids differ with Holstein genetic strain in pasture-based dairy systems. **Scientific Reports**, **2021**, 11 (1), ([10.1038/s41598-021-01564-0](https://doi.org/10.1038/s41598-021-01564-0)). (hal-03433908)
12. L. Cheng, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, S.J. Meale, I. Rugoho, A. Jonker, M. A. Khan, O. Al-Marashdeh, R. Dewhurst. Review: Markers and proxies to monitor ruminal function and feed efficiency in young ruminants. **Animal**, **2021**, 15 (10), pp.100337. ([10.1016/j.animal.2021.100337](https://doi.org/10.1016/j.animal.2021.100337)). (hal-03355774)
13. Clément Fossaert, Sébastien Taussat, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Gilles Renand, S. Brouard. EFFI-J – Phénotypage de l'efficience alimentaire de jeunes bovins Charolais, engraisés avec des rations contrastées à base d'amidon ou de cellulose. **Innovations Agronomiques**, **2021**, 82,

- pp.110-123. ([10.15454/75v5-g423](https://doi.org/10.15454/75v5-g423)). (hal-03404595)
14. P. Guarnido-Lopez, Isabelle Ortigues Marty, Sébastien Taussat, C. Fossaert, G. Renand, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**. Plasma proteins $\delta^{15}\text{N}$ vs plasma urea as candidate biomarkers of between-animal variations of feed efficiency in beef cattle: Phenotypic and genetic evaluation. **Animal**, **2021**, 15 (8), pp.100318. ([10.1016/j.animal.2021.100318](https://doi.org/10.1016/j.animal.2021.100318)). (hal-03315912)
 15. Krum Nedelkov, Todor Slavov, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**. Ruminal Degradability and intestinal digestibility of dry matter and crude protein in high-protein fraction from sunflower meal- A cheap source of dietary protein for ruminants. **Advances in Animal and Veterinary Sciences**, **2021**, ([10.17582/journal.aavs/2021/9.7.983.988](https://doi.org/10.17582/journal.aavs/2021/9.7.983.988)). (hal-03266582)
 16. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Philippe Faverdin, Nicolas N.C. Friggens, Pauline Martin. Efficience Alimentaire : comment mieux la comprendre et en faire un élément de durabilité de l'élevage. **INRAE Productions Animales**, **2020**, 33 (4), pp.235-248. ([10.20870/productions-animales.2020.33.4.4594](https://doi.org/10.20870/productions-animales.2020.33.4.4594)). (hal-03186515)
 17. Sébastien Taussat, Mekki Boussaha, Yulixaxis Ramayo-Caldas, Pauline Martin, Eric Venot, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Chris Hozé, Sébastien Fritz, Gilles Renand. Gene networks for three feed efficiency criteria reveal shared and specific biological processes. **Genetics Selection Evolution**, **2020**, 52 (1), pp.67. ([10.1186/s12711-020-00585-z](https://doi.org/10.1186/s12711-020-00585-z)). (hal-03006579)
 18. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Pablo Guarnido, Anne-Marie Schiphorst, Richard Robins, Gilles G. Renand, Isabelle Ortigues Marty. Short communication: Natural ^{15}N abundance in specific amino acids indicates associations between transamination rates and residual feed intake in beef cattle. **Journal of Animal Science**, **2020**, 98 (6), pp.5647-5653. ([10.1093/jas/skaa171](https://doi.org/10.1093/jas/skaa171)). (hal-02617014)
 19. Sayyed Mahmoud Nasrollahi, Sarah Jade Meale, Diego Morgavi, Anne-Marie Schiphorst, Richard Robins, Isabelle Ortigues Marty, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**. The origin of N isotopic discrimination and its relationship with feed efficiency in fattening yearling bulls is diet-dependent. **PLoS ONE**, **2020**, 15 (6), pp.e0234344. ([10.1371/journal.pone.0234344](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234344)). (hal-02850879)
 20. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Isabelle Ortigues Marty, B. Sepchat, E. Titgemeyer, L. Bahloul. Methionine balanced diets improve cattle performance in fattening young bulls fed high-forage diets through changes in nitrogen metabolism. **British Journal of Nutrition**, **2020**, 124 (3), pp.273-285. ([10.1017/S0007114520001154](https://doi.org/10.1017/S0007114520001154)). (hal-02528948)
 21. Michaël Bernard, L. Cheng, C. Chantelauze, Y. Song, A. Jeanleboeuf, L. Sagot, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**. Nitrogen partitioning and isotopic discrimination are affected by age and dietary protein content in growing lambs. **Animal**, **2020**, 14 (5), pp.942-951. ([10.1017/S1751731119002647](https://doi.org/10.1017/S1751731119002647)). (hal-02530297)
 22. Solveig Mendowski, Patrick Chapoutot, G. Chesneau, Anne Ferlay, Francis Enjalbert, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, A. Germain, Pierre Noziere. Effects of pretreatment with reducing sugars or an enzymatic cocktail before extrusion of fava bean on nitrogen metabolism and performance of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, **2020**, 103 (1), pp.396-409. ([10.3168/jds.2019-17286](https://doi.org/10.3168/jds.2019-17286)). (hal-02627814)
 23. S. Herremans, V. Decruyenaere, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Y. Beckers, E. Froidmont. Effects of hydrolysable tannin-treated grass silage on milk yield and composition, nitrogen partitioning and nitrogen isotopic discrimination in lactating dairy cows. **Animal**, **2020**, 14 (4), pp.771-779. ([10.1017/S175173111900226X](https://doi.org/10.1017/S175173111900226X)). (hal-02529585)
 24. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Hélène Fouillet, Céline Chantelauze, Nadezda N. Khodorova, Lahlou Bahloul, Isabelle Ortigues Marty. The isotopic nitrogen turnover rate as a proxy to evaluate in the long-term the protein turnover in growing ruminants. **Journal of Agricultural Science**, **2019**, 157 (9-10), pp.701-710. ([10.1017/S0021859620000118](https://doi.org/10.1017/S0021859620000118)). (hal-02565565)
 25. Alexandre Conanec, Brigitte Picard, Denis Durand, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Marie Chavent, Christophe Denoyelle, Dominique Gruffat, Jérôme Normand, Jérôme Saracco, Marie-Pierre Ellies-Oury. New Approach Studying Interactions Regarding Trade-Off between Beef Performances and Meat Qualities. **Foods**, **2019**, 8 (6), pp.197. ([10.3390/foods8060197](https://doi.org/10.3390/foods8060197)). (hal-02429287)
 26. Anne de La Torre, D. Andueza, G. Renand, René Baumont, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Pierre Noziere. Digestibility contributes to between-animal variation in feed efficiency in beef cows. **Animal**, **2019**, 13 (12), pp.2821-2829. ([10.1017/S1751731119001137](https://doi.org/10.1017/S1751731119001137)). (hal-02901832)
 27. Solveig Mendowski, Patrick Chapoutot, G. Chesneau, Anne Ferlay, Francis Enjalbert, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, A. Germain, Pierre Noziere. Effects of replacing soybean meal with raw or extruded blends containing faba bean or lupin seeds on nitrogen metabolism and performance of

- dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 2019, 102 (6), pp.5130-5147. ([10.3168/jds.2018-15416](https://doi.org/10.3168/jds.2018-15416)). (hal-02627689)
28. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, M. Abo-Ismaïl, G. E. Carstens, L.L. Guan, R. Hegarty, D. A. Kenny, M. McGee, G. Plastow, A. Relling, Isabelle Ortigues Marty. Review: Biological determinants of between-animal variation in feed efficiency of growing beef cattle. *Animal*, 2018, pp.1-15. ([10.1017/S1751731118001489](https://doi.org/10.1017/S1751731118001489)). (hal-02623726)
 29. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, R. Dewhurst, L. Cheng, A. R. J. Cabrita, A. Fonseca, Pierre Nozière, D. Makowski, Hélène Fouillet, Isabelle Ortigues Marty. Nitrogen isotopic fractionation as a biomarker for nitrogen use efficiency in ruminants: a meta-analysis. *Animal*, 2017, 12 (9), pp.1 - 11. ([10.1017/S1751731117003391](https://doi.org/10.1017/S1751731117003391)). (hal-01777612)
 30. Sarah Jade Meale, Marc D. Auffret, Mick Watson, Diego Morgavi, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Carol-Anne Duthie, Rainer Roehe, Richard Dewhurst. Fat accretion measurements strengthen the relationship between feed conversion efficiency and Nitrogen isotopic discrimination while rumen microbial genes contribute little. *Scientific Reports*, 2018, 8, ([10.1038/s41598-018-22103-4](https://doi.org/10.1038/s41598-018-22103-4)). (hal-01778640)
 31. Sarah Jade Meale, Diego Morgavi, Isabelle Cassar-Malek, Donato Andueza, Isabelle Ortigues Marty, Richard J. Robins, Anne-Marie Schiphorst, Sophie Laverroux, Benoit Graulet, Hamid Boudra, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**. Exploration of biological markers of feed efficiency in young bulls. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65 (45), pp.9817-9827. ([10.1021/acs.jafc.7b03503](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b03503)). (hal-02625075)
 32. Marie-Pierre Ellies, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Denys Durand, Dominique Gruffat, Anne Listrat, Didier Micol, Isabelle Ortigues Marty, Jean-François Hocquette, Marie Chavent, Jérôme Saracco, Brigitte Picard. Une nouvelle approche méthodologique pour piloter la conduite en élevage. *La revue française de la recherche en viandes et produits carnés*, 2017, 33 (3), pp.1-8. (hal-01564568)
 33. Isabelle Ortigues Marty, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Jean Vernet, Pierre Nozière. De l'énergie de la ration à l'utilisation des nutriments chez les ruminants : quel rôle pour les tissus splanchniques?. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2017, 52 (1), pp.45-53. ([10.1016/j.cnd.2016.09.005](https://doi.org/10.1016/j.cnd.2016.09.005)). (hal-02626894)
 34. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Isabelle Ortigues Marty, Anne-Marie Schiphorst, Richard J. Robins, Illa Tea, Sophie Prache. Natural¹⁵N abundance in key amino acids from lamb muscle: exploring a new horizon in diet authentication and assessment of feed efficiency in ruminants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016, 64 (20), pp.4058-4067. ([10.1021/acs.jafc.6b00967](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b00967)). (hal-01594989)
 35. Marie-Pierre Ellies-Oury, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Denys Durand, Dominique Gruffat, Anne Listrat, Didier Micol, Isabelle Ortigues Marty, Jean-François Hocquette, Marie Chavent, Jérôme Saracco, Brigitte Picard. An innovative approach combining Animal Performances, nutritional value and sensory quality of meat. *Meat Science*, 2016, 122, pp.163 - 172. ([10.1016/j.meatsci.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2016.08.004)). (hal-01417538)
 36. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Hélène Fouillet, Jean-François Huneau, Audrey Fanchone, Michel Doreau, Pierre Nozière, Isabelle Ortigues Marty. Relationship between efficiency of nitrogen utilization and isotopic nitrogen fractionation in dairy cows: contribution of digestion v. metabolism?. *Animal*, 2016, 10 (02), pp.221-229. ([10.1017/S1751731115002025](https://doi.org/10.1017/S1751731115002025)). (hal-01260291)
 37. José Miguel Rodríguez Lopez, Max Feinberg, Denys Durand, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Agnès Thomas, Isabelle Ortigues Marty. Evaluation of the expanded measurement uncertainty in the determination of the net flux of nutrients and carbon atoms through the liver in ruminants. *Accreditation and Quality Assurance*, 2016, 21 (2), pp.131-142. ([10.1007/s00769-015-1187-3](https://doi.org/10.1007/s00769-015-1187-3)). (hal-02629893)
 38. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Isabelle Ortigues Marty, Sophie Lemosquet. Diets rich in starch improve the efficiency of amino acids use by the mammary gland in lactating Jersey cows. *Journal of Dairy Science*, 2015, 98 (10), pp.6939-6953. ([10.3168/jds.2015-9518](https://doi.org/10.3168/jds.2015-9518)). (hal-01211050)
 39. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Isabelle Ortigues Marty, Bernard Sepchat, Jacques Agabriel, Jean-François Huneau, Hélène Fouillet. Diet-animal fractionation of nitrogen stable isotopes reflects the efficiency of nitrogen assimilation in ruminants. *British Journal of Nutrition*, 2015, 113 (7), pp.1158-1169. ([10.1017/S0007114514004449](https://doi.org/10.1017/S0007114514004449)) (hal-01133635)
 40. Daniel Sauvant, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Luc Delaby, Jean-Baptiste Daniel, Philippe Faverdin, Pierre Nozière. Actualisation des besoins protéiques des ruminants et détermination

- des réponses des femelles laitières aux apports de protéines digestibles dans l'intestin. **INRA Productions Animales**, 2015, 28 (5), pp.347-368. ([10.20870/productions-animales.2015.28.5.3038](https://doi.org/10.20870/productions-animales.2015.28.5.3038)). (hal-01356580)
41. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Sophie Lemosquet, José Miguel Rodriguez Lopez, Farouk Messad, Isabelle Ortigues Marty. Diets rich in starch increase the posthepatic availability of amino acids in dairy cows fed diets at low and normal protein levels. **Journal of Dairy Science**, 2014, 97 (8), pp.5151-5166. ([10.3168/jds.2014-8019](https://doi.org/10.3168/jds.2014-8019)). (hal-01210611)
 42. J. Rodríguez-López, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, D. Durand, A. Isserty-Thomas, Isabelle Ortigues Marty. Influence of the para-aminohippuric acid analysis method on the net hepatic flux of nutrients in lactating cows1. **Journal of Animal Science**, 2014, 92 (3), pp.1074-1082. ([10.2527/jas.2013-7359](https://doi.org/10.2527/jas.2013-7359)). (hal-02455840)
 43. G. Martínez-Fernández, L. Abecia, A. Arco, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, A.I. Martín-García, M. Kindermann, S. Duval, D. R. Yáñez-Ruiz. Effects of ethyl-3-nitrooxy propionate and 3-nitrooxypropanol on ruminal fermentation, microbial abundance, and methane emissions in sheep. **Journal of Dairy Science**, 2014, 97 (6), pp.3790-3799. ([10.3168/jds.2013-7398](https://doi.org/10.3168/jds.2013-7398)). (hal-02455839)
 44. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Jean-Louis Peyraud, Sophie Lemosquet, E Molina-Alcaide, Hamid Boudra, Pierre Noziere, Isabelle Ortigues Marty. Dietary carbohydrate composition modifies the milk N efficiency in late lactation cows fed low crude protein diets. **Animal**, 2014, 8 (2), pp.275-285. ([10.1017/S1751731113002012](https://doi.org/10.1017/S1751731113002012)). (hal-01210485)
 45. M. Carro, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, M. Ranilla, E. Molina-Alcaide. Urinary excretion of purine derivatives, microbial protein synthesis, nitrogen use, and ruminal fermentation in sheep and goats fed diets of different quality. **Journal of Animal Science**, 2012, 90 (11), pp.3963-3972. ([10.2527/jas.2011-4577](https://doi.org/10.2527/jas.2011-4577)). (hal-02455835)
 46. E. Soto, D. Yáñez-Ruiz, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, A. Vivas, E. Molina-Alcaide. Changes in ruminal microbiota due to rumen content processing and incubation in single-flow continuous-culture fermenters. **Animal Production Science**, 2012, 52 (9), pp.813. ([10.1071/AN11312](https://doi.org/10.1071/AN11312)). (hal-02455834)
 47. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, D.R. Yáñez-Ruiz, C.J. Newbold, E. Molina-Alcaide. The effect of the feed-to-buffer ratio on bacterial diversity and ruminal fermentation in single-flow continuous-culture fermenters. **Journal of Dairy Science**, 2011, 94 (3), pp.1374-1384. ([10.3168/jds.2010-3260](https://doi.org/10.3168/jds.2010-3260)). (hal-02455832)
 48. E. Molina-Alcaide, M. Pascual, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, E. Morales-García, A. Martín-García. Effects of concentrate replacement by feed blocks on ruminal fermentation and microbial growth in goats and single-flow continuous-culture fermenters. **Journal of Animal Science**, 2009, 87 (4), pp.1321-1333. ([10.2527/jas.2008-1263](https://doi.org/10.2527/jas.2008-1263)). (hal-02455831)
 49. **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, D. Yáñez-Ruiz, A. Martín-García, E. Molina-Alcaide. Effects of forage:concentrate ratio and forage type on apparent digestibility, ruminal fermentation, and microbial growth in goats. **Journal of Animal Science**, 2009, 87 (2), pp.622-631. ([10.2527/jas.2008-1142](https://doi.org/10.2527/jas.2008-1142)). (hal-02455830)
 50. C Dobarganes García, M Pérez Hernández, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, J M Salas, J A Merino. Bypassing the rumen in dairy ewes: the reticular groove reflex vs. calcium soap of olive fatty acids. **Journal of Dairy Science**, 2005, 88 (2), pp.741-747. ([10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72737-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72737-5)). (hal-01123109)

2.10.2 Chapitres d'ouvrages

1. Danesh Mesgaran S, Bjorn Kuhla, René Baumont, **Gonzalo Cantalapiedra-Hajar**, Pierre Noziere, Peter Lund, David Humphries, Jan Dijkstra. 2020. Nutrient digestibility and balance studies. In: Methods in cattle physiology and behavior research – Recommendations from the Smartcow consortium. Publisso publisher. DOI: 10.5680/mcpb007 https://books.publisso.de/de/publisso_gold/publishing/books/overview/53/183
2. Sauvart, D., **Cantalapiedra-Hajar, G.**, Lemosquet, S., Nozière, P., Berthelot V., Faverdin, P. 2018. Protein and amino acid expenditure, efficiency and requirements. In : INRA Feeding System for Ruminants. Wageningen Academic Publisher, Wageningen, The Netherlands, pp 119-133. (10.3920/978-90-8686-292-4). (hal-02791719)
3. Agabriel, A., Berthelot V., **Cantalapiedra-Hajar, G.**, Sauvart, D. 2018. Growth response to dietary changes in growing-finishing animals. In: INRA Feeding System for Ruminants. Wageningen Academic Publisher, Wageningen, The Netherlands, pp 177-184. (10.3920/978-90-8686-292-

- 4). (hal-02791719)
4. Agabriel, A., Sepchat, B, **Cantalapiedra-Hijar, G.**, Ortigues Marty, I. 2018. Practices for rationing: Growing and finishing cattle. In: INRA Feeding System for Ruminants. Wageningen Academic Publisher, Wageningen, The Netherlands, pp 299-317. (10.3920/978-90-8686-292-4). (hal-02791719)
 5. Agabriel J., Sepchat B., **Cantalapiedra-Hijar G.**, Ortigues Marty I. (2018). Bovins en croissance et à l'engrais, Inra, 2018. Alimentation des ruminants : Apports nutritionnels - Besoins et réponses des animaux - Rationnement - Tables des valeurs des aliments, Versailles (France), Editions Quae (4ème ed.):728 p. (hal-02789908)
 6. Agabriel J., Berthelot V., **Cantalapiedra-Hijar G.**, Sauvart D. (2018). Réponse de la croissance aux variations d'apports alimentaires en phase d'élevage ou en finition, Inra, 2018. Alimentation des ruminants : Apports nutritionnels - Besoins et réponses des animaux - Rationnement - Tables des valeurs des aliments, Versailles (France), Editions Quae(4ème ed.):728 p. (hal-02789908)
 7. Sauvart D., **Cantalapiedra-Hijar G.**, Lemosquet S., Noziere P., Berthelot V., Faverdin P. (2018). Dépenses, efficacité métabolique et besoins en protéines et en acides aminés, Inra, 2018. Alimentation des ruminants : Apports nutritionnels - Besoins et réponses des animaux - Rationnement - Tables des valeurs des aliments, Versailles (France), Editions Quae (4ème ed.):728 p. (hal-02789908)

2.10.3 Communications orales à des congrès

1. **Gonzalo Cantalapiedra-Hijar**, Rahma Bellagi, L. Salis, René Baumont, Pierre Noziere. 2022. Plasma biomarkers of urinary N excretion in beef cattle: repeatability and relationships at the dietary and individual level. 7. EAAP International Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition (ISEP 2022), Sep 2022, Granada, Spain. (10.1016/j.anscip.2022.07.102). (hal-03796626)
2. Pablo Guarnido Lopez, Isabelle Ortigues Marty, Jeremie David, Arnaud Delavaud, Muriel Bonnet, Sergio Polakof, **Gonzalo Cantalapiedra-Hijar**. 2022. Hepatic amino acid catabolism and muscle protein degradation decrease in efficient young bulls. 7. EAAP International Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition (ISEP 2022), Sep 2022, Granada, Spain. (10.1016/j.anscip.2022.07.025). (hal-03794502)
3. **Gonzalo Cantalapiedra-Hijar**, Krum Nedelkov, P. Crosson, M. Mcgee. 2022. Between-animal variability in feed efficiency of beef cattle is affected by feeding level. 7. EAAP International Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition (ISEP 2022), Sep 2022, Granada, Spain. (10.1016/j.anscip.2022.07.103). (hal-03796680)
4. Correa-Luna M., Bahloul L., Chantelauze C., Larsen M. **Cantalapiedra-Hijar G.** 2021. Predictions of N use efficiency from natural ¹⁵N abundance in periparturient dairy cows are impaired by the protein mobilization. 2021 ADSA Annual Meeting. July 11-14, (hal-03971349)
5. Correa-Luna M., Johansen M., Noziere P., Bayat A.R., Compton L.A., Reynolds C.K., Froidmont E., Eduard N., Lund P., Martin C., **Cantalapiedra-Hijar**. 2021. Prediction of between-animal variation in nitrogen use efficiency from natural ¹⁵N abundance in animal protein: model evaluation in dairy cows. In: 72nd Annual Meeting of the European Federation of Animal Science. Davos, Switzerland. 30.08.2021-03.09.2021.(hal-03412988)
6. Guarnido P., Ortigues-Mary I., Faure P., Chantelauze C., **Cantalapiedra-Hijar G.** 2021. Efficient RFI Bulls presented lower fractional synthesis rate of plasma proteins when fed corn but not grass diets. Oral presentation in: 2021 ASAS-CSAS-SSASAS Annual meeting and trade show. July 14-17, Lousville, USA. (hal-03430116)
7. Guarnido P., Ortigues-Mary I., **Cantalapiedra-Hijar G.** 2021. Nitrogen use efficiency is proportionally more improved when young bulls are ranked on residual body gain rather than on residual feed intake. Oral presentation in: 2021 ASAS-CSAS-SSASAS Annual meeting and trade show. July 14-17, Lousville, USA. (hal-03430125)
8. **(Invited speaker) Cantalapiedra-Hijar G.**, Faverdin Ph., Friggens NC., Martin P. (2020). Communication invitée. Efficience alimentaire : comment mieux la comprendre et en faire un élément de durabilité de l'élevage. 25ème édition Rencontres Recherches Ruminants. 2-3 Décembre, Paris (France). (hal-03064718)
9. **(Invited speaker) Cantalapiedra-Hijar G.**, Ortigues-Marty I., Martin C., Morel I., Dewhurst R.J. (2020). Natural ¹⁵N abundance of animal proteins: a promising biomarker of feed efficiency in beef cattle. 71st Annual Meeting of European Federation of Animal Science. 1-4 December, Porto (Portugal). (hal-03085049)
10. Taussat S., C. Fossaert, **G. Cantalapiedra-Hijar**, L. Griffon and G. Renand. 2020. Genetic parameters of different feed efficiency traits in Charolais bulls. 71st Annual Meeting of European

- Federation of Animal Science. 1-4 December, Virtual meeting. (hal-03085019)
11. Jorge-Smeding E., G. Renand, D. Centeno, M. Petera, S. Durand, S. Polakof, **Cantalapiedra-Hijar G.** 2019. Metabolomics reveals changes in urea cycle associated to residual feed intake in growing heifers. Oral presentation in: 6th EAAP International Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition. 9-12th September. Belo Horizonte, Brazil. (hal-02306169)
 12. Nasrollahi S. M., P. Nozière, R. J. Dewhurst, C. Chantelauze, L. Cheng, E. Froidmont, C. Martin, **G. Cantalapiedra-Hijar**. Natural 15N abundances in plasma and urea-N concentration in milk as biomarkers of urinary N excretion in dairy cows: a meta-analysis. Oral presentation in: 6th EAAP International Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition. 9-12th September. Belo Horizonte, Brazil. (hal-02306171)
 13. Guarnido P., Nasrollahi S. M., Chantelauze C., Renand G., Fossaert C., Ortigues-Mary I., **Cantalapiedra-Hijar G.** 2019. Plasma natural 15N abundance may predict both feed conversion efficiency and residual feed intake in beef cattle across different dietary conditions. Oral presentation in: 6th EAAP International Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition. 9-12th September. Belo Horizonte, Brazil. (hal-02306170)
 14. **Cantalapiedra-Hijar G.**, L. Bahloul, C. Chantelauze, V. Largeau, N. Khodorova, H. Fouillet, I. Ortigues-Marty (2018). Improved cattle growth by methionine-balanced diets does not result from lower protein degradation. In: 69th Annual Meeting of the European Federation of Animal Science. Dubrovnik, HR. 27.08.2018-31.08.2018. (hal-02737588)
 15. **(Invited speaker) Gonzalo Cantalapiedra-Hijar**, M. Abo-Ismaïl, G. Carstens, L. Guan, R. Hegarty, Ortigues-Marty. Review: Biological determinants of between-animal variation in feed efficiency of growing beef cattle. 10; International Symposium on the Nutrition of Herbivores - Herbivore Nutrition Supporting Sustainable Intensification and Agro-Ecological Approaches, Sep 2018, Clermont Ferrand, France. pp.s321-s335, (10.1017/S1751731118001489). (hal-02529587)
 16. Meale, S. J., Ortigues, I. Chantelauze, C., Schiphorst, A.M., Robins, R., **Cantalapiedra-Hijar, G.** (2016). Isotopic natural abundance as biomarkers of between animal variation in feed efficiency in ruminants. In: *67th Annual Meeting of the European Federation of Animal Science*. Belfast, UK. 29.08.2016-02.09.2016. (hal-02743506)
 17. **Cantalapiedra-Hijar, G.**, Dewhurst, R., Cheng, L., Cabrita, A., Fonseca, A., Fouillet, H., Nozière, P., Ortigues, I. (2016). Isotopic N fractionation as a biomarker of nitrogen use efficiency by ruminants: A meta-analysis. In: *5th EAAP Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition*. Cracovie, POL. 12.09.2016-15.09.2016. (hal-02742402)
 18. **Cantalapiedra-Hijar, G.**, Prache, S., Tea, I., Faure, S., Chantelauze, C., Ortigues, I. (2016). Evaluation of compound-specific N isotopes analysis in key amino acids to predict feed efficiency in growing lambs. In: *5. EAAP Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition*, Cracovie, POL. 12.09.2016-15.09.2016. (hal-01594943)
 19. Anne de La Torre Capitan, Donato Andueza, René Baumont, Gilles Renand, Sylvie Rudel, **Gonzalo Cantalapiedra-Hijar**, Pierre Nozière. Differences in digestibility between cows contribute to explain differences in feed efficiency. 67. Annual Meeting of the European Association for Animal Production (EAAP), Aug 2016, Belfast, United Kingdom. 1 p. (hal-02744137)
 20. Daniel Sauvart, J.B. Daniel, **Gonzalo Cantalapiedra-Hijar**, Pierre Nozière. Meta-analysis of the efficiency of metabolisable protein utilization in dairy cows and goats. 5. EAAP Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition, Sep 2016, Cracovie, Poland. (hal-02740001)
 21. Sophie Lemosquet, Clémence Panzuti, L. Bahloul, **Gonzalo Cantalapiedra-Hijar**, Patrick Chapoutot, Pierre Nozière, Daniel Sauvart, Jocelyne Guinard-Flament. Improving the prediction of amino acid digestible in the intestine through meta-analysis. 67. Annual Meeting of the European Association for Animal Production (EAAP), Aug 2016, Belfast, United Kingdom. (hal-02742437)
 22. Bonnet, M., **Cantalapiedra-Hijar, G.**, Bernard, M., Deiss, V., Nozière, P., Bage, A.-S., Delavaud, A., Largeau, V., Ginane, C. (2015). Does a low quality diet impact the success of twin pregnancy and the carcass quality of meat producing lambs?. In: *61th. International Congress of Meat Science and Technology (ICoMST)* (p. 115), Clermont-Ferrand, FRA. 23.08.2015-28.08.2015. (hal-01196482)
 23. Ellies, M.-P., **Cantalapiedra-Hijar, G.**, Durand, D., Gruffat, D., Listrat, A., Micol, D., Ortigues, I., Hocquette, J.-F., Chavent, M., Saracco, J., Picard, B. (2015). A methodological approach to assess the interactions between animal performances, nutritional value and sensory quality of meat. In: *61th. International Congress of Meat Science and Technology (ICoMST)* (p. 150), Clermont-Ferrand, FRA. 23.08.2015-28.08.2015. (hal-02743574)
 24. Ellies, M.-P., **Cantalapiedra-Hijar, G.**, Durand, D., Gruffat, D., Listrat, A., Micol, D., Ortigues, I., Hocquette, J.-F., Picard, B. (2015). Est-il possible d'améliorer la qualité nutritionnelle des viandes bovines sans altérer leur qualité sensorielle ni les performances animales? In: 22^{èmes} Rencontres

- autour des Recherches sur les Ruminants (p. 383-386), Paris, FRA. 02.12.2015-03.12.2015. (hal-02742885)
25. Ginane, C., Bernard, M., Deiss, V., Noziere, P., Morgavi, D., Richard, M. M., **Cantalapiedra-Hijar, G.**, Bonnet, M. (2015). Challenges nutritionnels : l'adaptation peut-elle passer par la programmation foetale ?. In: 22èmes Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants (p. 237-240), Paris, FRA. 02.12.2015-03.12.2015. (hal-02741677)
 26. Sauvart, D., **Cantalapiedra-Hijar, G.**, Noziere, P. (2015). Updating protein requirements and responses of metabolizable protein efficiency in dairy cows and goats. In: *Joint Annual Meeting of ADSA/ASAS* (p. 617). Presented at Joint Annual Meeting of ADSA/ASAS, Orlando, USA. 12.07.2015-16.07.2016. (hal-01356566)
 27. Sauvart, D., **Cantalapiedra-Hijar, G.**, Noziere, P. (2014). Actualisation des besoins protéiques des ruminants et application à la détermination des réponses des femelles laitières aux apports de protéines digestibles dans l'intestin (PDI). In: 21èmes Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants (p. 131-134). *Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants*, Paris, FRA. 03.12.2014-04.12.2014. (hal-01173662)
 28. **Cantalapiedra-Hijar, G.**, Fouillet, H., Sepchat, B., Chantelauze, C., Khodorova, N., Agabriel, J., Ortigues, I. (2014). Pour une nutrition azotée de précision : Le fractionnement isotopique de l'azote entre l'animal et son régime comme marqueur d'efficacité d'utilisation de l'azote. In: 21èmes Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants, Paris, FRA. 03.12.2014-04.12.2014. (hal-01173405)
 29. **Cantalapiedra-Hijar, G.**, Peyraud, J.L., Lemosquet, S., Noziere, P., Ortigues-Marty, I. (2012). Conversion of dietary N into milk N may be enhanced by the energy source in isoenergetic diets. *Advances in Animal Biosciences*, 2 (2). Presented at International Symposium on the Nutrition of Herbivores, Aberystwyth, Wales, GBR. 06.09.2012-09.09.2012. (hal-01455869)
 30. **Cantalapiedra-Hijar, G.**, Savary-Auzeloux, I., Chantelauze, C., Durand, D., Ortigues-Marty, I. (2012). Dietary energy source modifies the N utilization and the whole-body leucine kinetics in dairy cows. In: Book of abstracts of the 63rd Annual Meeting of the European Association of Animal Production (p. 114). *Annual Meeting of the European Association for Animal Production*, Bratislava, SVK. 27.08.2012-31.08.2012. (hal-02745591)
 31. Rodriguez Lopez, J. M., **Cantalapiedra-Hijar, G.**, Durand, D., Thomas, A., Ortigues-Marty, I. (2012). Changes in net hepatic flux of nutrients by the deacetylation of p-aminohippuric acid in dairy cows (session 21 - theatre 6). In: Book of abstracts of the 63rd Annual Meeting of the European Association of Animal Production (p. 114). *Annual Meeting of the European Association for Animal Production*, Bratislava, SVK. 27.08.2012-31.08.2012. (hal-02745168)
 32. **Cantalapiedra-Hijar G.**, E. Molina-Alcaide, S. Ramos, M. L. Tejido, D.R. Yanez-Ruiz, M. D. Carro. 2009. Estimation of microbial N Flow from purine derivatives urinary excretion in sheep and goats fed diets with different alfalfa:concentrate ratios. International symposium on ruminant physiology. Clermont-Ferrand, France. 06.09.2009-09.09.2009.
 33. **Cantalapiedra-Hijar G.**, A.I. Martín García, A. Moumen and E. Molina Alcaide. 2007. Fermentación ruminal en caprino y en fermentadores de flujo continuo promovida por dietas con distintas proporciones de heno de alfalfa y concentrado. XII Jornadas de Produccion Animal, 146: 36-38. ISSN 1889-0784. Zaragoza, Spain.
 34. **Cantalapiedra-Hijar G.**, Yáñez-Ruiz D.R., Molina-Alcaide E. 2009. Estudio comparativo de los efectos del tipo de forraje y de la proporción forraje-concentrado sobre la fermentación ruminal en cabras y en fermentadores de flujo simple-continuo. XIII Jornadas de Produccion Animal, 1: 316-318. ISBN: 9788461323111. Zaragoza, Spain. 12.05.2009-13.05.2016.
 35. **Cantalapiedra-Hijar G.**, Yáñez-Ruiz D.R., Newbold C.J., Molina-Alcaide E. 2009. Estudio molecular de las comunidades bacterianas del rumen en caprino y de fermentadores de flujo simple continuo. XIII Jornadas de Produccion Animal, 1: 763-765. ISBN: 9788461323111. Zaragoza, Spain. 12.05.2009-13.05.2016.

2.11 Activités d'encadrement

Période	Niveau	Nom	Institute/Pays d'origine	Rôle
2022-2023	Master	C. Garcia Vazquez	INRAE/Espagne	Encadrant
2018-2022	Thèse	P. Guarnido Lopez ⁴	INRAE/Espagne	Co-encadrant principal sans HDR
2020-2021	Post doctorat	M. Correa-Luna ¹	INRAE/Nouvelle Zélande	Encadrant
2018-2020	Post doctorat	S. Nasrollahi ²	INRAE/Iran	Encadrant
2018-2019	Master	E. Jorge-Smeding ³	Université de la République/Uruguay	Encadrant
2016-2017	Post doctorat	S. Meale ⁴	INRAE/Australie	Co-encadrant
2016	Master	H. Yefsah	INRAE/Algérie	Encadrant
2015	Master	S. Makhlouk	INRAE/Tunisie	Co-encadrant principal
2010	Thèse	J.M. Rodriguez Lopez ²	Université Grenade/Espagne	Co-encadrant

¹⁻⁴ Nombre d'articles dans des revues à comité de lecture publiés avec l'étudiant/chercheur

2.12. Missions d'intérêt général

Période	Activité	Organisme
Depuis 2019	Membre du groupe INRAE filière Bovine	INRAE
Depuis 2021	Membre du groupe d'animation scientifique UMRH Organisation journées scientifiques en 2021 et 2022 Organisation présentations invitées Organisation Université d'Automne en 2023	INRAE

2.13. Activités éditoriales et participation aux sociétés scientifiques

Période	Journal/Société	Position
Depuis 2016	Journal of Agricultural Science	Associated Editor
Depuis 2020	PCI in Animal Science	<i>Recommender</i>
Depuis 2018	American Society of Animal Science	Membre

3. Contexte et introduction générale

Ce document décrit les travaux réalisés depuis mon initiation à la recherche en 2005 ainsi que le projet de recherche que je souhaite mettre en place dans les années à venir (2023-2028). Cette première section présente la chronologie de mon parcours, le point essentiel étant l'évolution de ma thématique scientifique autour de la nutrition des ruminants depuis les aspects digestifs jusqu'à ceux d'ordre métabolique en intégrant progressivement une dimension de variabilité inter-individuelle et d'efficacité alimentaire.

Mon initiation à la recherche date de l'époque passée à l'université de Cordoue (Espagne). En parallèle à mes études en médecine vétérinaire, j'ai choisi de travailler en tant qu'assistant de recherche dans le cadre de deux contrats. Mon premier contrat a été effectué dans le Département de Production Animale de l'Université de Cordoue (Espagne). Ce travail m'a permis de prendre contact avec la physiologie des ruminants et d'approfondir mes connaissances sur la nutrition animale. J'ai été impliqué dans une étude intitulée « Réduction de la dégradation ruminale des acides gras de l'huile d'olive chez la brebis laitière : comparaison du réflexe de la gouttière œsophagienne vs les savons calciques d'acides gras » (responsable scientifique : M. Pérez Hernandez). **Résultats** : le profil en acides gras du lait indiquait que la protection des acides gras de l'huile d'olive contre l'hydrogénation ruminale était faible lorsqu'ils étaient sous forme de savons calciques (**Article #47** ; dans la liste de publications en section 2.10.1). Mon implication m'a servi à développer un esprit critique scientifique et m'a donné l'envie de continuer dans la recherche dans le domaine des productions animales. La collaboration existante entre le Département de Production Animale de l'université de Cordoue et l'Institut de Nutrition Animale du CSIC (Grenade, Espagne), m'a permis de contacter une équipe dont la recherche était ciblée sur la nutrition des petits ruminants, sujet qui m'a beaucoup attiré pendant mon initiation à la recherche. J'ai ensuite postulé pour un financement de DEA et de thèse. Dans l'attente de celui-ci, j'ai eu l'opportunité d'un travail en Finlande en tant que vétérinaire clinique (chez la vache laitière et porc).

4. Master et doctorat : Période 2005-2009

Etude comparative de l'utilisation des aliments, de la fermentation et des communautés microbiennes dans le rumen caprin et les fermenteurs à flux simple continu : effet de la quantité de concentré dans le régime

Laboratoire de Nutrition Animale

Estación Experimental del Zaidin (CSIC, Espagne)

Directeur : Eduarda Molina Alcaide

Co-directeur : David Yáñez Ruiz



Collaborations

Maria Dolores Carro (Universidad de Leon, Espagne)

Jeffrey Firkins (Ohio State University, USA; stage doctoral de 3 mois)

Jamie Newbold (University of Aberystwyth, UK; stage doctoral de 3 mois)

Manuel Gonzalez Ronquillo (UAME, México; stage doctoral de 3 mois)

Valorisations

Articles scientifiques

1. **Cantalapiedra-Hijar G.**, D.R. Yáñez-Ruiz, A.I. Martín-García, E. Molina-Alcaide. 2009. Effects of forage to concentrate ratio and roughage source on apparent digestibility, ruminal fermentation and microbial growth in goats. **Journal of Animal Science** 87: 622-631.
2. Molina-Alcaide E., M.R. Pascual, **G. Cantalapiedra-Hijar**, E.Y. Morales-García, I. Martín-García. 2009. Effects of concentrate replacement by feed blocks on the ruminal fermentation and microbial growth in goats and single-flow continuous-culture fermenters. **Journal of Animal Science** 87:1321-1333.
3. **Cantalapiedra-Hijar G.**, D.R. Yáñez-Ruiz, C.J. Newbold, E. Molina-Alcaide. 2011. The effect of the feed-to-buffer ratio on bacterial diversity and ruminal fermentation in single-flow continuous-culture fermenters. **Journal of Dairy Science** 94:1374-1384
4. Soto E.C., D.R. Yáñez-Ruiz, **G. Cantalapiedra-Hijar**, A. Vivas, E. Molina-Alcaide. 2012. Changes in ruminal microbiota due to rumen content processing and incubation in single-flow continuous-culture fermenters. **Animal Production Science** 52: 813-822.
5. Carro MD., **G. Cantalapiedra-Hijar**, M.J. Ranilla, E. Molina-Alcaide. 2012. Urinary excretion of purine derivatives, microbial protein synthesis, nitrogen use, and ruminal fermentation in sheep and goats fed diets of different quality. **Journal of Animal Science** 90: 3963-3972.
6. Martínez-Fernández G., L. Abecía, A. Arco, **G. Cantalapiedra-Hijar**, A.I. Martín-García, E. Molina-Alcaide, M. Kindermann, S. Duval, D.R. Yáñez-Ruiz. 2014. Effects of ethyl-3-nitrooxy propionate and 3-nitrooxypropanol on ruminal fermentation, microbial abundances and methane emissions in sheep. **Journal of Dairy Science** 97:3790-3799.

Communications orales dans des congrès nationaux et internationaux

1. **Cantalapiedra-Hijar G.**, E. Molina-Alcaide, S. Ramos, M. L. Tejido, D.R. Yáñez-Ruiz, M. D. Carro. 2009. Estimation of microbial N Flow from purine derivatives urinary excretion in sheep and goats fed diets with different alfalfa:concentrate ratios. *International symposium on ruminant physiology. Clermont-Ferrand, France. 06.09.2009-09.09.2009.*
2. **Cantalapiedra-Hijar G.**, A.I. Martín García, A. Moumen y E. Molina Alcaide. 2007. Fermentación ruminal en caprino y en fermentadores de flujo continuo promovida por dietas con distintas proporciones de heno de alfalfa y concentrado. *XII Jornadas de Produccion Animal*, 146: 36-38. ISSN 1889-0784. Zaragoza, Spain
3. **Cantalapiedra-Hijar G.**, D.R. Yáñez-Ruiz, E. Molina-Alcaide. 2009. Estudio comparativo de los efectos del tipo de forraje y de la proporción forraje-concentrado sobre la fermentación ruminal en cabras y en fermentadores de flujo simple-continuo. *XIII Jornadas de Produccion Animal*, 1: 316-318. ISBN: 9788461323111. Zaragoza, Spain. 12.05.2009-13.05.2016
4. **Cantalapiedra-Hijar G.**, D.R. Yáñez-Ruiz, C.J. Newbold, E. Molina-Alcaide. 2009. Estudio molecular de las comunidades bacterianas del rumen en caprino y de fermentadores de flujo simple continuo. *XIII Jornadas de Produccion Animal*, 1: 763-765. ISBN: 9788461323111. Zaragoza, Spain. 12.05.2009-13.05.2016

4.1. Introduction, intérêt scientifique et objectifs de la recherche

L'équipe dans laquelle j'ai développé mon travail de master et de thèse (Productions des Petits Ruminants, CSIC, Grenade) était spécialisée dans l'étude de la fermentation ruminale et digestion chez les petits ruminants et l'impact des modifications de l'écosystème du rumen sur la production animale et l'environnement (<http://www.eez.csic.es>). Un animal cible des recherches était la chèvre, d'intérêt zootechnique dans le sud de l'Espagne. Pour des objectifs économiques, les éleveurs cherchaient à réduire la proportion de concentré dans l'alimentation des chèvres, un **sujet d'ailleurs beaucoup plus d'actualité aujourd'hui qu'à cette époque et qui oriente énormément mon projet HDR actuel (section 6)**. Les réponses digestives et métaboliques des chèvres à la réduction du concentré dans les rations étaient insuffisamment connues.

Les études *in vivo* des fermentations ruminales nécessitent des animaux canulés au niveau du rumen, ce qui représente un coût élevé, tant en main d'œuvre qu'économiquement. Par ailleurs, la complexité de l'écosystème du rumen rend difficile la réalisation d'études *in vivo* dans des conditions strictement contrôlées. Ces problèmes, ainsi que ceux concernant le bien-être animal ont contribué, dans les dernières années, au développement de systèmes qui tentent de simuler en laboratoire les fermentations ruminales (Mansfield et al., 1995). Dans ce contexte, l'équipe « Production des Petits Ruminants » s'est intéressée à l'étude *in vitro* des fermentations ruminales afin de valider (ou modifier) des hypothèses de recherche avant de les tester dans des expériences plus complexes sur l'animal. Les résultats préalables de l'équipe (Moumen, 2006) suggéraient que les fermenteurs à flux continu ne simulaient pas correctement certains paramètres de la fermentation ruminale, et qu'il s'avérait essentiel de soumettre leur utilisation à une validation préalable par une comparaison directe *in vivo* – *in vitro*. Bien qu'il existe des études comparées *in vivo* - *in vitro* (Mansfield et al., 1995), aucune n'a porté sur la chèvre comme animal de référence. Au début de ma thèse, peu d'expérimentations ont prêté attention à l'étude du microbiote développé dans les fermenteurs par rapport à celui du rumen. Etant donné les différences de fermentation ruminale entre les différentes espèces de ruminants (Reid et al., 1990), l'objectif principal de mon travail de master, puis celui de thèse, a consisté à i) évaluer le potentiel des fermenteurs à flux continu pour simuler la fermentation ruminale chez la chèvre et à ii) optimiser leur utilisation pour tester des régimes utilisés dans des conditions pratiques dans le sud de l'Espagne. Parmi les stratégies alimentaires permettant de réduire les apports de concentré aux animaux, deux ont été retenues : l'utilisation de sous-produits de l'industrie huilière ou l'utilisation de fourrages de bonne qualité. Le deuxième objectif de mon travail était de tester leur impact sur les fermentations ruminales et les conséquences sur la partition d'azote chez la chèvre.

4.2. Programme de travail et méthodes employées

4.2.1. Première phase : Connaissance des systèmes *in vitro* et étude #1

Ma première expérience avec mon sujet de recherche a été possible grâce à ma participation à une étude visant à évaluer l'impact de l'introduction de sous-produits, issus de l'extraction de l'huile d'olive, dans l'alimentation des chèvres sur la fermentation ruminale (d'abord *in vitro* et puis *in vivo*). Cette expérience m'a permis de connaître le fonctionnement des systèmes *in vitro* et d'approfondir les

concepts relatifs à la composition des aliments et à l'étude de la fermentation et de la synthèse microbienne dans le rumen. La recherche bibliographique que j'ai conduit m'a permis d'identifier que le pH pouvait être responsable des écarts entre les fermentations *in vivo* – *in vitro* (Calsamiglia et al., 2002), et j'ai ainsi proposé de tester dans mon étude #2 l'impact d'une modification du pH sur la qualité de la fermentation ruminale.

4.2.2. Deuxième phase : Apprentissage de méthodologies innovantes

Pour valider le potentiel des fermenteurs à simuler *in vitro* la fermentation ruminale, il s'est avéré essentiel de comparer la communauté bactérienne responsable des fermentations *in vivo* et *in vitro* (Warner, 1956). Des approches pointues quantitatives et qualitatives de biologie moléculaire (qPCR, DGGE T-RFLP) ont été choisies sur des critères de précision, de simplicité d'application et de coût. Ce type de méthodologie n'étant pas disponible dans l'équipe, une partie de ma thèse a consisté à apprendre des « approches moléculaires pour l'étude du microbiote ruminal ». J'ai acquis ces compétences grâce à plusieurs collaborations et deux stages réalisés à mon initiative dans deux laboratoires très réputés au niveau international (Ohio State University et University of Aberystwyth, 3 + 3 mois). J'ai ensuite été chargé de développer ces méthodes dans notre équipe avec la collaboration de deux techniciens et la supervision d'un de mes encadrants (en mission à l'étranger). Pour faciliter la comparaison *in vivo* – *in vitro* du flux duodénal de protéines microbiennes (fraction qui peut représenter jusqu'à 90% des protéines digestibles dans l'intestin ou PDI), des méthodes non-invasives se sont aussi avérées nécessaires. Bien que l'équipe « Production des Petits Ruminants » avait à l'époque déjà travaillé sur l'utilisation des marqueurs de la synthèse de protéines microbiennes dans le rumen, le chercheur compétent dans ce domaine avait quitté l'équipe avant mon arrivée. J'ai proposé à mes encadrants de faire un stage (Université Autonome de l'Etat de Mexique [UAEM], 3 mois) avec un chercheur leader dans le domaine (M. Gonzalez-Ronquillo) pour apprendre cette technique. Elle m'a ensuite été utile tant dans mon travail de thèse que dans mon travail de post-doctorat à l'INRA.

4.2.3. Troisième phase : Etude #2

L'étude principale de ma thèse a été basée sur une expérience *in vivo* – *in vitro* sur chèvres recevant des régimes avec deux rapports concentrés : fourrage (70 : 30 et 30 : 70) et deux types de fourrages (foin de graminées vs. foin de luzerne) selon un double Carré Latin 4 x 4. L'idée était de couvrir le large spectre des régimes utilisés dans la pratique chez le caprin et de valider les systèmes *in vitro* avec des régimes très différents. Quatre chèvres canulées au niveau ruminal ont été utilisées. Pour la phase *in vitro*, nous avons utilisé 8 fermenteurs à flux continu inoculés avec le contenu ruminal des chèvres recevant le même régime que celui attribué à ces fermenteurs. L'impact du pH sur la qualité des fermentations *in vitro* a été testé en modulant la quantité d'aliment distribué par rapport à la solution tampon infusée dans les fermenteurs. L'étude de la composition chimique, structure et taille de la population bactérienne adhérente aux particules solides (BAS) ou associée à la phase liquide (BAL), le flux microbien au duodénum et la cinétique des paramètres de la fermentation ruminale (pH, AGV, N-NH₃) ont été analysés *in vivo* et *in vitro* ainsi que leurs conséquences en termes de digestibilité des régimes et le bilan azoté. Un schéma de la démarche expérimentale est détaillé dans la Figure 1.

Dans cette étude, j'ai partagé avec l'un de mes encadrants la responsabilité de la préparation chirurgicale et du suivi post-opératoire des animaux. On m'a confié la responsabilité de tous les prélèvements sur animaux pour la digestibilité et le bilan d'azote. Les prélèvements de contenus ruminiaux, ont été partagés avec deux techniciens. Pour la partie *in vitro*, aidé d'une technicienne, j'ai pris en charge tous les prélèvements. J'ai participé aussi aux analyses de laboratoire, ma contribution a porté spécialement sur la caractérisation (DGGE, T-RFLP) et quantification (qPCR) de la communauté bactérienne.

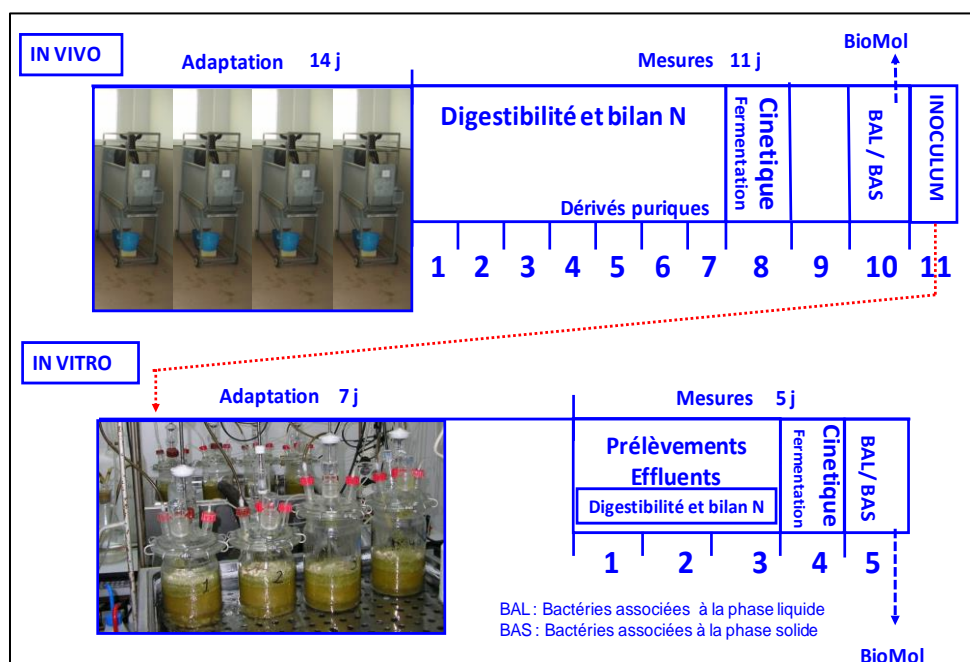


Figure 1. Démarche expérimentale du projet de thèse

4.3. Principaux résultats obtenus

En réponse au premier objectif de ma thèse, mes principaux résultats scientifiques sont les suivants :

- i) La structure de la communauté bactérienne développée *in vitro* ainsi que les produits de la fermentation et digestibilité ruminale du régime dépendent fortement du rapport aliment distribué / tampon infusé et un rapport optimal a pu être défini (**Article #3** ; Figure 2) ;
- ii) Lorsqu'on utilise *in vitro* un rapport aliment distribué / tampon infusé adéquat (23,5 g/L), les écarts de fermentations ruminales entre régimes sont bien simulés par les fermenteurs à flux continu pour la plupart des paramètres étudiés, même si les valeurs absolues des paramètres de fermentation, de dégradation des aliments et de synthèse des protéines microbiennes n'ont pas été comparables *in vivo* et *in vitro* (**Communications #2, #3 et #4**)
- iii) La structure de la communauté bactérienne *in vitro* est différente de celle hébergée dans le rumen caprin d'où est issu l'inoculum (**Communication #4**) ;

- iv) La communauté bactérienne qui se développe *in vitro* peut, malgré tout, avoir une fonctionnalité similaire à celle du rumen étant donné que sa biomasse ainsi que sa diversité sont similaires entre les deux systèmes.

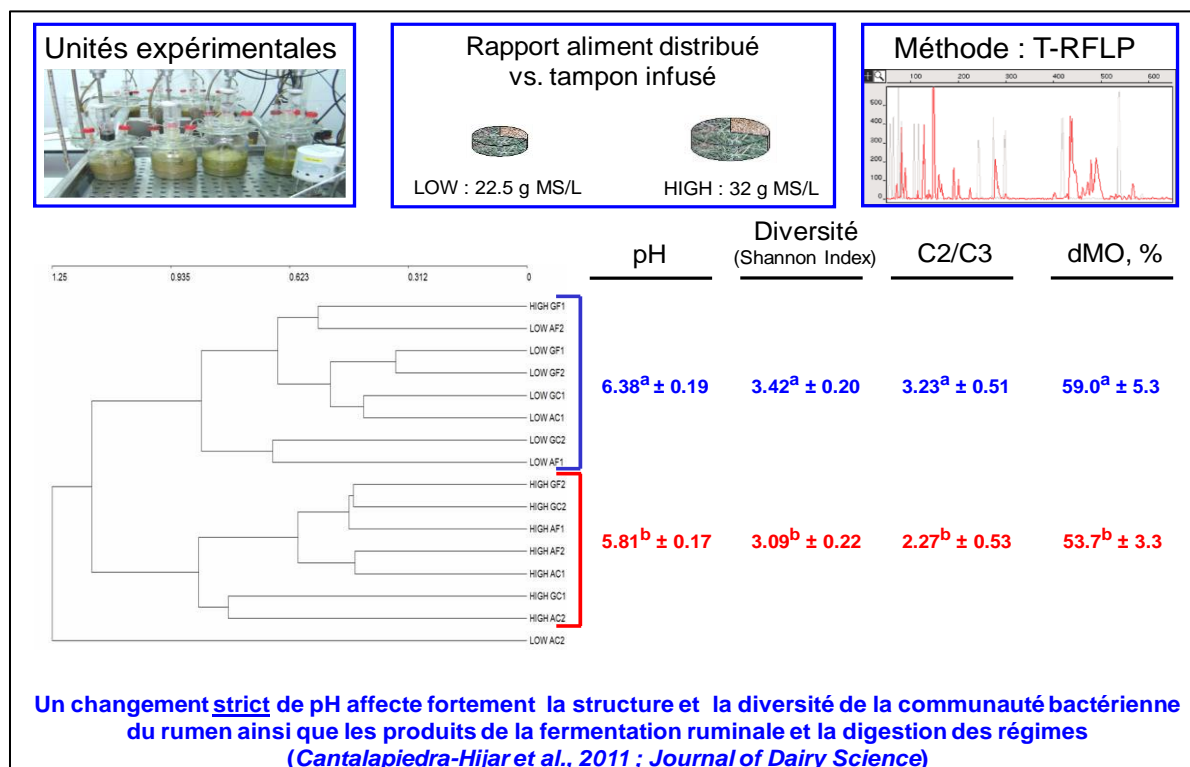


Figure 2. Effet du pH ruminal sur le microbiote et la fermentation ruminale chez le caprin.

En réponse au deuxième objectif de ma thèse, j'ai montré que :

- i) La diminution du pourcentage de concentré dans la ration de 70 à 30% n'a pas un impact négatif *in vivo* sur le métabolisme azoté (concentration d'ammoniac dans le rumen, excrétion urinaire de dérivés puriques, digestibilité apparente de la protéine et rétention d'azote) à condition qu'il soit remplacé par un foin de luzerne et non pas par un foin de graminées (**Article #1** ; Figure 3)
- ii) Le remplacement partiel du concentré par des sous-produits dérivés de l'industrie de l'huile d'olive ne fait pas diminuer la fermentation ruminale des glucides ni l'excrétion urinaire des dérivés puriques (**Article #2**).

Au-delà de ces résultats scientifiques, mon travail de thèse a contribué à :

- i) La mise en place d'une thématique de recherche dans mon équipe dédiée à l'étude du microbiote ruminal par des approches moléculaires qui ont été utilisées ensuite par d'une doctorante de l'équipe (Soto-Marin, 2011 ; **Article #4**) ;
- ii) L'encadrement d'une technicienne travaillant sur l'analyse de dérivés puriques urinaires et
- iii) l'évolution des conditions d'utilisation des fermenteurs *in vitro* (rôle du pH dans la

simulation, traitement de l'inoculum, taux d'évacuation du fermenteur, etc) dans le cadre d'un projet national (Responsable scientifique : I. Martin) visant à la mise au point d'une nouvelle génération de fermenteurs.

A la fin de ma thèse j'ai été engagé dans une étude supplémentaire (Responsable scientifique : D. Yáñez-Ruiz). Nous avons montré une réduction des émissions de méthane par le mouton par l'effet d'un additif alimentaire (3-nitrooxypropanol) sur les archées méthanogènes (**Article #6** ; implication pendant 4 mois dans le protocole expérimental et l'exécution). Aujourd'hui cet additif alimentaire est autorisé et commercialisé (Boval®) dans l'UE pour réduire les émissions de méthane des ruminants : notre étude a été la première publiée à l'international démontrant un effet inhibiteur du méthane entérique.

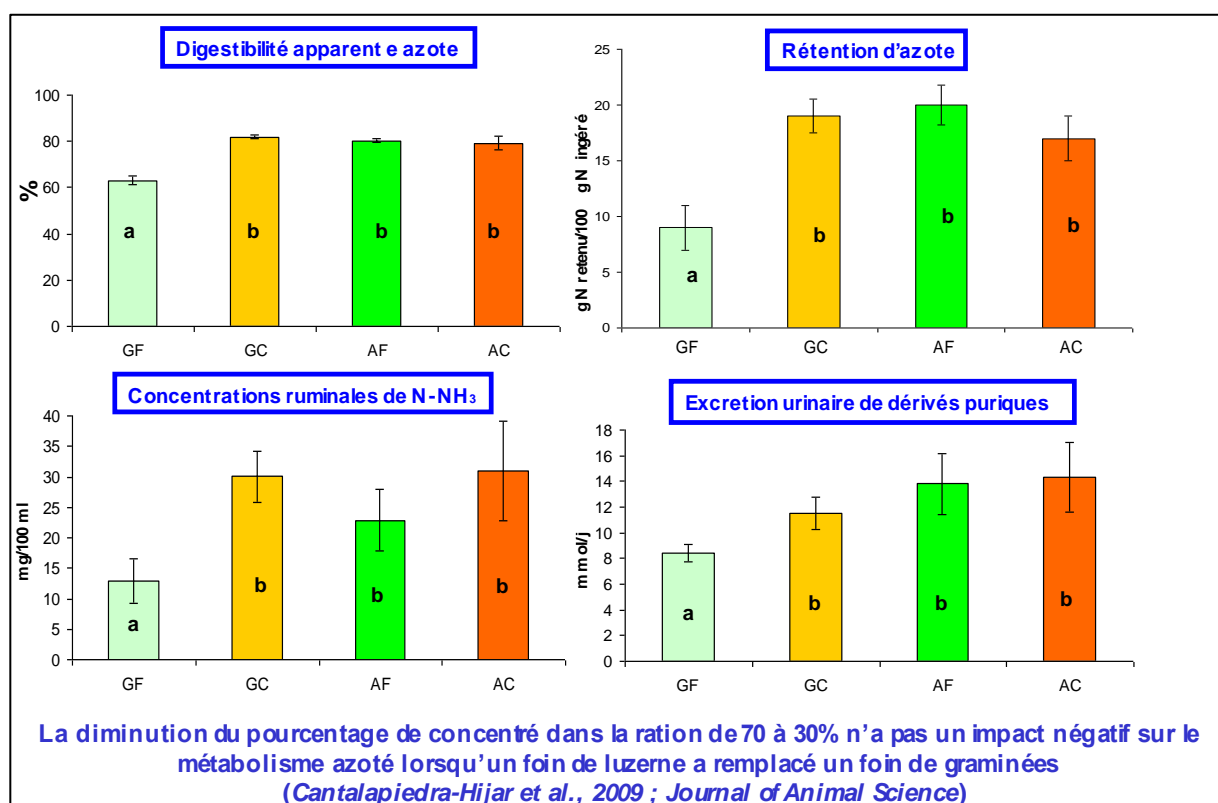


Figure 3. Effet du type de fourrage et du pourcentage de concentré dans la ration sur l'utilisation de l'azote chez la chèvre

Après la soutenance de ma thèse et en vue de prétendre à un poste de chercheur en nutrition animale, j'ai postulé à un poste CDD en post-doc sur un sujet très attrayant (diminuer les rejets azotés vers l'environnement chez la vache laitière au travers de la nutrition) dans un institut de recherche à visée appliquée comme l'INRA.

5. Séjour postdoctoral : Période 2009-2012

Effets du niveau d'apport protéique et de la nature de l'énergie apportée par la ration sur l'absorption et métabolisme des acides aminés par les tissus splanchniques et mammaire chez la vache laitière

INRA, UMR 1213 Herbivores

Equipe Nutrition et Métabolisme (NEM)

Responsable : Isabelle Ortigues-Marty (DR2)

Projet Européen FP7 Rednex



Collaborations

INRAE :

- Sophie Lemosquet, Jean-Louis Peyraud (UMR PEGASE)
- Isabelle Ortigues-Marty, Pierre Nozière, Hamid Boudra (UMRH)
- Estelle Pujos (PFEM)
- Isabelle Savary-Auzeloux (UNH)

Chris K. Reynolds (University of Reading, UK)

Eduarda Molina-Alcaide (CSIC, Espagne)

Hélène Lapierre (AAC, Canada)

Valorisations

Articles scientifiques

1. **Cantalapiedra-Hijar G.**, J.L. Peyraud, S. Lemosquet, E. Molina-Alcaide, H. Boudra, P. Nozière, I. Ortigues-Marty. 2014. Dietary carbohydrate composition modifies the milk N efficiency in late lactation cows fed low crude protein diets. *Animal*, 8:275-285.
2. **Cantalapiedra-Hijar G.**, S. Lemosquet, J.M. Rodríguez-Lopez, F. Messad, I. Ortigues-Marty. 2014. Diets rich in starch increase the posthepatic availability of amino acids in dairy cows fed diets at low and normal protein levels. *Journal of Dairy Science* 97:5151-5166.
3. **Cantalapiedra-Hijar G.**, I. Ortigues-Marty, S. Lemosquet. 2015. Diets rich in starch improve the efficiency of amino acids use by the mammary gland in lactating Jersey cows. *Journal of Dairy Science* 98: 6939-6953.
4. Rodríguez-López J.M., **G. Cantalapiedra-Hijar**, D. Durand, A. Isserty-Thomas, I. Ortigues-Marty. 2014. Influence of the para-aminohippuric acids analysis method on the net hepatic flux of nutrients in lactating cows. *Journal of Animal Science* 92:1074-1082.
5. Rodríguez-López, J. M., M. Feinberg, D. Durand, **G. Cantalapiedra-Hijar**, A. Isserty-Thomas, I. Ortigues-Marty. 2016. Evaluation of the expanded measurement uncertainty in the determination of the net flux of nutrients and carbon atoms through the liver in ruminants. *Accreditation and Quality Assurance* 21: 131-141.
6. Boudra H., P. Nozière, **G. Cantalapiedra-Hijar**, M. Traikia, J-F Martin, M. Petera, M. Lagree, M. Doreau, and D. P. Morgavi. 2021. Spot urine collection: a valid alternative to total urine collection for metabolomic studies in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 105: 310-312.

Communications orales dans des congrès internationaux

1. **Cantalapiedra-Hijar, G.**, I. Savary-Auzeloux, C. Chantelauze, D. Durand, I. Ortigues-Marty. 2012. Oral communication: Dietary energy source modifies the N utilization and the whole-body leucine kinetics in dairy cows. *Annual Meeting of the European Association for Animal Production, Bratislava, SVK.*
2. **Cantalapiedra-Hijar, G.**, J.L. Peyraud, S. Lemosquet, P. Nozière, I. Ortigues-Marty. 2012. Oral communication: Conversion of dietary N into milk N may be enhanced by the energy source in isoenergetic diets. *Advances in Animal Biosciences*, 2 (2). *International Symposium on the Nutrition of Herbivores, Aberystwyth, Wales, GBR.*
3. Rodríguez Lopez, J. M., **G. Cantalapiedra-Hijar**, D. Durand, A. Thomas, I. Ortigues-Marty. 2012. Changes in net hepatic flux of nutrients by the deacetylation of p-aminohippuric acid in dairy cows (session 21 - theatre 6). In: *Book of abstracts of the 63rd Annual Meeting of the European Association of Animal Production* (p. 114). *Annual Meeting of the European Association for Animal Production, Bratislava, SVK. 27.08.2012-31.08.2012.*

Encadrement

- Farouk Messad (M2), co-encadrement (encadrante principale: Isabelle Ortigues-Marty)
- Jose-Miguel Rodriguez-Lopez (Postdoc), co-encadrement (encadrante principale: Isabelle Ortigues-Marty)
- Géraldine Raymondet (BTS), co-encadrant principal

Après l'obtention de mon doctorat européen, j'ai voulu m'intéresser à la compréhension des mécanismes responsables de la régulation du métabolisme de l'azote chez le ruminant. J'ai souhaité **avoir une vision plus intégrative du flux d'azote chez le ruminant et complémentaire aux connaissances acquises préalablement sur la digestion et fermentation ruminale**. J'ai ainsi décidé d'orienter mon séjour postdoctoral vers l'Unité de Recherche sur les Herbivores (à l'époque URH) de l'INRA, proposant un sujet très proche de mon souhait.

5.1. Introduction et intérêt scientifique

L'intensification de l'industrie laitière s'est accompagnée d'une augmentation de l'excrétion d'azote par les animaux avec un impact négatif sur l'environnement. Des mesures importantes pour réduire les émissions d'azote émises par l'élevage ont été adoptées par différents directives européens en début du XXIème siècle (EU Water Framework Directive, 2001). Une des stratégies les plus prometteuses pour réduire les pertes d'azote à l'échelle de l'animal est d'améliorer l'efficacité d'utilisation de l'azote, c'est-à-dire la capacité de la vache laitière à transformer l'azote ingéré en protéines du lait. En ce sens, il a été montré que le rapport protéine-énergie du régime (PDI/UFL dans le système INRA, 2007) affecte positivement la production laitière mais négativement l'efficacité d'utilisation de l'azote (Vérité et Delaby, 2000), montrant ainsi un compromis entre production laitière et excrétion d'azote vers l'environnement. Une diminution de l'apport protéique de la ration devrait donc s'accompagner d'une réduction de l'excrétion d'azote vers l'environnement mais aussi d'une baisse de production à moins de trouver des alternatives permettant d'augmenter l'efficacité d'utilisation de l'azote. Par ailleurs, certains résultats rapportés dans la littérature ont montré un effet positif des régimes riches en amidon (céréales) par rapport aux régimes riches en paille (sous-produits riches en fibres digestibles) sur la teneur et production de protéines du lait chez les ruminants laitiers nourris à mêmes quantités d'énergie et de protéine (Broderick et al., 2002 ; Leiva et al., 2000 ; Huhtanen and Hristov, 2009). Cela suggérerait l'hypothèse d'une efficacité d'utilisation de l'azote différente selon la source d'énergie utilisée dans la ration, phénomène qui n'a pas été toujours observée (Kebreab et al., 2000 ; Khalili and Sairanen, 2000 ; Hristov and Ropp, 2003) car souvent l'effet de la nature de l'énergie de la ration était confondu avec la quantité d'énergie totale consommée.

5.2. Objectif de la recherche

Dans le cadre du projet européen du FP7 « Rednex » visant à diminuer les rejets azotés vers l'environnement des vaches laitières hautes productrices, on voulait tester si l'efficacité d'utilisation métabolique des acides aminés absorbés (à l'époque considérée fixe par le système INRA) pouvait être améliorée par un apport de nutriments glucoformateurs (issus de la fermentation et de la digestion de régimes riches en amidon) par comparaison à des nutriments cétogéniques (issus de régimes riches en fibre). Les hypothèses métaboliques sous-jacentes étaient qu'à mêmes apports d'énergie nette, un profil de nutriments absorbé de type glucogénique pourrait : i) augmenter l'apparition net portale des acides aminés grâce à une diminution de leur catabolisme au niveau intestinal (Nocek et Tamminga, 1991), ii) diminuer la quantité d'acides aminés prélevés par le foie (Loncke, 2009) à des fins de gluconéogenèse et/ou oxydation, et iii) augmenter l'efficacité d'utilisation des acides aminés par la glande mammaire (Hurtaud et al., 2000). Une dernière hypothèse du travail était que ces adaptations

métaboliques seraient plus importantes lorsque l'apport protéique était inférieur aux recommandations. L'objectif général de mon travail de postdoc était donc de **tester l'influence du rapport PDI/UFL (bas vs. normal) et de la nature de l'énergie (amidon vs parois) sur la partition de l'azote et le devenir métabolique des nutriments dans différents tissus et organes, ainsi que sur les performances laitières des vaches alimentées avec des régimes iso-énergétiques**. Plus spécifiquement, notre intérêt a porté sur la connaissance des facteurs de régulation à l'origine d'une efficacité métabolique de l'utilisation des acides aminés absorbés accrue lorsqu'on l'apport des nutriments glucogéniques avait été augmenté sans pourtant un impact sur l'apport d'énergie nette.

5.3. Impact de la nature de l'énergie de la ration sur la partition de l'azote

Avant d'initier les études visant à comprendre le métabolisme des acides aminés lorsque la nature de l'énergie et le niveau protéique variaient dans les régimes laitiers, une première étape semblait évidente : évaluer les réponses zootechniques globales qui résultent de la modification de ces deux paramètres dans les régimes alimentaires. J'ai tout d'abord réalisé l'analyse de données zootechniques obtenues dans une expérience réalisée avant mon arrivée afin d'évaluer la pertinence de 4 régimes expérimentaux proposés. Les résultats de cette analyse indiquaient que les régimes testés n'étaient pas assez différenciés dans leurs rapports NDF/amidon et PDIE/UFL pour mettre en évidence les effets métaboliques escomptés. Sur la base des résultats mentionnés précédemment, j'ai eu la responsabilité de formuler de nouveaux régimes expérimentaux. En collaboration avec des chercheurs de l'UMRH (P. Nozière et I. Ortigues-Marty) et de l'UMR PEGASE (J.L. Peyraud et S. Lemosquet) j'ai réussi à formuler de nouveaux régimes expérimentaux sur la base du flux portal de nutriments qui en résulte (prédit selon Loncke et al., 2010). Les modifications que j'ai introduites ont permis d'écarter le rapport PDIE/UFL entre régimes (80 vs 100 g/UFL) et d'avoir des régimes très différents quant à la nature des glucides (rapport NDF/amidon = 0,95 vs 9,5) tout en maintenant un apport théorique d'énergie nette identique. J'ai voulu tester les effets de ces deux variables dans un essai de digestibilité et bilan azote avant de mettre en place une expérimentation avec des animaux multicatheterisés et visant l'étude fine des mécanismes métaboliques sous-jacents. La plus grande originalité de cette première étude portait sur la stricte comparaison de la nature de l'énergie de la ration lorsque l'apport d'énergie nette (UFL) et protéine métabolisable (PDI) étaient identiques pour chaque niveau protéique étudié. Cela a permis de comparer le profil de nutriments absorbés qui résulte de ces deux stratégies nutritionnelles sans les effets confondus de l'apport total d'énergie ou protéine. L'idée à long terme était d'intégrer les effets du type de nutriment énergétique absorbé au-delà des unités agrégées d'énergie telles que les unités fourragères lait (UFL) dans les systèmes de recommandations alimentaires.

J'ai démontré qu'une diminution du rapport PDIE/UFL de la ration de 100 à 80 g a augmenté l'efficacité d'utilisation de l'azote et diminué l'excrétion d'azote urinaire (g N lait/g N ingéré = 0,31 vs 0,26; g N urines/g N ingéré = 0,23 vs 0,36) sans pour autant entraîner des modifications sur la digestibilité de la ration (digestibilité de la MO [73,2% vs 73,9%] ou de la NDF [61,0% vs 61,5%]) ou la synthèse des protéines microbiennes (24,9 vs 25,4 mmol de dérivés puriques dans les urines par kg de MO digestible ingéré). Par contre, la chute de production laitière (-13%) et de protéines du lait (-21%) observée avec

les régimes bas en PDIE/UFL était préjudiciable à application de cette stratégie alimentaire à de fins productives (**Article #1**).

Mes résultats ont également montré qu'à même ingestion d'énergie (ingestion de MO digestible) et de protéines (ingestion de protéines digestibles dans l'intestine), les régimes riches en amidon par rapport aux régimes riches en parois augmentent l'efficacité globale d'utilisation de l'azote. Ces régimes ont augmenté également le transfert de l'azote ingérée ou des protéines digestibles dans l'intestin digestible aux protéines du lait (indicateur d'une efficacité d'utilisation métabolique de l'azote) tout en augmentant au même temps la sécrétion d'azote dans le lait (Figure 4). Avec ces régimes riches en amidon, le flux microbien au duodénum (Figure 5) estimé par la méthode d'analyse des dérivés puriques excrétés dans les urines était aussi plus élevé, indiquant également une meilleure efficacité d'utilisation digestive de l'azote. La combinaison d'indicateurs digestifs et métaboliques m'a permis de repérer, dans ce premier essai, l'origine digestive vs métabolique des adaptations observées. Les résultats de cet essai ont aussi été décisifs pour le choix final des régimes capables de modifier l'efficacité d'utilisation de l'azote et suspectés de créer des adaptations métaboliques selon la nature de l'énergie.

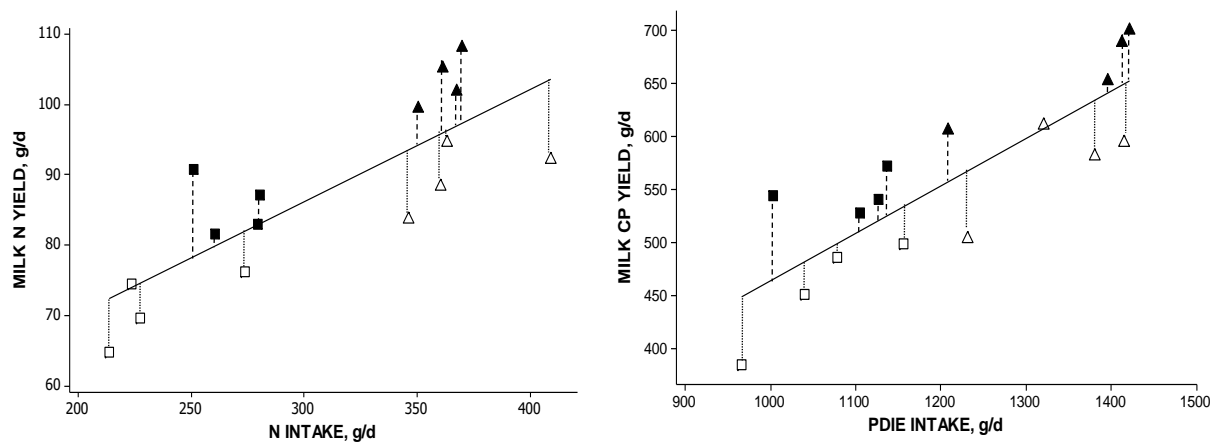


Figure 4. L'efficacité d'utilisation de l'azote chez la vache laitière alimentée avec des régimes bas en azote et riche en amidon (▲), bas en azote et riches en parois (■), normal en azote et riche en amidon (□) et normal en azote et riche en parois (△). A même quantité d'azote ou PDIE ingérés les régimes riches en amidon donnent lieu à une production d'azote dans le lait supérieure ($P < 0.01$) et quel que soit le niveau azoté de la ration (Cantalapiedra-Hajar et al., 2014 ; **Article #1**)

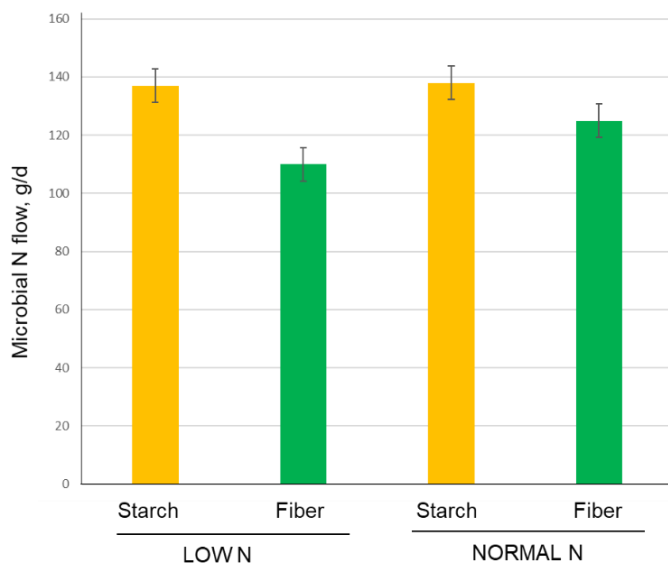


Figure 5. Protéine microbienne sortant du rumen (g/j) chez la vache laitière alimentée avec des régimes ayant une teneur normale ou bas en azote et riches en amidon ou parois. A même quantité ingérée d'énergie nette et protéines digestibles dans l'intestin, les régimes riches en amidon donne lieu à une production de masse microbienne dans le rumen supérieur ($P < 0,05$) et quel que soit le niveau azoté de la ration (Cantalapiedra-Hijar et al., 2014 ; **Article #1**)

5.4. Impact de la nature de l'énergie de la ration sur le métabolisme splanchnique et mammaire des acides aminés.

En parallèle de l'essai zootechnique décrit préalablement, je me suis formé aux méthodes de mesure de flux unidirectionnels de nutriments faisant appel aux isotopes stables pour prendre le relais au sein de l'équipe de la scientifique qui maîtrisait ces méthodes (I. Savary-Auzeloux) suite à son départ en mobilité (UNH-AlimH). J'ai commencé mon stage par une recherche bibliographique approfondie sur le métabolisme des acides aminés chez le ruminant et les méthodes *in vivo* utilisant des traceurs qui permettent de mieux comprendre leur devenir métabolique dans différents tissus. En collaboration avec I. Savary-Auzeloux et grâce à des discussions avec une chercheuse leader dans ce domaine (H. Lapierre ; AAC Canada), j'ai acquis les connaissances nécessaires pour la mesure de l' « Irreversible Loss Rate » (ou utilisation unidirectionnelle) de deux acides aminés (la Leucine, principalement catabolisée dans les tissus digestifs et périphériques, et la Phénylalanine, catabolisée principalement dans le foie), de la production de CO₂ d'origine métabolique (à l'aide de bicarbonate C¹³) et du pourcentage d'acides aminés utilisés soit pour la synthèse des protéines soit catabolisés. En même temps, I. Ortigues-Marty et moi-même (en collaboration avec D. Durand – responsable du bloc chirurgical - et les techniciens de l'équipe et des installations expérimentales) avons mis en place un essai pilote sur deux vaches multicatégorisées, destiné à optimiser les protocoles méthodologiques suivants : i) approche chirurgicale de l'aire splanchnique pour la pose de cathéters sanguins, ii) prélèvements sanguins en veine mammaire et mesure du débit sanguin mammaire selon le principe de Fick, iii) mesure du débit sanguin splanchnique par dilution de l'acide para-amino hippurique (pAH) et

iv) mesure des flux unidirectionnels et de la production métabolique de CO₂ par infusion de ¹³C-Leu, ²H₅-Phe et ¹³C-bicarbonate. Les résultats de ces essais méthodologiques m'ont permis de préciser plusieurs aspects du protocole expérimental de l'essai métabolique. Il s'est avéré essentiel : 1) de poser deux cathéters artériels face aux possibles problèmes d'obstruction ou de sortie du vaisseau, 2) d'appliquer du froid local au moment du prélèvement en veine mammaire, 3) d'augmenter la concentration de la ²H₅-Phe dans la solution à infuser pour pallier au faible enrichissement isotopique détecté par CPG-SM, 4) d'inclure dans chaque série d'analyse de ¹³CO₂ un tube témoin (libre de CO₂) servant de contrôle négatif et de mesurer la concentration de bicarbonate dans la solution infusée pour être sûr que les taux d'infusion du traceur ont été respectés (aspect très important dans les études utilisant des traceurs).

A partir de ces essais, une étude métabolique très complexe a été réalisée (septembre 2010 - mai 2011) afin de tester l'influence des 4 régimes expérimentaux et préalablement testés sur le devenir métabolique des nutriments énergétiques et azotés à travers les tissus drainés par la veine porte, le foie et la mamelle. Six vaches multicathétérisées ont été utilisées. Des mesures de production laitière, bilans nets artério-veineux de nutriments, flux unidirectionnels corps entier et tissulaires de Leucine et Phénylalanine ont été réalisés.

En tant que responsable du suivi quotidien de cette étude, j'ai assuré le rôle de correspondant des différents acteurs de cette expérimentation, en assurant de façon autonome la coordination et la gestion des prélèvements. Mon implication peut se résumer en : i) implication très active dans la formulation des régimes (discussions avec le personnel en charge de la fabrication des concentrés), le suivi des animaux (ingestion, santé et production), la réalisation des prélèvements (plus de 2000 prélèvements au totale), et l'entretien des cathéters au cours de toute l'expérience, ii) préparation de tout le matériel de perfusion des solutions de traceurs (commande des produits, préparation et stérilisation des solutions traceurs, désinfection du matériel, calibration des appareils destinés à la perfusion, préparation de feuilles contrôles, etc.) et iii) encadrement ou co-encadrement de deux stagiaires participant aux prélèvements.

L'ensemble de cette étude a aussi fait l'objet de collaborations avec P. Nozière et H. Boudra (UMRH) sur la connaissance des aliments et de la digestion, S. Lemosquet (UMRPL) sur le métabolisme mammaire et C.K. Reynolds (Reading University, UK) sur le métabolisme tissulaire des nutriments. La mise en place de cette expérience a abouti à la réussite des prélèvements sur le nombre d'animaux nécessaires au plan expérimental, grâce à la parfaite communication et organisation de tous les acteurs impliqués dans l'expérience.

Les hypothèses scientifiques émises pour cette étude étaient que chez la vache laitière l'absorption de nutriments glucoformateurs issus d'une alimentation riche en amidon permettrait de limiter le prélèvement d'acides aminés par les tissus drainés par la veine porte ainsi que par le foie. Cela aurait par conséquent une émission d'acides aminés post-hépatique et une sécrétion des protéines du lait accrue par rapport à des vaches alimentés avec des régimes riche en fibres et promouvant l'absorption de nutriments cetogéniques. Ces phénomènes seraient d'autant plus marqués que la teneur protéique du régime était faible. J'ai pu aussi confirmer la nature différente des nutriments absorbés avec les deux

régimes formulés, le flux portal étant significativement différent pour l'acétate, propionate, butyrate, glucose et beta-hydroxy-butyrate ainsi que la concentration artérielle de l'insuline, acétate et butyrate (**Article #2**). Les résultats de cette étude ont confirmé les conclusions de l'essai d'alimentation préalablement présenté : à même quantité d'énergie nette et de protéine ingérée les régimes riches en amidon améliorent la sécrétion des protéines dans le lait par rapport aux régimes riches en fibre. Ce résultat s'expliquait en partie par une augmentation de 15% dans le flux d'acides aminés post-hépatique (flux disponible pour les tissus périphériques tels que la glande mammaire) même si les régimes étaient supposés d'apporter les mêmes PDI (protéine métabolisable). Cette augmentation dans le flux post-hépatique d'acides aminés était la conséquence à la fois d'une augmentation du flux portal d'acides aminés (absorption depuis le tractus digestif) et d'une légère mais significative réduction du prélèvement hépatique d'acides aminés (**Article #2**). En effet, à même flux entrant au foie le prélèvement d'acides aminés était inférieur chez les animaux nourris avec un régime riche en amidon. D'un autre côté une absorption portale plus élevée chez les animaux nourris avec un régime riche en amidon était la conséquence à la fois de phénomènes digestifs (synthèse de protéine microbienne augmentée) et métaboliques (dépenses énergétiques des tissus drainés par la veine porte diminués).

Au niveau mammaire (**Article #3**), j'ai pu démontrer que les régimes riches en amidon, promouvant l'absorption d'un profil énergétique de type glucogénique, étaient associés à une meilleure clearance de la glande mammaire pour les acides aminés essentiels et donnant lieu à une meilleure utilisation de l'azote (output dans le lait/apports nutriments sanguins à la mamelle). Etant donnée l'existence d'une interaction entre la nature de nutriments (gluco- vs céto-géniques) et le niveau d'apports protéiques (Normal vs bas) sur le taux de clearance des acides aminés ramifiés et le glucose, mes données ont confirmé la synergie reportée dans littérature entre l'apport d'acides aminés et des nutriments glucogéniques pour déclencher la synthèse des protéines du lait et le probable rôle de la voie de signalisation mTOR sur les phénomènes observés dans cette étude. **Ces résultats ainsi que toute une synthèse bibliographique que j'ai pu faire sur le sujet m'ont motivé, presque 10 ans après, pour évaluer le rôle de la voie de signalisation mTOR sur l'efficacité protéique chez le bovin en engraissement (section 6.2.2.3).**

Nos résultats questionnent la validité de raisonner en unité d'énergie agrégée et suggèrent la nécessité de raisonner en type de nutriments énergétique comme il est fait actuellement chez le porc pour les apports protéiques qui sont décomposés dans leur unité basique : les acides aminés.

Les principales connaissances que j'ai tiré de ces résultats pour ma stratégie scientifique sont :

1. L'efficacité d'utilisation de l'azote alimentaire et des acides aminés absorbés est difficile à évaluer en pratique comme en conditions expérimentales, d'où l'intérêt à développer des indicateurs ou biomarqueurs capables de les prédire de façon précise et sur un grand nombre d'animaux. En outre, l'efficacité d'utilisation de l'azote, et donc l'efficacité alimentaire, présente une énorme variabilité inter-individuelle ($CV_{intra} = 18\%$) ignorée jusqu'à présent, d'où l'intérêt d'étudier et comprendre les

déterminants expliquant les variations observées entre animaux alimentés avec les mêmes régimes.

2. Les valeurs alimentaires agrégées (UF et PDI chez le ruminant) actuelles ne permettent pas de prédire l'efficacité d'utilisation des nutriments correctement et donc les réponses animales. L'énergie comme les protéines doit être décomposée dans les nutriments qui sont contenus dans ces unités agrégées, et dont le devenir métabolique diffère énormément. L'étude de l'interaction entre nutriments et le rôle de signaux hormonaux est essentielle pour comprendre les variations d'efficacité métabolique observées lorsque la composition des régimes est modifiée. La voie de signalisation mTOR pourrait être à l'origine des variations inter-régime (et éventuellement inter-individuelle) d'efficacité métabolique dans l'utilisation de l'azote.
3. L'efficacité d'utilisation de l'azote doit être raisonnée en étudiant à la fois les adaptations digestives et métaboliques ainsi que leurs interactions. Une séparation du compartiment digestif et métabolique chez le ruminant n'est plus valable pour l'étude de l'efficacité alimentaire globale.

6. Chargé de Recherche : Période 2012-2023

Nutrition, métabolisme protéique et efficacité alimentaire chez le bovin en engraissement

INRAE, UMR 1213 Herbivores

Equipe Nutrition et Métabolisme (Amuvi ; 2012-2017)

Responsable équipe Amuvi : Brigitte Picard

**Equipe Digestion, Nutrition, Aliments,
Métabolisme et Microbes (Dinamic ; 2017-2023)**

Responsable équipe Dinamic : Pierre Nozière

The logo of INRAE (Institut National de la Recherche Agronomique) is displayed in a teal color. It consists of the letters 'INRAE' in a bold, sans-serif font, with a stylized leaf-like shape integrated into the letter 'E'.

Depuis mon recrutement en 2012, le gros de mes activités de recherche est divisé en 3 axes bien identifiés (détaillés ci-dessous). La stratégie que j'ai adoptée était celle de prédire (**Axe 1**) et comprendre (**Axe 2**) l'efficacité alimentaire des ruminants en croissance pour ensuite pouvoir piloter l'alimentation dans l'optique d'une nutrition de précision (**Axe 3 et projet HDR aujourd'hui**).

6.1. PREMIER AXE : Exploration des biomarqueurs du métabolisme azoté et de l'efficience alimentaire chez le ruminant

Collaborations	
INRAE :	
- Hélène Fouillet et Jean-François Huneau (PNCA)	
- Isabelle Ortigues-Marty, Isabelle Cassar-Malek, Muriel Bonnet, Benoit Graulet, Diego Morgavi et Hamid Boudra (UMRH)	
- Christelle Loncke (Mosar)	
- Stéphanie Durand et Mélanie Pétera (PFEM)	
- Sergio Polakof (UNH)	
Richard Robins et Anne Marie Schiphorst (CEISAM, Nantes)	
Richard Dewhurst (SRUC, UK)	
Long Cheng (Melbourne University, Australie)	
Isabelle Morel et Sylvain Lerch (Agroscope; Suisse)	
Valorisations	
Articles scientifiques	
1.	Jorge-Smeding E., S. Polakof, M. Bonnet, S. Durand, D. Centeno, M. Pétera, S. Taussa. G. Cantalapiedra-Hijar . 2022. Untargeted metabolomics confirms the association between plasma branched amino acids and residual feed intake in beef heifers. Plos One 17(11): e0277458.
2.	Cantalapiedra-Hijar, G. , I. Morel, B. Sepchat, C. Chantelauze, G.A. Miller, C.A Duthie, I. Ortigues-Marty, Richard Dewhurst. 2022. Identifying cattle with superior growth feed efficiency through their natural 15N abundance and plasma urea concentration: A meta-analysis. Peer Community Journal , 2:e31.
3.	Khanaki H., B. Leury, R.J. Dewhurst, G. Cantalapiedra-Hijar , and L. Cheng. 2022. Relationship between nitrogen isotopic discrimination and the proportion of dietary nitrogen excreted in urine by sheep offered different levels of dietary non-protein nitrogen. Frontiers in Animal Science , 3:911673.
4.	Correa-Luna M., M. Johansen, P. Noziere, C. Chantelauze, S.M. Nasrollahi, P. Lund, M. Larsen, A. Bayat, L. Crompton, C. Reynolds, E. Froidmont, E. Nadège, R. Dewhurst, L. Bahloul, C. Martin, and G. Cantalapiedra-Hijar . 2022. Nitrogen isotopic discrimination as a biomarker of between-cow variation in the efficiency of nitrogen utilization for milk production: A meta-analysis. Journal of Dairy Science 105: 5004-5023
5.	Jorge-Smeding E., M. Bonnet, G. Renand, S. Taussat, B. Graulet, I. Ortigues-Marty, and G. Cantalapiedra-Hijar . 2021. Common and diet-specific metabolic pathways underlying residual feed intake in fattening Charolais yearling bulls. Scientific Reports 11: 24346.
6.	Khanaki H., R. Dewhurst, B. Leury, G. Cantalapiedra-Hijar , G. Edwards, C. Logan, L. Cheng. 2021. The effect of sheep genetic merit and feed allowance on nitrogen partitioning and isotopic discrimination. Animal 15: 1000400.
7.	Jorge-Smeding E., M. Carriquiry, G. Cantalapiedra-Hijar , A. Mendoza, and A. L. Astessiano. 2021. Plasma concentrations of branched-chain amino acids differ with Holstein genetic strain in pasture-based dairy systems. Scientific Reports 11: 22414
8.	Cheng L., G. Cantalapiedra-Hijar , S.J. Meale, I. Rugoho, A. Jonker, M.A. Khan, O. Al-Marashdeh, R. Dewhurst. 2021. Review: Markers and proxies to monitor ruminal function and feed efficiency in young ruminants. Animal 15(10): 100337.
9.	Guarnido-Lopez P., I. Ortigues-Marty, S. Taussat, C. Fossaert, G. Renand, G. Cantalapiedra-Hijar . 2021. Plasma proteins $\delta^{15}\text{N}$ vs plasma urea as candidate biomarkers of between animal variations of feed efficiency in beef cattle: phenotypic and genetic evaluation. Animal 15(8): 100318.
10.	Cantalapiedra-Hijar G. , P. Guarnido, A. M. Schiphorst, R. J. Robins, G. Renand, I. Ortigues-Marty. 2020. Natural ^{15}N abundance in specific amino acids indicates associations between transamination rates and residual feed intake in beef cattle. Journal of Animal Science , 103(6):5647-5653.
11.	Cantalapiedra-Hijar G. , H. Fouillet, C. Chantelauze, N. Khodorova, L. Bahloul, I. Ortigues-Marty. 2019. The isotopic nitrogen turnover rate as a proxy to evaluate in the long-term the protein turnover in growing ruminants. Journal of Agricultural Science 157:701-710.
12.	Nasrollahi S. M., S. J. Meale, D. P. Morgavi, A. M. Schiphorst, R. J. Robins, I. Ortigues-Marty, G. Cantalapiedra-Hijar . 2020. The origin of N isotopic discrimination and its relationship with feed efficiency in fattening yearling bulls is diet-dependent. PLoS ONE , 15(6):e0234344.
13.	Cantalapiedra-Hijar G. , R. Dewhurst, L. Cheng, A.R.J. Cabrita, A. Fonseca, P. Nozière, D. Makowsky, H. Fouillet, I. Ortigues-Marty. 2018. Nitrogen isotopic fractionation as a biomarker for nitrogen use efficiency in ruminants: A meta-analysis. Animal 12(9): 1827-1837.
14.	Meale, S. J., M. D. Auffret, M. Watson, D. P. Morgavi, G. Cantalapiedra-Hijar , C.A. Duthie, R. Roehe, R.J. Dewhurst. 2018. Fat accretion measurements strengthen the relationship between feed conversion efficiency and nitrogen isotopic discrimination while rumen microbial genes contribute little. Scientific Reports , 8: 3854
15.	Meale, S. J., D. Morgavi, I. Cassar-Malek, D. Andueza, I. Ortigues-Marty, R. Robins, A.M. Schiphorst, C. Migné, M. Pétera, S. Laverroux, B. Graulet, H. Boudra, Cantalapiedra-Hijar, G. 2017. Exploration of biological biomarker of feed efficiency in young bulls. Journal of Agricultural and Food Chemistry 65:9817-9827
16.	Cantalapiedra-Hijar G. , I. Ortigues-Marty, A.M. Schiphorst, R. Robins, I. Tea, S. Prache. 2016b. Natural 15N abundance in key amino acids from lamb muscle: exploring a new horizon in diet authentication and assessment of feed efficiency in ruminants. Journal of Agricultural and Food Chemistry 64: 4058-4067.
17.	Cantalapiedra-Hijar G. , H. Fouillet, J.F. Huneau, A. Fanchone, M. Doreau, P. Nozière, I. Ortigues-Marty. 2016a. Relationship between efficiency of N utilization and isotopic N fractionation in dairy cows: digestion or metabolism? Animal 10: 221-229.
18.	Cantalapiedra-Hijar G. , I. Ortigues-Marty, B. Sepchat, J. Agabriel, J.F. Huneau, H. Fouillet. 2015. Diet-animal fractionation of nitrogen stable isotopes reflects the efficiency of nitrogen assimilation in ruminants. British Journal of Nutrition 113:1158-1169.

Communications orales dans des congrès internationaux	
1.	Correa-Luna M., Bahloul L., Chantelauze C., Larsen M. Cantalapiedra-Hijar G. 2021. Predictions of N use efficiency from natural ¹⁵ N abundance in periparturient dairy cows are impaired by the protein mobilization. 2021 ADSA Annual Meeting. July 11-14
2.	Correa-Luna M., Johansen M., Noziere P., Bayat A.R., Compton L.A., Reynolds C.K., Froidmont E., Eduard N., Lund P., Martin C., Cantalapiedra-Hijar G. 2021. Prediction of between-animal variation in nitrogen use efficiency from natural ¹⁵ N abundance in animal protein: model evaluation in dairy cows. In: 72nd Annual Meeting of the European Federation of Animal Science. Davos, Switzerland. 30.08.2021-03.09.2021
3.	Cantalapiedra-Hijar G. , Ortigues-Marty I., Martin C., Morel I., Dewhurst R.J. (2020). Invited speaker: Natural ¹⁵ N abundance of animal proteins: a promising biomarker of feed efficiency in beef cattle. 71st Annual Meeting of European Federation of Animal Science. 1-4 December, Porto (Portugal).
4.	Jorge-Smeding E., G. Renand, D. Centeno, M. Petera, S. Durand, S. Polakof, G. Cantalapiedra-Hijar. 2019. Metabolomics reveals changes in urea cycle associated to residual feed intake in growing heifers. Oral presentation in: 6th EAAP International Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition. 9-12th September. Belo Horizonte, Brazil.
5.	Nasrollahi S. M., P. Nozière, R. J. Dewhurst, C. Chantelauze, L. Cheng, E. Froidmont, C. Martin, G. Cantalapiedra-Hijar. Natural ¹⁵ N abundances in plasma and urea-N concentration in milk as biomarkers of urinary N excretion in dairy cows: a meta-analysis. Oral presentation in: 6th EAAP International Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition. 9-12th September. Belo Horizonte, Brazil.
6.	Guarnido P., S. M. Nasrollahi, C. Chantelauze, G. Renand, C. Fossaert, I. Ortigues-Mary, G. Cantalapiedra-Hijar. 2019. Plasma natural ¹⁵ N abundance may predict both feed conversion efficiency and residual feed intake in beef cattle across different dietary conditions. Oral presentation in: 6th EAAP International Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition. 9-12th September. Belo Horizonte, Brazil.
7.	Meale, S. J., I. Ortigues, C. Chantelauze, A.M. Schiphorst, R. Robins, G. Cantalapiedra-Hijar. 2016. Isotopic natural abundance as biomarkers of between animal variation in feed efficiency in ruminants. In: 67 th Annual Meeting of the European Federation of Animal Science. Belfast, UK. 29.08.2016-02.09.2016.
8.	Cantalapiedra-Hijar, G. , Dewhurst, R., Cheng, L., Cabrita, A., Fonseca, A., Fouillet, H., Noziere, P., Ortigues, I. (2016). Isotopic N fractionation as a biomarker of nitrogen use efficiency by ruminants: A meta-analysis. In: 5th EAAP Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition. Cracovie, POL. 12.09.2016-15.09.2016
9.	Cantalapiedra-Hijar, G. , S. Prache, I Tea, S. Faure, C. Chantelauze, I Ortigues. 2016. Evaluation of compound-specific N isotopes analysis in key amino acids to predict feed efficiency in growing lambs. In: 5. EAAP Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition, Cracovie, POL. 12.09.2016-15.09.2016
Encadrement	
	<ul style="list-style-type: none"> • Martin Correa-Luna (Postdoc ; 2020-2021), seul encadrant 1 article scientifique co-signé • Pablo Guarnido-Lopez (Doctorant ; 2018-2022), co-encadrant (directrice de thèse: Isabelle Ortigues) 2 articles scientifiques co-signés sur cette thématique • Ezequiel Jorge-Smeding (Master 2; 2019), seul encadrant 2 articles scientifiques co-signés sur cette thématique • Sayed Nasrollahi (Postdoc ; 2017-2019), seul encadrant 2 articles scientifiques co-signés • Sarah Meale (Postdoc ; 2016-2017), co-encadrant (encadrant principal : Diego Morgavi) 3 articles scientifiques co-signés
Projets	
	<ul style="list-style-type: none"> • Smartcow (2018-2022 ; H2020 ; responsable de tâche) : Tâche 6.1 : Proxies et biomarqueurs de l'efficacité alimentaire, digestibilité et partition de l'azote chez le bovin • Effitool-plus (2017-2020 ; APISGENE ; responsable : G. Cantalapiedra) : Biomarqueurs de l'efficacité alimentaire chez le bovin • Effitool (2014-2015 ; APISGENE ; responsables : G. Cantalapiedra et I. Cassar-Malek) : Etude et recherche d'indicateurs de la variabilité individuelle de l'efficacité alimentaire chez le jeune bovin en engraissement • Effi¹⁵N (2013, Crédit Incitatif Phase ; responsable : G. Cantalapiedra) : Potentiel de la méthode d'analyse de l'enrichissement isotopique naturel comme indicateur d'efficacité alimentaire chez le ruminant

Motivation : Jusqu'à mon recrutement à INRAE en tant que chargé de recherche j'avais toujours conduit des expérimentations avec des animaux fortement appareillés ou sous contraintes (canules ruminales, cathéters sanguins, cages métaboliques) pour répondre à des questions de recherche précises autour de la digestion et du métabolisme des nutriments chez le ruminant. Or, il s'avère extrêmement difficile aujourd'hui de mener des études physiologiques fines sur des animaux expérimentaux bien que leur importance reste autant primordiale que par le passé pour répondre aux nouvelles questions de recherche issues des nouveaux fronts de science (ex : efficacité alimentaire, résilience, empreinte environnementale de l'élevage, etc.). De plus, ces approches de plus en plus contestées par l'opinion publique ne permettent d'obtenir que des informations sur un nombre assez limité d'animaux et dont les résultats ne sont pas toujours extrapolables à un animal moyen. En outre,

la mesure de certains phénotypes animaux d'intérêt en élevage demande un coût économique et en temps incompatibles avec les enjeux scientifiques et les intérêts des filières de production animale. Ainsi, par exemple la mesure de l'efficacité alimentaire chez le ruminant en croissance nécessite un contrôle individuel et strict de l'ingestion et des performances sur une longue période de temps. Pour cette raison, son obtention est coûteuse en temps et en matériel et son amélioration génétique ou son étude à grande échelle reste subordonnée à un phénotypage à haut débit. Une bonne partie de mes activités de recherche au début de ma carrière de chargé de recherche a consisté à développer des outils non (ou faiblement) invasifs permettant d'évaluer les variations du métabolisme azoté, des rejets d'azote et de l'efficacité alimentaire induites par l'alimentation mais aussi capables de refléter la variabilité existante d'un animal à l'autre. Ce premier axe est divisé en deux tâches bien différenciées : i) les abondances naturelles des isotopes stables comme signatures métaboliques et ii) les approches en métabolomique pour la recherche de biomarqueurs d'efficacité alimentaire chez le ruminant.

6.1.1. PREMIERE TÂCHE : Exploration des abondances naturelles des isotopes stables comme signatures métaboliques de l'utilisation de l'azote et de l'efficacité alimentaire

6.1.1.1. Définitions et principe

Les isotopes sont des atomes qui possèdent le même nombre d'électrons- et donc de protons, pour rester neutre- mais un nombre différent de neutrons. Les isotopes d'un même élément ont des propriétés chimiques identiques mais des propriétés physiques différentes en raison de leur masse atomique différente. Les isotopes sont classés comme stables s'ils ne subissent pas de désintégration radioactive et n'émettent pas de rayonnement. En revanche, un isotope est dit radioactif (radio-isotope) lorsqu'il existe un déséquilibre trop important entre le nombre de protons et de neutrons rendant l'atome instable et donc plus propice à se désintégrer et à émettre de l'énergie sous forme de rayonnement pour devenir un atome plus stable (e.g. désintégration du ^{14}C en ^{14}N). Concernant l'atome de l'azote, il existe naturellement deux isotopes stables : l'isotope léger de l'azote (^{14}N) qui est largement majoritaire, et son isotope lourd (^{15}N) qui est plus rare mais présent naturellement dans tous les organismes à hauteur de 0,36% en moyenne. Derrière cette valeur moyenne, il existe néanmoins des différences détectables d'abondance en ^{15}N entre les organismes, individus d'une même espèce ou composés biologiques à l'intérieur d'un système. Le terme « abondance » isotopique s'applique au cas d'un élément ayant plusieurs isotopes stables ou radioactifs naturels primaires et désigne les proportions relatives de chacun d'entre eux dans un échantillon donné. Deux modes d'expression sont souvent utilisés pour exprimer l'abondance d'un isotope par rapport à un autre. L'abondance peut être définie par son ratio isotopique (r), qui correspond au rapport entre la quantité d'isotope lourd et la quantité d'isotope léger dans un organisme ou échantillon, ou par son abondance isotopique fractionnaire (x), qui représente la quantité relative d'isotope lourd par rapport à la quantité totale d'isotope (lourd plus léger). La différence relative des ratios isotopiques (valeur delta ; δ) consiste à exprimer la valeur r d'un échantillon par rapport à celle d'une référence internationale, en l'occurrence l'air atmosphérique pour l'azote. Lorsqu'on parle des valeurs positives de δ , cela veut dire que l'isotope lourd de l'atome en question est plus abondant dans l'échantillon étudié que dans le standard

international, et inversement. Quand la comparaison est faite par rapport à un autre échantillon au lieu du standard international, on utilise la notation Δ (différence entre les δ des deux échantillons). Ainsi, par exemple $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ est couramment utilisé pour comparer l'abondance de l'isotope lourd de l'azote entre les protéines d'un organisme (δ_{animal}) et celle des protéines du régime alimentaire ($\delta_{\text{régime}}$) consommé par cet organisme. $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ est souvent appelé fractionnement ou discrimination isotopique entre l'animal et son régime alimentaire ou encore saut trophique par les écologues car en moyenne il existe toujours une différence d'abondance isotopique entre l'animal (prédateur) et son régime alimentaire (proie) d'environ 3,5 pour mille.

Les isotopes stables, non dangereux pour la santé des animaux et de l'humain, sont utilisés en raison de leurs propriétés physiques particulières dans un grand nombre d'applications. En effet, les isotopes stables peuvent servir de traceurs : des indicateurs qui signent des processus biologiques, écologiques ou géochimiques. Ils constituent désormais un outil de recherche crucial dans de nombreuses disciplines. Les isotopes stables sont ainsi utilisés en biologie des organismes, physiologie, microbiologie, chimie, climatologie, détection des fraudes, écologie (terrestre, eaux douces et marine), géochimie, géophysique, géologie, hydrologie, médecine, météorologie, nutrition, paléoenvironnement, paléontologie, physique, sciences du sol, etc (Poupin, 2014). Les isotopes stables de l'azote sont largement utilisés en nutrition, métabolisme et physiologie pour l'estimation de différents flux azotés, et notamment des cinétiques protéiques, à travers les techniques de traceurs métaboliques, qui consistent à introduire dans l'organisme des composés azotés (AA, urée...) artificiellement enrichis en ^{15}N afin de suivre leurs transferts et/ou transformations métaboliques. Lors de l'utilisation de ces méthodes, les teneurs relatives ou abondances en ^{15}N mesurées dans les pools suivis sont très élevées du fait de l'incorporation de ces traceurs fortement enrichis en ^{15}N . À l'état naturel, le ^{15}N est néanmoins présent dans l'organisme mais en très faibles quantités, si bien que les abondances isotopiques naturelles de l'azote sont faibles par rapport aux abondances obtenues lors de l'utilisation de traceurs isotopiques. Ces abondances naturelles sont fortement dépendantes du régime alimentaire mais varient de manière notable selon les tissus, les individus et également selon les conditions physiopathologiques (Poupin, 2014). Si ces variations inter-individuelles des abondances naturelles en ^{15}N ont été très peu étudiées en nutrition animale, où seules les méthodes traceuses avec des niveaux artificiels d'enrichissement sont utilisées, elles ont, à l'inverse, été largement exploitées en écologie animale, par exemple pour évaluer le régime alimentaire et le statut nutritionnel des individus. En effet, ces abondances naturelles, en tant que paramètres intrinsèques des différents composés azotés, sont susceptibles de traduire l'état des flux azotés et pourraient ainsi fournir une image plus intégrée du métabolisme azoté et de ses modulations dans des conditions nutritionnelles ou physiopathologiques particulières.

Suite à une révision bibliographique approfondie, j'avais repéré en 2013 l'énorme potentiel que la détermination des abondances naturelles des isotopes stables de l'azote pouvait offrir pour mener des études physiologiques dans des contextes où les expérimentations invasives n'étaient pas possibles (par exemple chez des espèces animales sauvages ou chez l'humain). Il est connu depuis longtemps que l'abondance naturelle de l'isotope lourd de l'azote ($\delta^{15}\text{N}$) dans les tissus d'un animal est souvent supérieure à celle de son régime alimentaire ($\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}} = \delta^{15}\text{N}_{\text{animal}} - \delta^{15}\text{N}_{\text{régime}} > 0$), phénomène qualifié de saut trophique et mis à profit par les écologues, entre autres, pour déterminer le niveau

trophique des organismes au sein de la chaîne alimentaire (Martinez del Rio et al., 2009). Néanmoins les valeurs $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ ne sont pas constantes au sein d'une même espèce animale. **Ainsi les écarts de $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ au sein d'une même espèce ont été associés directement ou indirectement au métabolisme azoté et plus particulièrement à la partition des acides aminés entre le catabolisme et l'anabolisme ou à l'efficacité d'utilisation de l'azote par l'animal (Gaye-Siessegger et al., 2004 ; Poupin et al., 2011 ; Cheng et al., 2012).**

Principe : Les enzymes responsables des transaminations, désaminations et désamidations impliquées d'une part dans le métabolisme bactérien lors de la production et de l'utilisation de l'ammoniac ruminal (Wattiaux and Reed, 1995) et d'autre part dans le catabolisme des acides aminés au niveau hépatique (Macko et al., 1986) ont une « affinité » plus élevée pour l'isotope de l'azote le moins lourd (^{14}N). Il s'agit du phénomène connu comme « *effet isotopique cinétique* » responsable d'une variation de la vitesse de la réaction chimique lorsqu'un isotope léger d'un atome est remplacé par un isotope plus lourd. Ce dernier possède des fréquences vibrationnelles plus petites et donc demande une énergie d'activation supérieure pour briser sa liaison chimique, ce qui ralentit la vitesse de la réaction. Une utilisation plus rapide (ou préférentielle) des acides aminés contenant l'isotope ^{14}N dans les voies cataboliques, se traduit par un appauvrissement en ^{15}N de l'urée (et donc des urines) et donc un enrichissement en ^{15}N du pool d'acides aminés corporels (et ainsi des protéines animales synthétisées). Il semblerait que la discrimination isotopique a lieu uniquement lors de la rupture d'une liaison chimique C-N ce qui expliquerait pourquoi ce phénomène est observé uniquement lors des transaminations et catabolisme. L'anabolisme ou synthèse protéique subit de façon passive ce qui se passe lors du catabolisme : indirectement le pool protéique s'enrichit en ^{15}N proportionnellement à l'intensité du catabolisme. Le fractionnement isotopique de l'azote qui en résulte (urée appauvrie en ^{15}N et acides aminés corporels enrichis en ^{15}N par rapport au régime alimentaire) est d'autant plus important que la partition de l'azote se dirige vers le catabolisme (Sick et al., 1997) et est responsable de la discrimination isotopique de l'azote qui existe entre l'animal et son régime alimentaire ($\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$) : d'un point de vue isotopique « nous ne sommes pas ce que nous mangeons » (Schoeller, 1999) et cela s'explique par notre incapacité en tant qu'organisme vivant à assimiler les substrats protéiques disponibles dans nos tissus avec un rendement de conversion ou une efficacité de 100%.

6.1.1.2. Preuve de concept et démonstration du potentiel

Fortement séduit par les approches isotopiques, j'ai souhaité m'investir dans l'étude de signatures isotopiques de l'azote comme marqueurs du métabolisme azoté puis de l'efficacité alimentaire chez le ruminant. J'ai décidé de contacter en 2013 une équipe de l'AgroParisTech (Unité PNCA, Hélène Fouillet et Jean-François Huneau) disposant de l'expertise et des moyens analytiques nécessaires aux quantifications des $\delta^{15}\text{N}$. Pour explorer le potentiel du $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ comme biomarqueur de l'efficacité d'utilisation de l'azote, je me suis appuyé sur les échantillons et données zootechniques issus de deux expérimentations réalisées dans notre unité, une chez la vache laitière (Exp. FP7 Rednex-WP3 [postdoctorat]) et l'autre chez le jeune bovin producteur de viande (programme transversal UMRH : Evolution des recommandations alimentaires). J'ai obtenu un financement de mon département pour

explorer cette nouvelle approche (projet crédit incitatif INRAE-Phase « Effi15N »). **Résultats** : J'ai confirmé que lorsque le ruminant devient plus efficace à utiliser l'azote alimentaire pour la production (viande ou lait) l'écart qui existe entre l'abondance naturelle en ^{15}N de l'animal et celle du régime alimentaire ($\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$) diminue (Figure 6 ; **Article #18**).

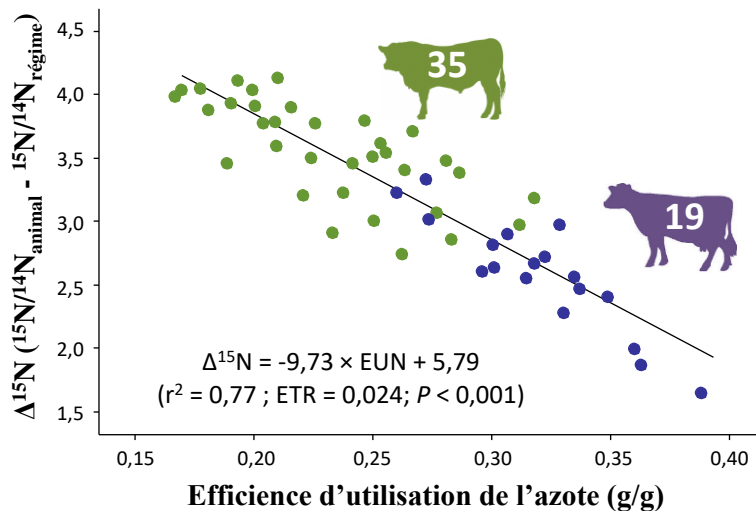


Figure 6. Relation entre $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ et efficacité d'utilisation de l'azote chez le ruminant (Cantalapiedra-Hijar et al., 2015 ; **Article #18**)

Pour essayer de comprendre les mécanismes biologiques déterminant le principe de ce biomarqueur isotopique, j'avais mis en relation les différents flux d'azote mesurés à travers les différents organes chez la vache laitière et les valeurs mesurées de discrimination isotopique de l'azote ($\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$). Grâce à l'utilisation des données obtenues chez la vache laitière multi-cathérisée (travail postdoctoral ; section 5.4), j'ai pu démontrer pour la première fois l'association positive qui existe entre les valeurs de $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ et la synthèse hépatique d'urée ou l'utilisation splanchnique (foie et tissus drainés par la veine porte) d'acides aminés (Figure 7), ces résultats étant compatibles avec le rôle majeur du foie dans l'origine de $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$.

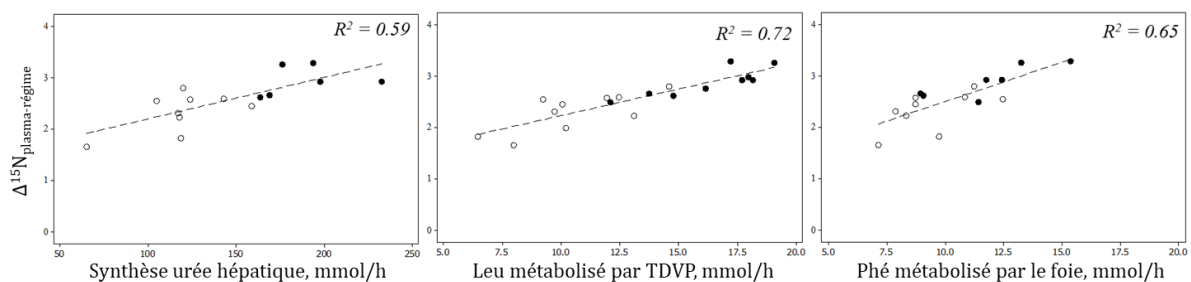


Figure 7. Relations entre la discrimination isotopique de l'azote ($\Delta^{15}\text{N}_{\text{plasma-régime}}$) et i) la synthèse d'urée hépatique, ii) l'utilisation métabolique de la Leucine par les tissus drainés par la veine porte (TDVP) et iii) l'utilisation métabolique de la phenylalanine par le foie (Cantalapiedra-Hijar et al., 2015 ; **Article #18**)

En parallèle, et dans la même optique de comprendre le principe biologique de ce biomarqueur j'ai contacté P. Nozière (DR ; UMRH-Dima) et M. Doreau (DR ; UMRH-Dima) pour étudier la contribution des processus digestifs à la relation existant entre l'efficacité d'utilisation de l'azote et le $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$.

Justification : Il a été montré que les bactéries du rumen discriminent les isotopes de l'azote lors du métabolisme ruminal de l'ammoniac (Wattiaux and Reed, 1995) et que la dégradation et utilisation de l'azote dans le rumen impacte fortement l'efficacité d'utilisation de l'azote (Sauvant et al., 2015). Donc la fermentation et la dégradation des aliments au niveau ruminal pourrait être un mécanisme impliqué dans le lien existant entre $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ et efficacité d'utilisation de l'azote chez le ruminant.

Des analyses isotopiques au niveau des bactéries du rumen, contenu duodéal et fécal, issus d'une expérimentation déjà réalisée (Exp. FP7 Rednex-WP3) ont été conduites en collaboration avec l'unité PNCA (AgroParisTech). J'ai mis en relation les valeurs d'abondance naturelle en ^{15}N de chaque pool (bactéries, contenu duodéal et fécal) avec celles de l'animal (protéines du plasma). **Résultats** : avec des rations ne dépassant pas les recommandations d'apport azoté et contrairement à l'hypothèse initiale, la contribution des microorganismes du rumen et de la fermentation ruminale à la relation existante entre le $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ et l'efficacité d'utilisation de l'azote ($\text{N lait}/\text{N ingéré}$) était faible, avec une contribution prépondérante du métabolisme de l'animal (**Article #17**). Ainsi, lorsque le $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ mesuré dans le contenu duodéal était comparé à celui du plasma, une contribution du métabolisme au fractionnement isotopique de l'azote (proche de 80%) a été estimée. En effet, le $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ analysé dans le contenu duodéal (pré-absorption) ne représentait en moyenne que 17% des valeurs de $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ obtenues dans les protéines plasmatiques : la majorité de l'enrichissement naturel en ^{15}N des protéines du ruminant par rapport à son régime alimentaire était donc de nature post-absorptive (Figure 8). Le biomarqueur $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ semblerait refléter plutôt l'efficacité métabolique dans l'utilisation des acides aminés absorbés. Dans la continuité de ce travail, quelques années plus tard (2017-2018) j'ai voulu confirmer le rôle prépondérant du métabolisme animal dans le fractionnement isotopique de l'azote ($\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$) cette fois-ci chez le bovin en engraissement et non plus chez la vache laitière et en utilisant un dispositif expérimental de plus grande taille ($n = 24$ animaux). J'ai également élargi les analyses à d'autres pools d'azote ayant un rôle important chez le ruminant dans la partition de l'azote, tels que les protozoaires du rumen, l'azote ammoniacal du rumen, le foie et les urines pour ainsi avoir une image plus complète de l'évolution du fractionnement isotopique au cours de la partition de l'azote au sein de l'organisme ruminal. **Résultats** : contrairement à ce que j'avais mis en évidence chez la vache laitière, j'ai pu constater un rôle prépondérant des phénomènes digestifs (et notamment du rumen) dans l'origine du fractionnement isotopique de l'azote ($\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$) chez le bovin en engraissement. En effet, l'enrichissement naturel en ^{15}N mesuré entre le contenu duodéal et iléal (phénomènes pré-absorptifs) représentait en moyenne 65% de celui mesuré au niveau des protéines animales analysées dans le plasma ou le muscle (Figure 9 ; **Article #12**).

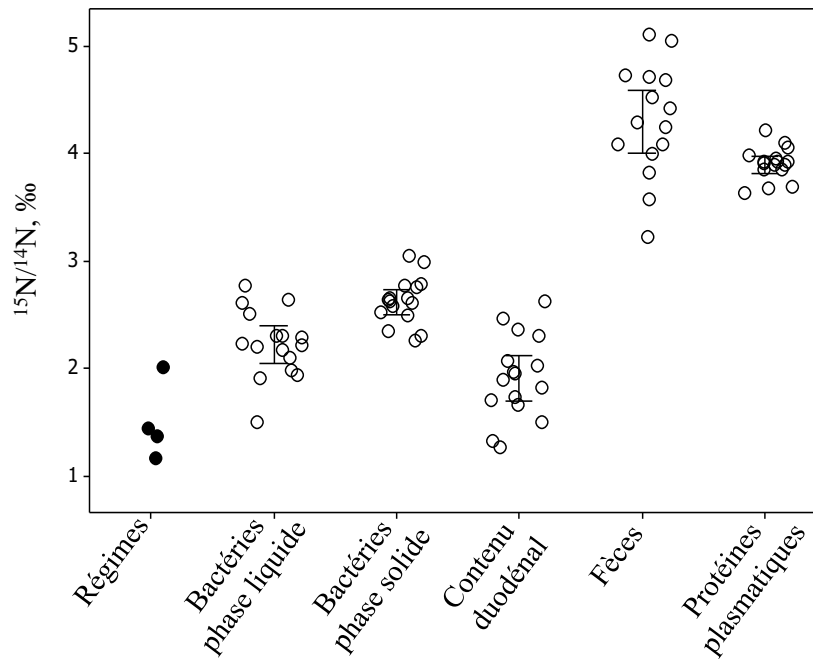


Figure 8. Abondance naturelle en ^{15}N des différents pools azotés du ruminant. Chaque pool a été testé sur 4 régimes différents (Cantalapiedra-Hajar et al., 2016a ; **Article #17**)

Le type de régime utilisé (50-60% vs 70-80% PDI/MAT) ainsi que le taux de passage attendu dans le rumen (ingestions de MS de 1,7% vs 3,0%PV) pour un jeune bovin ou une vache laitière respectivement, pouvaient expliquer la contradiction entre les résultats obtenus dans nos deux études (**Articles #17 vs #12**). Ces résultats suggèrent un lien entre l'efficacité d'utilisation de l'azote et $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ dicté par le métabolisme animal ou la digestion ruminale en fonction du type de régime utilisé : des régimes promouvant un gaspillage élevé de l'azote au niveau ruminal seront associés à une efficacité d'utilisation de l'azote plus faible et à un fractionnement isotopique de l'azote dont l'origine sera essentiellement ruminale. En outre, les résultats de cette étude nous ont permis pour la première fois de constater le phénomène de fractionnement isotopique de l'azote ingéré, révélé par la différence d'abondance naturelle en ^{15}N entre les produits issus de la synthèse protéique (protéines du muscle, foie, duodénum et plasma ; tous enrichis en ^{15}N) et ceux issus du catabolisme de l'azote (ammoniacque du rumen et azote urinaire, appauvris en ^{15}N).

Pour poursuivre, j'ai fait une demande de financement à notre unité (concours UMRH-Herbidée, 2014) pour explorer les abondances isotopiques de l'azote au niveau des acides aminés individuels de l'animal (et non pas des protéines totales). L'hypothèse que j'ai émise était que la différence d'abondance naturelle en ^{15}N entre certaines familles d'acides aminés pouvait servir à évaluer l'efficacité alimentaire chez le ruminant sans nécessairement connaître le régime alimentaire ingéré par les animaux. En effet, le biomarqueur $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ est bien corrélé à l'efficacité d'utilisation de l'azote par les animaux, mais il nécessite de connaître la composition isotopique du régime ingéré par l'animal et donc il s'avère inutile par exemple en conditions de pâturage ou lorsque le régime ingéré par les animaux n'est pas parfaitement connu ou disponible.

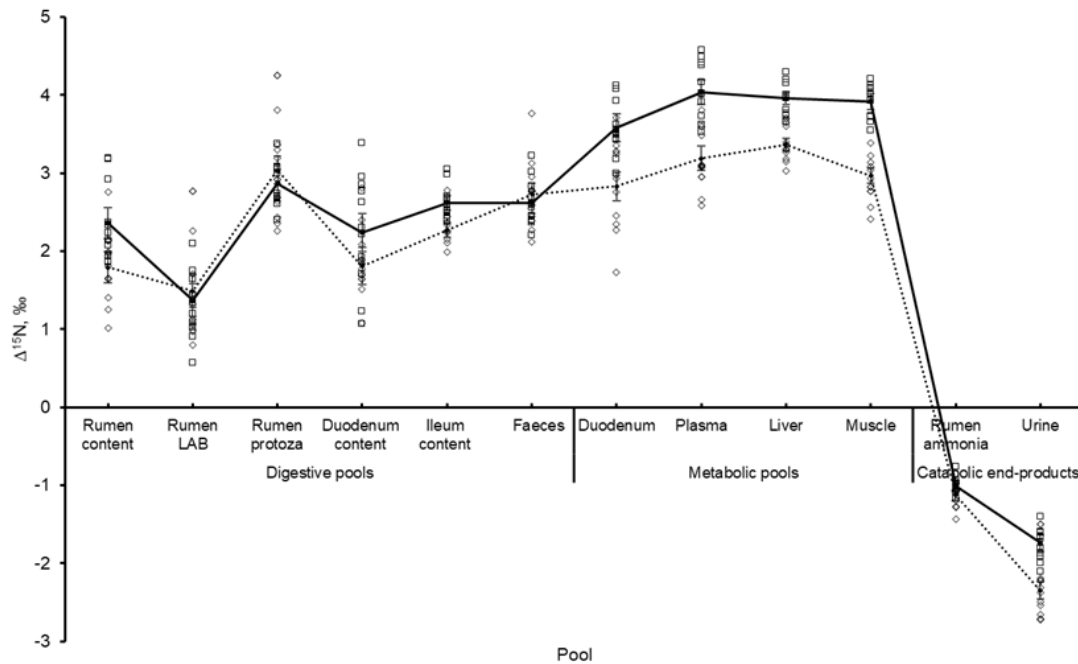


Figure 9. Fractionnement isotopique de l'azote dans différents pools d'azote chez le jeune bovin Charolais en engraissement alimenté avec de régimes riche en amidon (rhombe) ou riche en fibre (carrés). Les échantillons sont groupés en fonction de leur origine digestive, métabolique ou catabolite final d'excrétion (Nasrolahi et al., 2020 ; **Article #12**).

Principe : L'abondance naturelle en ^{15}N de certains acides aminés constituant des protéines de l'animal est très proche de celle du régime ingéré (acides aminés dits « source » ; Phe, Met, Cys), du fait d'un effet isotopique faible lors de la première étape de leur catabolisme (Chikaraishi et al., 2007). En effet, étant donnée l'absence de réaction de transamination lors de la première étape du catabolisme de ces acides aminés, aucune rupture d'une liaison chimique C-N n'a lieu (effectuée par des enzymes qui discriminent ^{14}N vs ^{15}N) avec pour conséquence un effet isotopique cinétique nul. Ainsi par exemple la première étape du catabolisme de la phénylalanine consiste en l'ajout d'un groupe hydroxyle lors de sa transformation en tyrosine. Par conséquent aucun effet isotopique n'a lieu pour l'azote lors du catabolisme de la Phe. En revanche, l'abondance naturelle en ^{15}N d'autres acides aminés présents dans les protéines de l'animal reflète l'intensité du catabolisme des acides aminés (acides aminés dits « trophiques » ; Glu, Ala, Leu, Ile, Val) du fait de son implication dans les transaminations (Braun et al., 2014), processus très discriminant vis à vis de l'isotope de l'azote du fait de l'existence d'une rupture de la liaison C-N (Macko et al., 1986) et dont l'intensité pourrait être liée négativement à l'efficacité d'utilisation de l'azote. Différentes études en écologie démontrent que la différence d'abondance naturelle en ^{15}N entre un acide aminé du premier groupe (source) et celle d'un acide aminé du deuxième groupe (trophique), tous les deux mesurés au niveau des protéines de l'animal, serait équivalente à la différence d'abondance naturelle en ^{15}N entre les protéines de l'animal et celle de son régime alimentaire ($\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$).

La demande ayant été retenue par notre unité (porteurs : G. Cantalapiedra-Hijar et S. Prache [IR] de l'UMRH), les analyses ont été faites en collaboration avec le laboratoire CEISAM de l'Université de Nantes (Richard Robins et Illa Téa), que j'ai contacté pour leurs compétences analytiques en GC-C-IRMS permettant de mesurer les abondances isotopiques dans des composés spécifiques. **Résultats :** Nous n'avons pas trouvé aucun acide aminé dont l'abondance naturelle en ^{15}N reflète celle du régime alimentaire chez le ruminant du fait probablement de la distorsion créée par l'activité microbienne du rumen. Cependant, la différence d'abondance naturelle en ^{15}N entre les acides aminés dits trophiques (qui subissent des transaminations) et celle des acides aminés dits sources (qui ne subissent pas ou peu des transaminations) est corrélée à $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ et à l'efficacité alimentaire des animaux (Figure 10). Ces résultats suggèrent qu'il serait possible d'estimer l'efficacité alimentaire et protéique d'un ruminant sans avoir besoin de connaître la nature et les quantités ingérées de son régime alimentaire. A l'heure actuelle ces approches n'ont jamais été testées pour évaluer la partition de l'azote dans l'organisme animal (quelle que soit l'espèce) et les résultats obtenus ont pu être rapidement valorisés par une publication dans une revue de classification exceptionnelle (**Article #16**). Ce projet m'a permis également de construire un réseau de collaborateurs autour de l'*isotopomique* comme outil d'évaluation du métabolisme animal. Les premiers résultats prometteurs de ce nouveau biomarqueur isotopique ($\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ et $\delta^{15}\text{N}$ des acides aminés transaminables) m'ont permis de mettre en place une série d'axes sur cette thématique de recherche détaillées ci-après.

Quelques années plus tard (2018-2019) j'ai voulu confirmer l'intérêt de cette approche originale : les signatures isotopiques des acides aminés individuels comme marqueurs métaboliques, pour prédire les variations individuelles de l'efficacité alimentaire des bovins à l'engrais (sur le critère ingéré résiduel ou RFI en anglais). **Résultats :** Cette étude a permis de confirmer le gain pour la prédiction de l'efficacité alimentaire chez le ruminant lorsque l'analyse isotopique n'est pas faite seulement sur la protéine totale mais sur les acides aminés individuels qui la constituent, ces derniers ayant la particularité biochimique de subir des transaminations réversibles (**Article #10**). Aussi, lorsque l'abondance naturelle en ^{15}N est mesurée sur des acides aminés transaminables (comme la valine) et constituants des protéines plasmatiques, les différences d'abondances isotopiques entre animaux extrêmes quant à leur ingéré résiduel étaient encore plus marquées que pour les analyses effectuées sur la protéine totale (Figure 11) et ce quel que soit le régime alimentaire utilisé (riche en ensilage de maïs vs herbe). Par contre, aucune différence n'était observée sur l'abondance naturelle en ^{15}N des acides aminés non-transaminables (comme la phénylalanine). Au-delà de leur intérêt comme biomarqueurs des variations individuelles de l'efficacité alimentaire, ces signatures isotopiques ont permis d'émettre l'hypothèse d'un taux de transamination des acides aminés diminué et d'une économie de l'azote chez les animaux les plus efficaces (hypothèses ultérieurement testées et détaillées dans l'Axe 2).

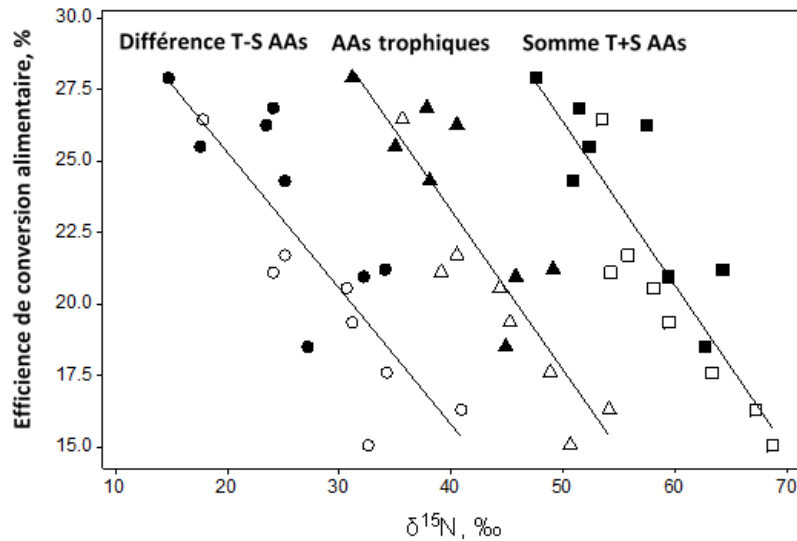


Figure 10. Relation entre l'efficacité de conversion alimentaire (gain de poids/matière sèche ingérée en pourcentage) et l'abondance naturelle en ^{15}N des acides aminés dits trophiques ou transaminables (Ala+Val+Ile+Leu+Ser+Glx), de la somme des acides aminés trophiques et sources (trophiques + Pro + Asx + Phe) et de la différence existant entre les deux familles (trophiques vs source) dans le muscle des agneaux alimentés avec de la luzerne déshydratée complétement avec des quantités basses (symboles blancs) ou élevées (symboles noirs) de concentré (Cantalapiedra-Hijar et al., 2016b ; **Article #16**).

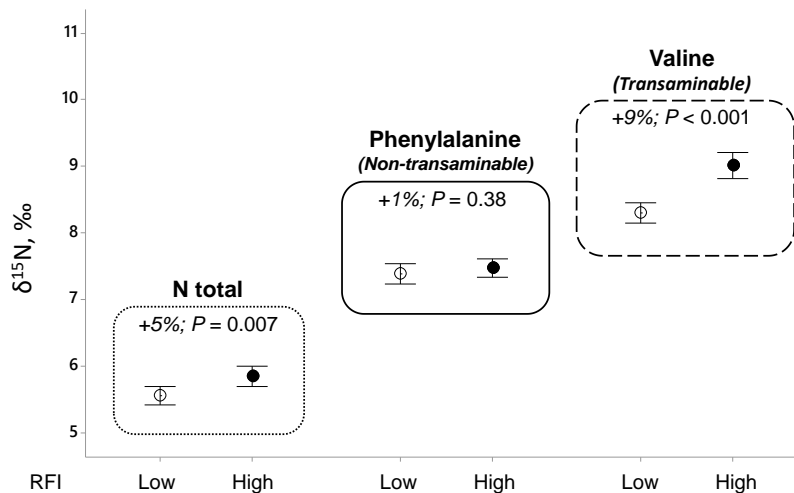


Figure 11. Abondance naturelle en ^{15}N dans la protéine plasmatique (total N) et dans deux acides aminés individuels constituant des protéines plasmatiques (phénylalanine et valine en tant que représentants des acides aminés non transaminables et transaminables, respectivement) chez des jeunes bovins à l'engrais extrêmes quant à leur ingéré résiduel (Neg : efficient ; Pos : inefficient). Les % de variation (change) sont affichés avec leur P valeur correspondantes (Cantalapiedra-Hijar et al., 2020 ; **Article #10**)

Compte tenu des i) résultats prometteurs autour des abondances isotopiques naturelles, ii) des projets acceptés sur lesquels j'ai proposé d'appliquer cette approche et iii) ma dépendance vis-à-vis de laboratoires extérieurs pour ces analyses, j'ai décidé de faire une demande de financement auprès de la CNOC pour s'équiper au niveau de notre centre d'un spectromètre de masse à rapport isotopique. J'ai donc initié et contribué au montage d'un dossier CNOC (avec D. Rémond de l'Unité de Nutrition

Humaine et E. Pujos de la Plateforme d'Exploration du Métabolisme) qui a permis d'acheter un appareil GC-C-IRMS au sein du centre, rattaché à la Plateforme d'Exploration du Métabolisme, et dont la responsabilité opérationnelle a été confiée à Céline Chantelauze, technicienne (TREx) sous ma responsabilité scientifique. Ce fort investissement m'a rapidement ouvert de nombreuses collaborations finalisées par plusieurs publications reportant des résultats isotopiques issus des analyses réalisées au sein de notre laboratoire.

6.1.1.3. Potentiel des abondances naturelles en ^{15}N pour refléter la variabilité individuelle de l'efficacité d'utilisation de l'azote et alimentaire chez le ruminant : méta-analyses

Bien qu'il existe plusieurs biomarqueurs capables de refléter les variations d'efficacité d'utilisation de l'azote induites par les régimes alimentaires (ex. l'urée sanguine ou dans le lait), aucun ne s'est révélé prometteur pour mettre en évidence la différence entre les individus, caractéristique requise d'un biomarqueur pour un phénotypage à grande échelle en appui à la sélection génétique ou à une alimentation de précision (lien avec mon projet HDR). Suite aux premiers résultats que j'ai obtenus et à ceux préalablement publiés par d'autres équipes internationales j'ai décidé de conduire une méta-analyse à partir de données individuelles pour évaluer le potentiel de $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ à signer les différences inter-individus de l'utilisation de l'azote alimentaire. Pour compléter nos propres données, j'ai contacté les référents internationaux sur ce sujet (Ecosse, Nouvelle Zélande et Portugal), construit une base des données en partenariat et conduit une analyse statistique avec l'appui d'un spécialiste en méta-analyse (D. Makowski ; INRAE-Unité Agronomie). **Résultats** : la méta-analyse réalisée à partir de 11 essais dans 4 pays différents a démontré une relation significative entre le $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ mesuré dans des protéines (lait, plasma) d'un individu et sa capacité à transformer l'azote ingéré en protéines animales (Figure 12 ; **Article #13**) avec une relation qui semble néanmoins être régime-dépendant.

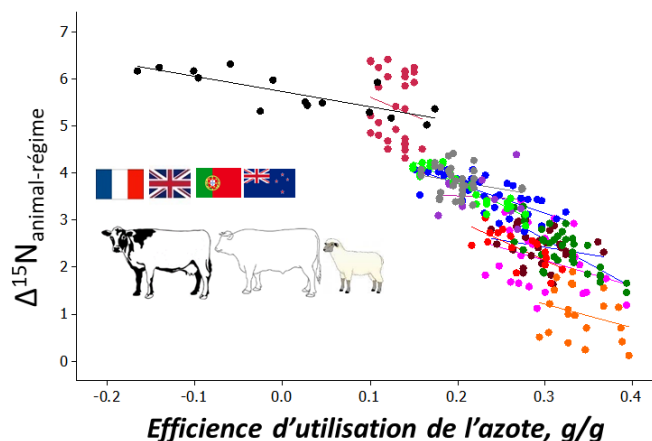


Figure 12. Relation entre l'abondance naturelle en ^{15}N des protéines animales (corrégée par celle du régime alimentaire ; $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$) et l'efficacité d'utilisation de l'azote (azote dans les produits animaux/azote ingéré) chez le ruminant (Cantalapiedra-Hijar et al., 2018a ; **Article #13**).

Cette découverte a représenté un changement important car elle permettait de proposer ce biomarqueur comme outil de phénotypage capable de discriminer des individus sur leur efficacité alimentaire.

L'analyse conjointe des caractéristiques alimentaires des rations utilisées dans l'ensemble des études (41 régimes expérimentaux) a permis également de confirmer nos résultats précédant concernant le rôle prépondérant des phénomènes métaboliques dans l'explication du lien entre le biomarqueur et l'efficacité d'utilisation de l'azote. Ayant prouvé le potentiel de ce biomarqueur à refléter les variations individuelles de l'efficacité d'utilisation de l'azote, j'ai appliqué la même approche statistique (base des données individuelles et méta-analyse) dans le cadre de deux projets d'envergure : il s'agissait de démontrer la capacité de ce biomarqueur isotopique à refléter également les variations individuelles de l'efficacité alimentaire chez le bovin en engraissement (programme nationale BEEFALIM 2020) et de confirmer sur une base de données plus vaste le potentiel prouvé de ce biomarqueur à refléter les variations individuelles dans l'utilisation de l'azote chez la vache laitière (projet EU H2020 Smartcow).

Justification : L'amélioration de l'efficacité alimentaire des animaux de rente (quantité d'aliment nécessaire pour obtenir une unité de produit animal) est au centre des préoccupations actuelles de l'élevage au niveau mondial, car elle constitue un moyen incontournable pour faire face à l'accroissement de la population mondiale, et donc à la demande en protéines animales, et pour limiter l'impact environnemental lié à l'élevage. Le levier nutritionnel permettant d'augmenter l'efficacité alimentaire d'un animal moyen a été largement exploré par les systèmes d'alimentation. En revanche, il existe une variabilité individuelle très importante autour de l'animal moyen, qu'il est important d'évaluer et de comprendre. Un mécanisme biologique expliquant les variations individuelles de l'efficacité alimentaire est celui en lien avec la partition de l'azote, définie comme le devenir de l'azote ingéré dans l'organisme animal et plus particulièrement le pourcentage destiné à la production animale (efficacité d'utilisation de l'azote) vs excrété vers l'environnement sous forme fécale ou urinaire. La partition de l'azote est ainsi un déterminant majeur de l'efficacité alimentaire et des rejets d'azote vers l'environnement car une utilisation efficace de l'azote ingéré vers la synthèse des protéines animales aura un impact positif sur l'efficacité alimentaire et réduira l'excrétion totale d'azote vers l'environnement. J'avais émis comme hypothèse qu'un biomarqueur capable de refléter les variations inter-individuelles de l'efficacité d'utilisation de l'azote, comme les abondances naturelles en ^{15}N , devrait aussi pouvoir refléter l'efficacité alimentaire.

Dans le cadre de la thèse de Pablo Guarnido Lopez (2018-2022) que j'ai co-encadrée avec Isabelle Ortigues-Marty (INRAE-UMRH) un lien à l'échelle « individu » entre le $\delta^{15}\text{N}$ du plasma et l'efficacité alimentaire a pu être démontré à partir d'un dispositif de 600 jeunes bovins Charolais phénotypés et conduits de façon similaire dans un réseau de fermes expérimentales des chambres d'agriculture en France (programme national BEEFALIM 2020 que j'ai coanimé). Les résultats de la thèse de Pablo Guarnido (**Article #9**) sur ce volet ont validé l'abondance naturelle en ^{15}N comme biomarqueur d'efficacité alimentaire permettant de phénotyper et former des groupes d'animaux dont l'efficacité alimentaire est contrastée (Figure 13). De plus, étant donné que les animaux mobilisés dans ce dispositif étaient des descendants des taureaux reproducteurs dont l'efficacité alimentaire était bien connue, nous avons pu calculer les paramètres génétiques liés à ce biomarqueur en collaboration avec Gilles Renand et Sébastien Taussat (INRAE-GABI). Aussi, nous avons prouvé pour la première fois que les signatures isotopiques de l'azote sont un caractère avec une héritabilité modérée chez le ruminant (h^2

= 0,28) et donc transmissible d'une génération à l'autre et cible potentiel des programmes de sélection génétique. Malheureusement, avec la taille de notre dispositif nous n'avons pas pu démontrer une corrélation génétique (uniquement phénotypique) entre le $\delta^{15}\text{N}$ du plasma et l'efficacité alimentaire. Les résultats obtenus dans la thèse de Pablo Guarnido sur la base d'un dispositif relativement homogène et conduit avec un protocole standardisé et commun ont été confirmés ultérieurement grâce à la base de données construite dans la cadre du projet EU Smartcow (2017-2022) et contenant 13 essais d'alimentation réalisés en Ecosse, Suisse et France dans des contextes très variés et avec 759 données individuelles de performance (dont l'efficacité alimentaire) et des valeurs de $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ pour chaque animal (**Article #2**). **Résultats** : Une corrélation négative et significative a été mise en évidence entre le $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ et l'efficacité alimentaire mesurée à l'échelle individuelle soit par l'indice FCE (Figure 14) soit par l'IR. Ces résultats convergent aussi avec ceux de la thèse Pablo Guarnido pour considérer les signatures isotopiques de l'azote comme outil permettant de créer des groupes d'animaux au sein d'une ferme en fonction de leur efficacité alimentaire (Figure 14 ; **Article #2**). **Les conclusions de ces deux projets mettent en avant le potentiel des abondances naturelles de l'azote pour la formation des groupes d'animaux avec une efficacité alimentaire contrastée et suggèrent un potentiel énorme pour le phénotypage massif des animaux sur ce caractère en appui des programmes de sélection génétique et d'alimentation de précision.**

Mon implication dans le WP6 du projet EU Smartcow (task leader 6.1) m'a permis de proposer cette même approche pour évaluer le potentiel des abondances naturelles en ^{15}N à prédire la variabilité individuelle de l'efficacité d'utilisation de l'azote (azote du lait/azote ingéré) chez la vache laitière. Le réseau du projet (plus de 8 partenaires étrangers) et le travail d'un post-doctorant que j'ai encadré (Martin Correa-Luna) a permis de constituer une grosse base de données individuelles (> 1000) comme support d'une méta-analyse. **Résultats** : Le biomarqueur $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ mesuré au niveau plasmatique ou dans le lait était capable de discriminer l'efficacité d'utilisation de l'azote des vaches laitières. Cette discrimination pouvait même différencier les individus appartenant au même groupe contemporain (vaches élevées au même endroit, moment et alimentées avec le même régime alimentaire) selon leur efficacité d'utilisation de l'azote (**Article #4**). Une limite néanmoins identifiée dans ce travail était l'impossibilité de ce biomarqueur à capter l'efficacité d'utilisation de l'azote chez les vaches en début de lactation (Figure 15).

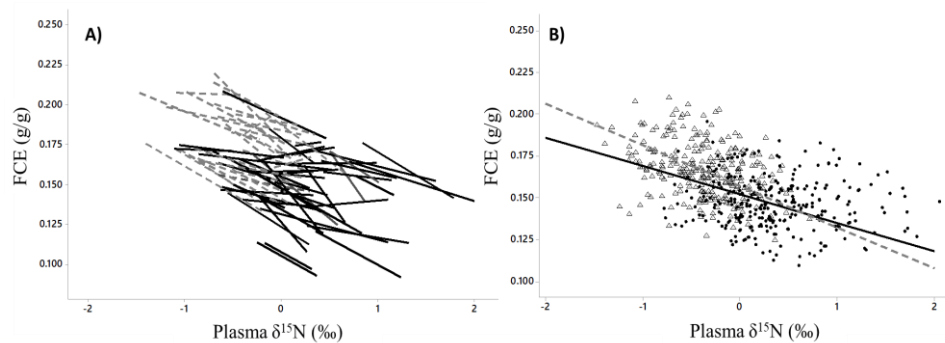


Figure 13. Relation entre l'efficacité de conversion alimentaire (FCE, en anglais) et l'abondance naturelle ^{15}N du plasma de jeunes bovins en engraissement alimentés avec deux régimes contrastés. Le panel A montre chacune des régressions à l'intérieur d'un groupe contemporain d'animaux alors que le panel B montre les régressions

globales intra-régime (régimes riches en amidon [triangles avec trait continu] ou cellulose [ronds avec trait discontinu]). Note : les valeurs isotopiques sont exprimées en unités δ et non pas Δ car les comparaisons sont faites pour des individus alimentés avec le même régime (Guarnido Lopez et al., 2021 ; **Article #9**).

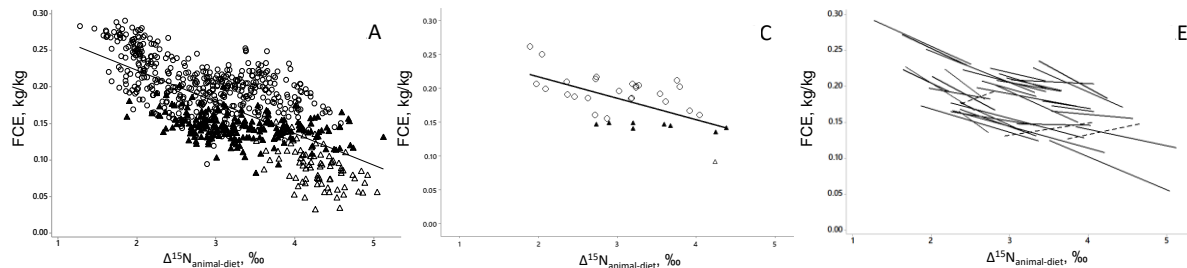


Figure 14. Relation entre l'efficacité de conversion alimentaire (FCE, en anglais) et la différence d'abondance naturelle en ^{15}N entre les protéines de l'animal (plasma) et son régime alimentaire ($\Delta^{15}\text{N}$). Le panel A montre la relation globale, le panel B la relation au niveau des moyennes par régime alimentaire et le panel C les régressions intra-régime (Cantalapiedra-Hijar et al., 2022 ; **Article #2**).

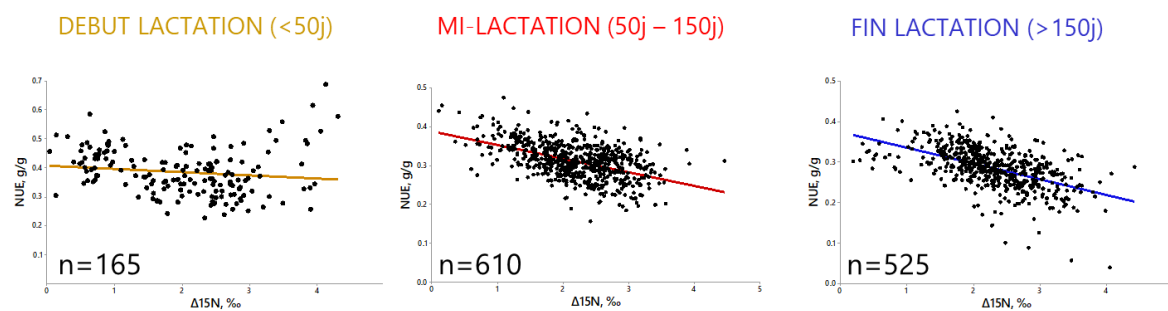


Figure 15. Relation entre l'efficacité d'utilisation de l'azote (NUE ; azote dans le lait/azote ingéré en anglais) et la discrimination isotopique de l'azote entre l'animal (plasma ou lait) et son régime alimentaire ($\Delta^{15}\text{N}$) chez la vache laitière en début, mi- et fin de lactation. Des relations significatives n'ont été mises en évidence qu'en fin et mi-lactation ($P < 0,05$) lorsqu'il n'y a pas une forte mobilisation des réserves corporelles (Martin-Correa et al., 2022 ; **Article #4**).

En effet, la forte mobilisation des réserves corporelles chez la vache laitière en début de lactation augmentait de façon naturelle l'abondance en ^{15}N des protéines de l'animal (Figure 16) en même temps que la quantité de protéines exportées dans le lait et donc l'efficacité. Ce phénomène de mobilisation contrebalançait la relation négative entre $\Delta^{15}\text{N}_{\text{animal-régime}}$ et l'efficacité d'utilisation de l'azote normalement observée en l'absence de mobilisation de réserves corporelles (Cantalapiedra-Hijar et al., 2018a).

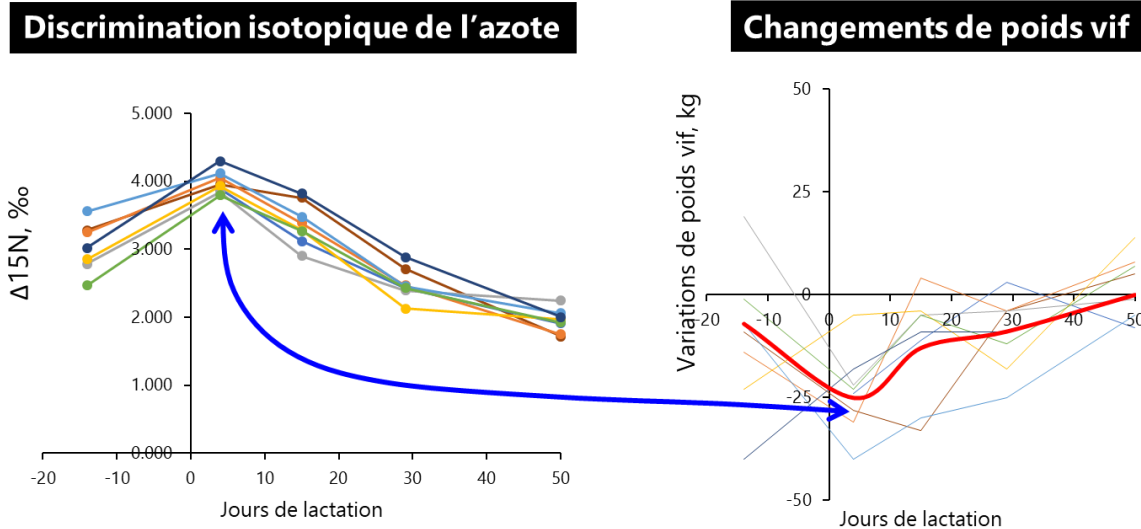


Figure 16. Evolution de la discrimination isotopique de l'azote ($\Delta^{15}\text{N}$) et des changements de poids vif au cours des premières semaines de lactation chez la vache laitière haute productrice. L'évolution au cours du temps des valeurs du $\Delta^{15}\text{N}$ pour les 7 vaches étudiées (chaque ligne représentant une vache) est en moyenne inverse à celle des changements de poids vif. Les vaches qui ont perdu plus de poids à J4 étaient celles qui avaient les valeurs de $\Delta^{15}\text{N}$ les plus élevées ($r = 0,88$; $P < 0,05$) (Martin Correa et al. ; 2021 ; **Communication #1**).

Aujourd'hui cette thématique autour des abondances isotopiques naturelles évolue dans mon programme de recherche vers la mise en place des analyses au niveau des acides aminés dans notre centre de recherche (présenté dans le projet HDR ; section 7.3.2) pour ainsi bénéficier du gain prouvé pour la prédiction d'efficacité alimentaire lorsqu'on passe d'une analyse sur l'azote total à une détermination au niveau des composés spécifiques tels que les acides aminés. De plus, en collaboration avec d'autres chercheurs (Christelle Loncke [INRAE-Mosar] et Isabelle Morel et Sylvain Lerch [Agroscope]) je commence à explorer le potentiel des signatures des isotopes du carbone pour évaluer la mobilisation des réserves lipidiques et l'efficacité alimentaire chez la vache laitière en début de lactation ou chez le jeune bovin en période de restriction, respectivement. Les résultats préliminaires sur ce volet ne seront pas présentés ici, mais ils montrent que les abondances ^{13}C pourraient signer bien la mobilisation lipidique chez les ruminants (abstracts : Loncke et al., 2021 ; Lerch et al., 2023).

6.1.2. DEUXIEME TÂCHE : Exploration des approches en métabolomique pour la recherche de biomarqueurs d'efficacité alimentaire

J'ai souhaité, en complément de l'isotopomique, m'investir progressivement sur des approches en métabolomique afin d'identifier des biomarqueurs du métabolisme azoté et de l'efficacité alimentaire chez le ruminant. Le métabolome est l'ensemble des métabolites présents dans un échantillon biologique et peut être exploré par des approches ouvertes (non-ciblées) ou dirigées (ciblées) sur des composés ou familles spécifiques. Etant donné que notre centre de recherche avait à disposition une plateforme d'exploration du métabolisme offrant ces approches et qu'un collègue de mon équipe (H. Boudra ; IE) disposait des compétences pour l'analyse et l'interprétation du métabolome chez le

ruminant, j'ai inclus cette approche dans trois projets visant la recherche de biomarqueurs d'efficacité alimentaire chez le ruminant (projets Effitool, Effitool+ et EffiMet). Pour le premier projet, H. Boudra a pris en charge l'analyse des données et j'ai participé à leur interprétation au sein d'une étude vaste sur des biomarqueurs de l'efficacité alimentaire chez le jeune bovin en engraissement (Meale et al., 2017 ; **Article #15**). Ensuite j'ai eu la responsabilité complète des analyses métabolomiques des deux autres projets (Jorge-Smeding et al., 2021, 2022 ; **Articles #5 et #1**). Suite aux résultats obtenus, j'ai choisi de passer d'une approche ouverte, explorée chez la génisse en croissance, à une approche ciblée sur des familles métaboliques spécifiques dans deux autres études chez le jeune bovin en engraissement.

6.1.2.1. Identification des biomarqueurs d'efficacité alimentaire chez le jeune bovin en engraissement : combinaison des approches ouvertes et ciblées (projet EffiTool : 2014-2015)

Sur une population de 54 jeunes bovins alimentés avec une ration riche en ensilage d'herbe et phénotypés pour leur efficacité alimentaire, j'ai proposé d'analyser les plasmas issus des 16 animaux, les plus et les moins efficaces selon l'ingéré résiduel ($n = 32$), pour la recherche de biomarqueurs. Une approche métabolomique à la fois non ciblée (CPG-SM et CPL-SM), et ciblée (IE-SM) sur certaines familles de métabolites protéiques et lipidiques a été proposée. **Résultats** : Alors que l'approche non ciblée n'a trouvé aucun métabolite discriminant des deux groupes d'animaux extrêmes quant à leur IR, l'approche ciblée a réussi à identifier quelques métabolites montrant une tendance à différer (Gly et son intermédiaire métabolique la sarcosine, différentes sphingomyélines et la phosphatidylcholine PC aa C34:2) entre les deux groupes d'animaux (**Article #15**).

6.1.2.2. Identification des biomarqueurs d'efficacité alimentaire chez la génisse en engraissement : approche ouverte en métabolomique (projet Effitool+ : 2017-2020)

Sur une population de 142 génisses alimentées avec une ration riche en ensilage d'herbe et phénotypés pour leur efficacité alimentaire, nous avons sélectionné en collaboration avec INRAE-GABI (Gilles Renand et Sébastien Taussat) les 24 animaux les plus et les moins efficaces selon l'ingéré résiduel ($n = 48$) pour la recherche de biomarqueurs plasmatiques d'efficacité alimentaire. Une approche métabolomique non ciblée, sans a priori, et réalisée par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse a été priorisée. **Résultats** : Une liste de 8 ions étaient discriminants des deux groupes de génisses extrêmes selon l'IR. Les métabolites supposés correspondre à ces ions ont été confirmés avec des standards purs (annotation classe I). Parmi les 8 composés identifiés et discriminants du phénotype IR, trois correspondaient à des métabolites de la famille des acides aminés ramifiés (AAR ; leucine, isoleucine et valine) et deux autres à l'ornithine, un composé spécifique du cycle de l'urée et relié donc à l'excrétion azoté et l'efficacité d'utilisation de l'azote alimentaire (**Article #1** ; Tableau 1). L'analyse de voies métaboliques réalisée à partir de cet ensemble de composés plasmatiques annotés a mis en évidence une relation significative entre le métabolisme des AAR et le classement des génisses selon l'IR. Bien que le mécanisme sous-jacent ne soit pas complètement connu, les résultats de cette étude ont montré que la concentration plasmatique des AAR plus élevée chez les animaux moins efficaces pourrait être biologiquement liée à des augmentations de la

synthèse lipidique et du dépôt de gras observées chez ces mêmes animaux (**Article #1**). Ces résultats ont été confirmés dans une étude réalisée ensuite chez le jeune bovin en engraissement et décrite ci-dessous (Jorge-Smeding et al., 2021).

Tableau 1. Métabolites identifiés et confirmés par standards qui ont significativement différencié entre les deux groupes de génisses extrêmes selon l'ingéré résiduel.

Ion	Métabolite ¹	m/z ¹	TR (min) ²	P-value
M112.05052T1.21	Cytidine	112.0505	1.21	0.01
M132.10185T2.54	Leucine	132.1018	2.54	0.01
M86.09637T2.55	Leucine	86.0963	2.55	0.01
M147.1128T0.78	Lysine	147.1128	0.78	0.02
M141.06598T1.09	Methylimidazolacetic acid	141.0660	1.09	0.02
M115.08654T0.78	Ornithine	115.0865	0.78	0.03
M133.0972T0.78	Ornithine	133.0972	0.78	0.01
M72.08057T1.21	Valine	72.0806	1.21	0.03

¹Ration masse charge

²Temps de rétention

6.1.2.3. Identification des biomarqueurs d'efficacité alimentaire chez le jeune bovin en engraissement : approche ciblée en métabolomique (projet Effitool+ : 2017-2020)

Sur une population de 364 jeunes bovins alimentés à parts égales avec des rations riches en ensilage d'herbe ou ensilage de maïs et phénotypés pour leur efficacité alimentaire, j'ai proposé de choisir au sein de chaque régime les 12 animaux les plus et les moins efficaces selon l'ingéré résiduel (n = 48) pour la recherche de biomarqueurs plasmatiques de l'IR. Une approche métabolomique ciblée sur des familles métaboliques impliquées dans le métabolisme protéique et lipidique et analysées par chromatographie liquide couplée à deux spectromètres de masse (CPL-SM-SM) et AIFC-SM-SM (AIFC ; analyse par injection en flux continu) a été priorisée. **Résultats** : Il existe des biomarqueurs de l'ingéré résiduel communs aux deux régimes alimentaires utilisés et qui traduisent notamment des différences sur la composition corporelle, le métabolisme musculaire et l'efficacité d'utilisation de l'azote (**Article #5**). En revanche, cette étude a été la première à suggérer des mécanismes métaboliques à l'origine des différences d'IR qui sont régime-dépendants (Figure 17). Aussi, les concentrations plasmatiques de certains triglycérides et phosphatidylcholines n'ont augmenté chez les animaux efficaces que lorsqu'ils étaient alimentés avec des régimes riches en ensilage d'herbe. En revanche, les concentrations plasmatiques des AAR tout comme l'insulinémie et l'adiposité des animaux étaient diminuées chez les individus efficaces uniquement lorsqu'ils étaient alimentés avec des régimes riches en amidon. Les analyses métabolomiques de cette étude ont permis de formuler pour la première fois l'hypothèse qu'il existe des déterminants biologiques de l'efficacité alimentaire qui sont régime-dépendants et ceci expliquerait pourquoi le classement IR des animaux change d'un régime alimentaire à un autre (Lahart et al., 2020).

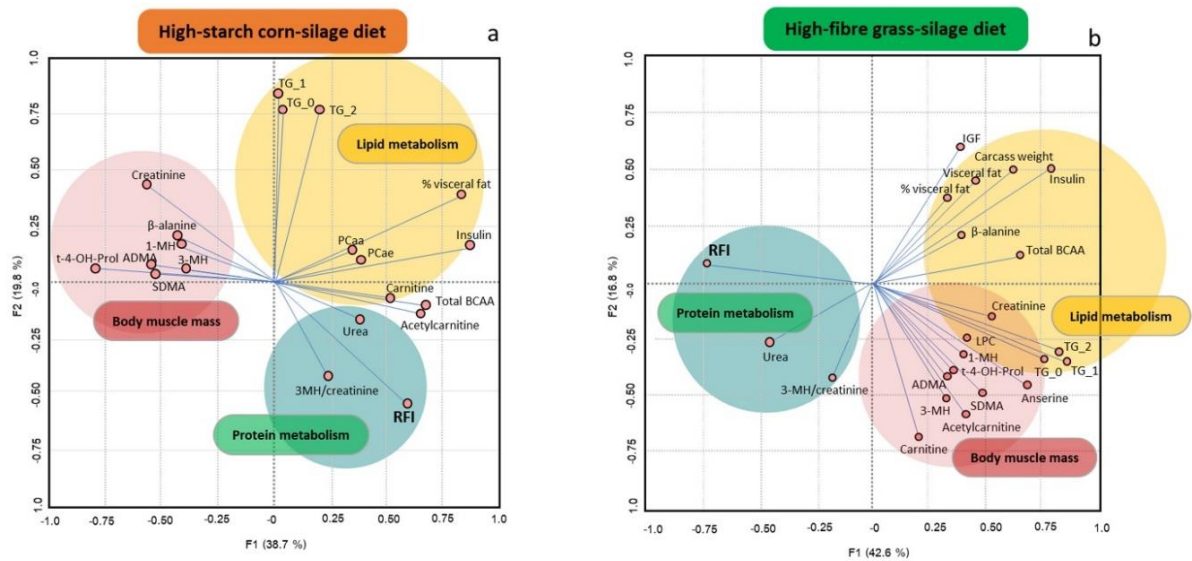


Figure 17. Analyse de composantes principales réalisée à partir des métabolites et variables les plus discriminants du phénotype ingéré résiduel (RFI en anglais) chez des jeunes bovins en engraissement alimentés avec des régimes riches en ensilage de maïs (high-starch corn-silage diet) ou en herbe (high-fibre grass-silage diet). Bien que les variables en lien avec le métabolisme protéique et masse musculaire se positionnent de façon relativement semblable dans les deux régimes, celles reliées au métabolisme lipidique diffèrent (Jorge-Smeding et al., 2021 ; **Article #5**).

Compte tenu des résultats prometteurs de cette étude j'ai voulu privilégier cette approche basée sur la métabolomique ciblée pour d'autres projets sur l'efficacité alimentaire des ruminants en croissance que j'ai monté par la suite. En outre, le travail réalisé avec l'étudiant de master associé au projet et les collaborations avec S. Polakof (INRAE-UNH) m'ont permis de m'initier à l'analyse bio-informatique des données métabolomiques (notamment avec les logiciels Metaboanalyst et Cytoscape) pour construire des réseaux métaboliques régulés par les phénotypes étudiés.

6.2. DEUXIME AXE : Comprendre les facteurs de variations de l'efficience alimentaire et d'utilisation de l'azote chez le ruminant

Collaborations	
INRAE :	
- Isabelle Ortigues-Marty, Pierre Noziere, Cécile Martin, Jacques Agabriel, Milka Popova, Diego Morgavi (UMRH)	
- Daniel Sauvent (AgroParisTech)	
- Mickael Bernard et Bernard Sepchat (Herbipôle)	
- Sergio Polakof (UNH)	
Evan Titgemeyer (Kansas University)	
Alejandro Relling (Ohio State University), Graham Plastow, Mohammed Abo-Ismaïl et Leluo Guan (University of Alberta), Gordon Carstens (Texas A&M University), Mark McGee et David Kenny (Teagasc, Ireland), Roger Hegarty (University of New England)	
Valorisations	
<i>Articles scientifiques</i>	
1.	Bes A., P. Nozière, G. Renand, Y. Rochette, P. Guarnido-Lopez, G. Cantalapiedra-Hijar , C. Martin. 2022. Individual methane emissions (and other gas flows) are repeatable and their relationships with feed efficiency are similar across two contrasting diets in growing bulls. Animal 16, 100583.
2.	Guarnido-Lopez P., I. Ortigues-Marty, L. Salis, C. Chantelauze, A. Bes, P. Noziere, G. Cantalapiedra-Hijar . 2022. Protein metabolism, body composition and oxygen consumption in young bulls divergent in residual feed intake offered two contrasting forage-based diets. Animal 16: 100558.
3.	Jorge-Smeding E., M. Bonnet, G. Renand, S. Taussat, B. Graulet, I. Ortigues-Marty, G. Cantalapiedra-Hijar . 2021. Common and diet-specific metabolic pathways underlying residual feed intake in fattening Charolais yearling bulls. Scientific Reports 11, 24346.
4.	Cantalapiedra-Hijar G. , P. Faverdin, N. Friggens, P. Martin. 2021. In French. Efficience Alimentaire : comment mieux la comprendre et en faire un élément de durabilité de l'élevage. INRAE Productions Animales , 33(4), 235-248.
5.	Taussat S., M. Boussaha, Y. Ramayo-Caldas, P. Martin, E. Venot, G. Cantalapiedra-Hijar , C. Hozé, S. Fritz and G. Renand. 2020. Gene networks of three feed efficiency criteria revealed shared and specific biological processes. Genetic Selection Evolution 52: 67
6.	Cantalapiedra-Hijar G. , I. Ortigues-Marty, B. Sepchat, E. Titgemeyer, L. Bahloul. Methionine balanced diets improve cattle performance in fattening young bulls fed high-forage diets through changes in nitrogen metabolism. 2020. British Journal of Nutrition 124(3), 1-38.
7.	Bernard M., L. Cheng, C. Chantelauze, Y. Song, A. Jeanleboeuf, L. Sagot, G. Cantalapiedra-Hijar . 2020. Nitrogen partitioning and isotopic discrimination are affected by age and dietary protein content in growing lambs. Animal 14: 942-951.
8.	Mendowski S., P. Chapoutot, G. Chesneau, A. Ferlay, F. Enjalbert, G. Cantalapiedra-Hijar , A. Germain, P. Nozière. 2020. Effects of pretreatment with reducing sugars or an enzymatic cocktail before extrusion of faba bean on nitrogen metabolism and performance of dairy cows. Journal of Dairy Science 103: 396-409.
9.	Herremans S., V. Decruyenaere, G. Cantalapiedra-Hijar , Y. Beckers, E. Froidmont. 2020. Effects of hydrolysable tannin-treated grass silage on milk yield and composition, nitrogen partitioning and nitrogen isotopic discrimination in lactating dairy cows. Animal 14(4): 771-779.
10.	De La Torre A., D. Andueza, G. Renand, R. Beaumont, G. Cantalapiedra-Hijar , P. Nozière. 2019. Digestibility contributes to between-animal variation in feed efficiency in beef cows. Animal 13:2821-2829.
11.	Mendowski S., P. Chapoutot, G. Chesneau, A. Ferlay, F. Enjalbert, G. Cantalapiedra-Hijar , A. Germain, P. Nozière. 2019. Effects of replacing soybean meal with raw or extruded blends containing faba bean or lupin seeds on nitrogen metabolism and performance of dairy cows. Journal of Dairy Science 102:5130-5147.
12.	Cantalapiedra-Hijar G. , M. Abo-Ismaïl, G. C. Carstens, L. L. Guan, R. Hegarty, D. Kenny, M. McGee, G. Plastow, A. Relling, I. Ortigues-Marty. 2018. Review: Biological determinants of between-animal variation in feed efficiency in growing beef cattle. Animal 12: s321-s335.
13.	Meale S. J., D. Morgavi, I. Cassar-Malek, D. Andueza, I. Ortigues-Marty, R. Robins, A.M. Schiphorst, C. Migné, M. Pétéra, S. Laverroux, G. Benoit, H. Boudra, G. Cantalapiedra-Hijar . 2017. Exploration of biological biomarker of feed efficiency in young bulls. Journal of Agricultural and Food Chemistry 65:9817-9827
<i>Communications orales dans des congrès internationaux</i>	
1.	Guarnido Lopez P., I. Ortigues Marty, J. David, A. Delavaud, M. Bonnet, S. Polakof, G. Cantalapiedra-Hijar . 2022. Hepatic amino acid catabolism and muscle protein degradation decrease in efficient young bulls. 7. EAAP International Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition (ISEP 2022), Sep 2022, Granada, Spain
2.	Guarnido P., I. Ortigues-Mary, P. Faure, C. Chantelauze, G. Cantalapiedra-Hijar . 2021. Efficient RFI Bulls presented lower fractional synthesis rate of plasma proteins when fed corn but not grass diets. Oral presentation in: 2021 ASAS-CSAS-SSASAS Annual meeting and trade show. July 14-17, Lousville, USA.
3.	Guarnido P., I. Ortigues-Mary, G. Cantalapiedra-Hijar . 2021. Nitrogen use efficiency is proportionally more improved when young bulls are ranked on residual body gain rather than on residual feed intake. Oral presentation in: 2021 ASAS-CSAS-SSASAS Annual meeting and trade show. July 14-17, Lousville, USA.
4.	Jorge-Smeding E., G. Renand, D. Centeno, M. Petera, S. Durand, S. Polakof, G. Cantalapiedra-Hijar . 2019. Metabolomics reveals changes in urea cycle associated to residual feed intake in growing heifers. Oral presentation in: 6th EAAP International Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition. 9-12th September. Belo Horizonte, Brazil.
5.	Cantalapiedra-Hijar G. , L. Bahloul, C. Chantelauze, V. Largeau, N. Khodorova, H. Fouillet, I. Ortigues-Marty. 2018. Improved cattle growth by methionine-balanced diets does not result from lower protein degradation. In: 69th Annual Meeting of the European Federation of Animal Science. Dubrovnik, HR. 27.08.2018-31.08.2018
6.	De La Torre Capitan A., D. Andueza, R. Beaumont, G. Renand, S. Rudel, G. Cantalapiedra-Hijar , P. Nozière. Differences in digestibility between cows contribute to explain differences in feed efficiency. 67. Annual Meeting of the European Association for Animal Production (EAAP), Aug 2016, Belfast, United Kingdom.

7.	Sauvant D., J.B. Daniel, G. Cantalapiedra-Hijar , P. Nozière. <i>Meta-analysis of the efficiency of metabolisable protein utilization in dairy cows and goats</i> . 5. EAAP Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition, Sep 2016, Cracovie, Poland.
8.	Lemosquet S., C. Panzuti, L. Bahloul, G. Cantalapiedra-Hijar , P. Chapoutot, P. Nozière, D. Sauvant, J. Guinard-Flament. <i>Improving the prediction of amino acid digestible in the intestine through meta-analysis</i> . 67. Annual Meeting of the European Association for Animal Production (EAAP), Aug 2016, Belfast, United Kingdom.
9.	Sauvant, D., G. Cantalapiedra-Hijar , P. Nozière. 2015. <i>Updating protein requirements and responses of metabolizable protein efficiency in dairy cows and goats</i> . In: Joint Annual Meeting of ADSA/ASAS (p. 617). Presented at Joint Annual Meeting of ADSA/ASAS, Orlando, USA. 12.07.2015-16.07.2016.
10.	Sauvant, D., G. Cantalapiedra-Hijar , P. Nozière. 2014. <i>Actualisation des besoins protéiques des ruminants et application à la détermination des réponses des femelles laitières aux apports de protéines digestibles dans l'intestin (PDI)</i> . In: 21èmes Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants (p. 131-134). Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants, Paris, FRA. 03.12.2014-04.12.2014.
Chapitres d'ouvrage	
1a.	Sauvant, D., Cantalapiedra-Hijar, G. , Lemosquet, S., Nozière, P., Berthelot V., Faverdin, P. 2018. <i>Protein and amino acid expenditure, efficiency and requirements</i> . In: INRA Feeding System for Ruminants. Wageningen Academic Publisher, Wageningen, The Netherlands, pp 119-133.
1b.	Sauvant D., Cantalapiedra-Hijar G. , Lemosquet S., Nozière P., Berthelot V., Faverdin P. (2018). <i>Dépenses, efficacité métabolique et besoins en protéines et en acides aminés</i> , Inra, 2018. <i>Alimentation des ruminants : Apports nutritionnels - Besoins et réponses des animaux - Rationnement - Tables des valeurs des aliments</i> , Versailles (France), Editions Quae (4ème ed.):728 p.
2a.	Agabriel, A., Berthelot V., Cantalapiedra-Hijar, G. , Sauvant, D. 2018. <i>Growth response to dietary changes in growing-finishing animals</i> . In: INRA Feeding System for Ruminants. Wageningen Academic Publisher, Wageningen, The Netherlands, pp 177-184.
2b.	Agabriel J., Berthelot V., Cantalapiedra-Hijar G. , Sauvant D. (2018). <i>Réponse de la croissance aux variations d'apports alimentaires en phase d'élevage ou en finition</i> , Inra, 2018. <i>Alimentation des ruminants : Apports nutritionnels - Besoins et réponses des animaux - Rationnement - Tables des valeurs des aliments</i> , Versailles (France), Editions Quae(4ème ed.):728 p.
3a.	Agabriel, A., Sepchat, B., Cantalapiedra-Hijar, G. , Ortiques Marty, I. 2018. <i>Practices for rationing: Growing and finishing cattle</i> . In: INRA Feeding System for Ruminants. Wageningen Academic Publisher, Wageningen, The Netherlands, pp 289-317.
3b.	Agabriel J., Sepchat B., Cantalapiedra-Hijar G. , Ortiques Marty I. (2018). <i>Bovins en croissance et à l'engrais</i> , Inra, 2018. <i>Alimentation des ruminants : Apports nutritionnels - Besoins et réponses des animaux - Rationnement - Tables des valeurs des aliments</i> , Versailles (France), Editions Quae(4ème ed.):728 p.
Encadrement	
✓	Pablo Guarnido-Lopez (Doctorant; 2019-2022), co-encadrant 2 articles scientifiques co-signés sur cette thématique
✓	Ezequiel Jorge-Smeding (Master; 2018), seul encadrant 1 article scientifique co-signé sur cette thématique
Projets	
→	EffiScience (2018-2021, APISGENE ; responsable : G. Cantalapiedra-Hijar) : Evaluation du turnover protéique comme déterminant des variations individuelles d'efficacité alimentaire chez le bovin en croissance
→	EffiPlus (2017-2020, APISGENE ; responsable : G. Cantalapiedra-Hijar) : Biomarqueurs et déterminants biologiques de l'efficacité alimentaire chez le bovin
→	EffiMet (2016-2018, ADISSEO ; responsable : G. Cantalapiedra-Hijar) : Etude de l'impact de la supplémentation en méthionine dans des rations d'engraissement riches en ensilage d'herbe sur l'efficacité alimentaire et performances des jeunes bovins à l'engrais
→	Autoprotagno (2016-2017 ; Financement Régional ; responsable : L. Sagot) : Effet de la teneur protéique dans les régimes des agneaux d'engraissement sur la digestibilité, bilan d'azote et performances animales
→	Systali (2010-2018 ; Financement INRAE-PHASE ; responsable : P. Nozière) : Rénovation des systèmes d'unités d'alimentation pour les ruminants

Motivation : Ma modeste participation à la mise à jour du système de recommandations alimentaires des ruminants (Projet Systali ; 2010-2018 ; responsable P. Nozière) a été une étape très importante dans mon parcours de chercheur car j'ai pu acquérir des nouvelles connaissances sur les facteurs animaux et alimentaires à l'origine des variations d'efficacité d'utilisation de l'azote chez le ruminant en général, et le bovin en engraissement en particulier. Cela m'a permis en outre d'identifier quelques lacunes de connaissances concernant les recommandations alimentaires chez le bovin à l'engrais que j'ai pu explorer par la suite lors de mon début de carrière : l'effet de l'âge de l'animal (plus spécifiquement de son poids vif) sur l'utilisation métabolique de la protéine alimentaire et la confirmation chez le bovin en engraissement du principe d'acide aminé limitant des performances. En parallèle, grâce à ma participation au programme national et multipartenaire BEEFALIM 2020 autour de l'amélioration génétique de l'efficacité alimentaire chez le bovin allaitant, j'ai pu aussi identifier un point d'amélioration

possible du système de recommandations alimentaires: **l'intégration de la variabilité individuelle ou génétique de l'efficacité alimentaire dans les équations permettant de calculer la réponse animale aux variations d'apports alimentaires (thématique de mon projet HDR présentée ultérieurement ; Section 7.3.1).**

6.2.1. Mise à jour des recommandations des apports azotés chez le jeune bovin en croissance dans le système INRA

Dans le cadre du projet transversal Systali qui avait pour objectif de réviser les recommandations alimentaires chez le ruminant (Responsable : P. Nozière ; 2010-2018), j'ai participé à redéfinir les besoins et les apports recommandés en protéines pour les jeunes bovins en engraissement, ainsi que la réponse animale aux variations d'apports alimentaires, et finalement au rationnement des animaux à l'engrais. Les besoins protéiques des jeunes bovins des principales races françaises (Charolais, Limousin, Blonde d'Aquitaine), à fort potentiel de croissance et précocité tardive, sont très élevés (Geay, 1984). Les apports protéiques pour ces types d'animaux doivent être donc précis au risque de limiter les performances animales ou au contraire d'entraîner une pollution azotée et un gaspillage alimentaire importants. Ma principale contribution a consisté à modéliser la perte théorique d'efficacité d'utilisation métabolique des acides aminés absorbés en fonction du poids (âge) des animaux (**Chapitres d'ouvrage 2a, 2b, 3a et 3b**) et à identifier avec le groupe de travail les principaux postes de pertes azotées liées aux fonctions non-productives ainsi que les besoins associés (**Chapitre 1a et 1b**). Une perte d'efficacité d'utilisation des acides aminés absorbés a été mise en évidence lorsque le poids (âge) des animaux augmentait (Figure 18) mais elle était beaucoup moins marquée que celle préalablement proposée dans le système de rationnement précédent (INRA, 2007).

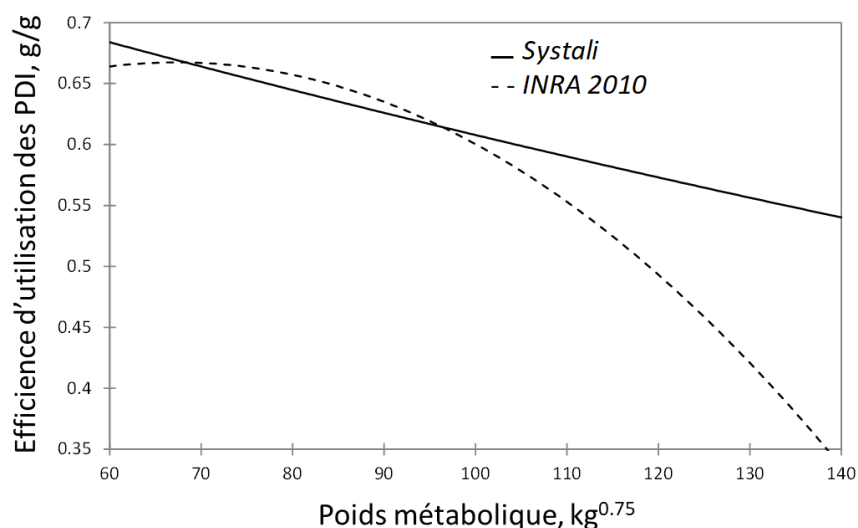


Figure 18. Evolution de l'efficacité d'utilisation de la protéine digestible dans l'intestin (PDI) en fonction du poids métabolique des jeunes bovins en engraissement avec le système 2010 et la mise au jour en 2018 (INRA, 2018).

La perte d'efficacité protéique avec l'âge est un phénomène commun à d'autres espèces animales, mais j'ai pu identifier en plus un facteur spécifique au ruminant en croissance et responsable en partie de cette efficacité décroissante avec le temps : les besoins en azote des microorganismes du rumen pour dégrader et fermenter les aliments deviennent à un moment donné supérieurs aux besoins protéiques réels de l'hôte pour la synthèse des protéines corporelles, cet excès d'acides aminés absorbés étant finalement catabolisés par le foie. Les informations disponibles dans la base de données utilisée pour revisiter les recommandations alimentaires chez le bovin en croissance (base de données Beefbox) n'ont malheureusement pas permis de proposer une équation robuste et semblable à celle utilisée chez la vache laitière pour modéliser la chute d'efficacité protéique lorsque la teneur azotée du régime alimentaire augmentait.

Suite aux réflexions issues de ce groupe de travail, j'ai voulu confirmer par la suite deux hypothèses avec des approches expérimentales in vivo chez le ruminant en croissance-engraissement : **Hypothèse #1)** Une chute d'efficacité d'utilisation de l'azote avec l'âge de l'animal et la teneur protéique du régime alimentaire (confirmation empirique du modèle de la figure 18), et **Hypothèse #2)** le concept d'un acide aminé limitant de la performance, développé chez le porc (Van Milgen et al., 2008) et la vache laitière (Haque et al., 2012), est aussi valable chez le ruminant en croissance.

6.2.1.1. Effet de l'âge et teneur protéique du régime sur l'efficacité d'utilisation de l'azote chez l'agneau en croissance

Pour tester l'hypothèse d'une efficacité protéique qui diminue avec l'âge du ruminant en croissance et la teneur protéique du régime alimentaire, j'ai voulu m'associer à un projet en cours de montage et visant à évaluer l'effet de la teneur protéique de la ration sur les performances d'agneaux en croissance (projet FranceAgriMer « Autoprotagno » ; Laurence Sagot, 2016-2017). J'ai donc proposé de mesurer la rétention protéique des agneaux en croissance, alimentés avec des teneurs protéiques variables, par la méthode du bilan d'azote à deux moments différents de la vie de l'animal (début et fin d'engraissement). Cela permettait d'évaluer l'évolution de l'efficacité d'utilisation de l'azote (azote retenu/azote ingéré) avec l'âge du ruminant et la teneur protéique du régime alimentaire. **Les résultats ont montré que l'âge de l'animal est un facteur aussi important que la teneur protéique des régimes sur l'efficacité de l'animal à retenir l'azote alimentaire (Article #7)**. En effet, pour la première fois chez le ruminant en croissance un même animal a été contrôlé en stalle de digestibilité à deux âges différents et avec le même régime alimentaire, j'ai pu confirmer expérimentalement la plus faible efficacité d'utilisation de l'azote lorsque les animaux arrivaient à un état plus mature (Figure 19). Les résultats de cet essai justifient un ajustement des apports protéiques en fonction de l'âge et la maturité de l'animal. Or, une alimentation par étapes ou phases (bi- ou multi-phasique) comme chez le porc n'est pas une pratique très répandue chez le bovin en engraissement en France. Ces résultats suggèrent fortement un gain technico-économique mais aussi environnemental si une alimentation par phase est pratiquée chez le ruminant en croissance-engraissement. En outre, ces résultats ont confirmé le constat fait depuis longtemps chez la vache laitière : plus la teneur protéique du régime alimentaire est forte, moins efficace est le ruminant à valoriser la protéine ingérée en produits animaux.

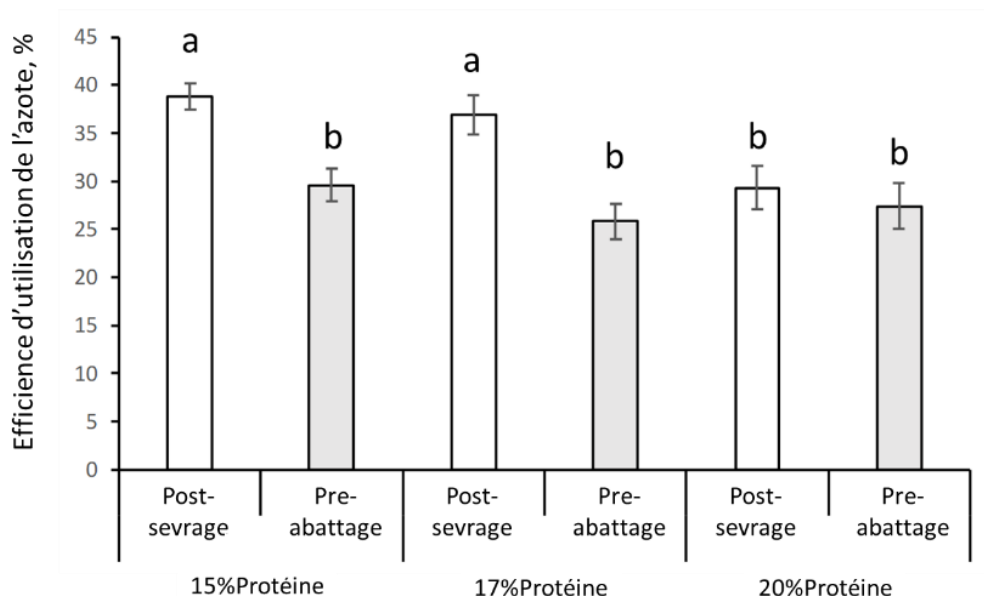


Figure 19. Efficacité d'utilisation de l'azote à deux moments de la croissance chez l'agneau alimenté avec des régimes de teneur protéique différente (Bernard et al., 2020 ; **Article #7**). Des lettres différentes sur la moyenne du traitement traduisent des différences significatives ($P < 0,05$).

6.2.1.2. Le concept d'acide aminé limitant est valable aussi chez le bovin en engraissement (Fait marquant INRAE-PHASE 2020)

Pour tester l'existence d'acides aminés limitant la croissance des ruminants, j'ai monté un projet de recherche (projet « Effi-Met » ; 2016-2017) visant à tester l'impact de l'équilibre en acides aminés d'une ration sur les performances et le métabolisme protéique des jeunes bovins en engraissement. J'ai associé à ce travail un expert sur la nutrition en acides aminés des jeunes bovins (E. Titgemeyer, Kansas University). Le projet a été soumis à un partenaire privé (Adisseo) travaillant sur la nutrition azotée des ruminants. Etant donné l'évolution prévisible des pratiques alimentaires chez le ruminant dans un contexte d'élevage durable et en lien avec les principes de notre unité de recherche, j'ai insisté auprès du partenaire privé sur la nécessité de travailler avec des rations riches en fourrage mais compatibles avec la croissance et engraissement des animaux. Avec des régimes riches en cellulose, le premier acide aminé supposé limiter la croissance est la méthionine (Titgemeyer and Merchen, 1990). Bien qu'il n'existe pas de recommandations en acides aminés pour les ruminants en croissance dans notre système de recommandations alimentaires (INRA, 2018), les résultats de cette étude ont montré qu'**une supplémentation en méthionine digestible dans l'intestin (apport de Met protégée de la dégradation ruminale) avec des rations à base d'ensilage d'herbe augmentent les performances de jeunes bovins en engraissement (+9% gain moyen quotidien). Ceci est dû à l'effet combiné d'une ingestion augmentée et d'une meilleure efficacité métabolique d'utilisation de l'azote alimentaire (Article #2)**. Ces résultats sont en train d'être confirmés dans une étude similaire chez le jeune bovin en engraissement (projet EcoXtract_Beef ; 2022-2023) que je coordonne. De plus, à partir d'une méthode que j'ai pu développer pour évaluer in vivo, le taux de synthèse et dégradation protéique

chez le bovin en engraissement (Cantalapiedra-Hijar et al., 2019), j'ai démontré que le taux de synthèse protéique (mesuré au niveau des protéines plasmatiques dont l'origine est majoritairement hépatique) était légèrement supérieur (+7% ; $P < 0,05$) lorsque les animaux étaient supplémentés avec un acide aminé supposé limiter leur croissance (Figure 20).

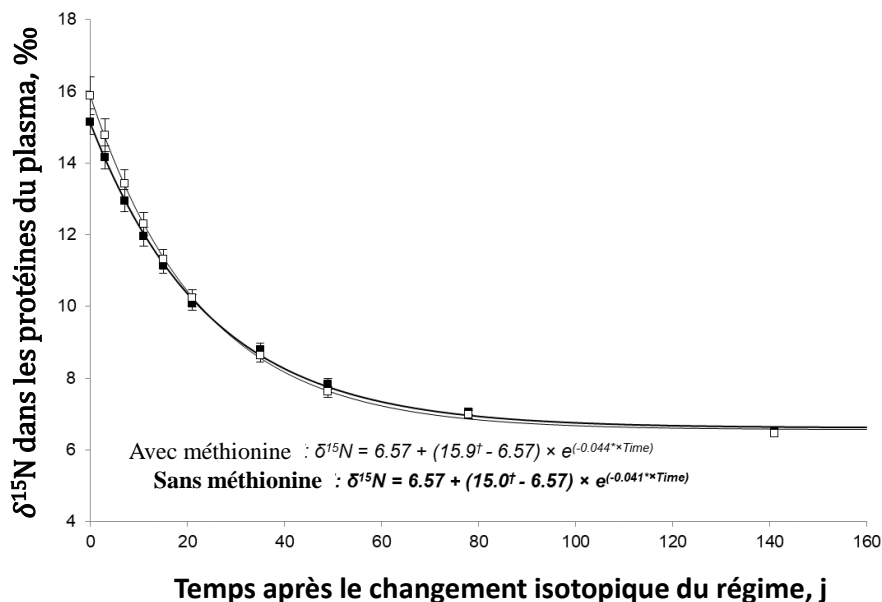


Figure 20. Cinétique de déplétion en ^{15}N dans les protéines du plasma suite à un changement d'enrichissement en ^{15}N du régime alimentaire des bovins en engraissement alimentés avec des régimes riches en ensilage d'herbe et supplémentés avec (carrés blancs) ou sans (carrés noirs) méthionine digestible dans l'intestin. Le taux de déplétion isotopique (proxy du taux fractionnel de synthèse protéique) était inférieur lorsque les animaux n'ont pas été supplémentés avec la méthionine (4,10%/j) par rapport à ceux qui l'ont reçu (4,38%/j) (Cantalapiedra-Hijar et al., 2020 ; Article #6).

6.2.2. Etude des mécanismes biologiques associés aux variations individuelles de l'efficacité alimentaire chez le bovin à l'engrais (Faits marquants INRAE-PHASE 2018 et 2022)

Contexte : Compte tenu de la demande humaine croissante en produits animaux, la disponibilité limitée de certaines ressources naturelles et la nécessité de préserver notre environnement, l'amélioration de l'efficacité alimentaire devient un défi de plus en plus important pour l'élevage au niveau mondial. D'énormes progrès ont été faits pour comprendre les facteurs alimentaires qui déterminent l'efficacité alimentaire moyenne d'un animal (INRA, 2018), mais pour un régime donné il existe une variabilité considérable d'un animal à l'autre (phénotypique et génotypique) qui reste à bien comprendre. Les déterminants biologiques des variations individuelles de l'efficacité alimentaire sont encore loin d'être entièrement compris, mais leur importance est capitale pour la filière des productions animales pour deux raisons principales : Premièrement, cette connaissance viendrait en appui des programmes de sélection génétique visant l'équilibre entre les différentes composantes zootechniques, économiques et environnementales de l'élevage. En effet, la compréhension des déterminants digestifs et métaboliques de l'efficacité alimentaire peut aider à anticiper les effets indésirables qu'une sélection génétique axée

sur l'efficacité alimentaire pourrait avoir sur d'autres phénotypes d'intérêt en production animale. Par exemple, chez la volaille, une méta-analyse a montrée que la sélection classique réalisée pour la vitesse de croissance a impacté négativement les phénotypes liés à la réponse immunitaire (Van der Most et al., 2011). Bien que la théorie d'allocation des ressources soit souvent évoquée pour expliquer le compromis entre les fonctions de production et entretien (Rauw, 2013) les mécanismes sous-jacents ne sont pas complètement connus. Deuxièmement, les connaissances sur les mécanismes à l'origine des variations inter-individuelles de l'efficacité alimentaire peuvent être mobilisées au profit d'une alimentation de précision. Il s'agirait de moduler l'apport de nutriments en fonction des facteurs de régulation digestifs et métaboliques propres à un individu ou groupe d'individus de caractéristiques semblables afin de faire correspondre au mieux les apports en nutriments avec le potentiel de l'animal à valoriser les régimes (lien avec mon projet HDR présenté en section 7).

Motivation : Les peu d'études existantes en 2015 sur les mécanismes biologiques à l'origine des variations individuelles de l'efficacité alimentaire chez le bovin en engraissement suggéraient un rôle prépondérant du métabolisme protéique (Richardson and Herd, 2004). Aussi, chez le ruminant producteur de viande, une partie très importante des variations individuelles de l'efficacité alimentaire serait expliquée par l'efficacité d'utilisation de l'azote (transformation de l'azote alimentaire en protéines animales) : l'analyse globale issue de trois études que j'ai coordonnée (Cantalapiedra-Hijar et al., 2015 ; Nasrollahi et al., 2020 ; Guarnido-Lopez et al., 2022) montrent que ces deux traits sont fortement corrélés au niveau individuel et sur différents régimes alimentaires (Figure 21). Etant donné le lien attendu entre métabolisme protéique et variabilité individuelle de l'efficacité alimentaire, j'ai voulu m'investir sur des projets et actions visant l'étude des mécanismes biologiques à l'origine de la variabilité individuelle observée pour l'efficacité alimentaire. **De plus, l'idée de comprendre les mécanismes à l'origine de ces variations m'a toujours séduit dans une optique de pouvoir utiliser ces connaissances pour mieux adapter l'alimentation de ruminants dans le cadre d'une alimentation de précision.**

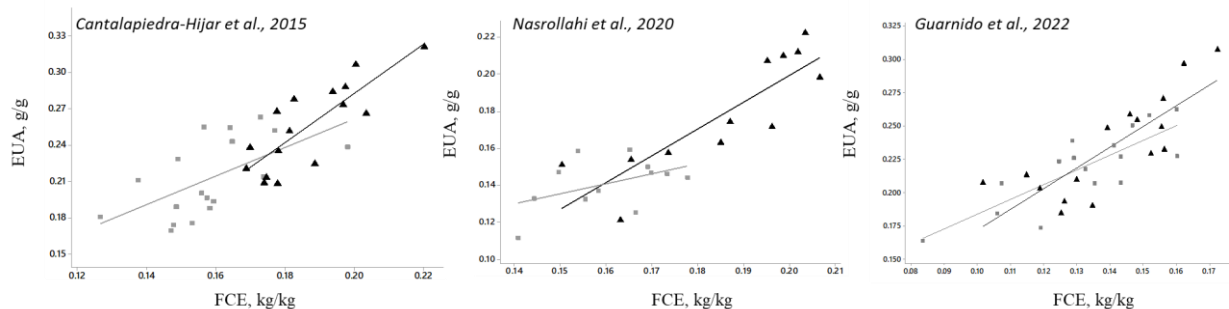


Figure 21. Relation entre l'efficacité d'utilisation de l'azote (EUA, g/g) et l'efficacité de conversion alimentaire (FCE, kg/kg) chez le jeune bovin en engraissement et alimenté avec des rations à base d'ensilage de maïs et céréales (triangles noirs) ou d'ensilage d'herbe et co-produits (carrés gris). Les données sont issues de trois études que j'ai coordonnées et publiées.

Stratégie : Entre 2015-2017, je me suis investi dans différents projets visant l'évaluation des mécanismes biologiques censés expliquer les variations individuelles de l'efficacité alimentaire (notamment dans les projets Effi-J et Effitool). Ensuite j'ai eu l'opportunité de constituer un groupe de travail avec des chercheurs appartenant à 5 centres de recherche internationaux, pour réaliser une synthèse exhaustive de la littérature sur les déterminants biologiques de l'efficacité alimentaire chez le bovin en engraissement que j'ai présenté sous forme de communication orale invitée (ISNH, Clermont-Ferrand, 2018) puis publiée (**Article #12**). Ce travail a été complété ensuite par une autre synthèse sur le même sujet et publiées dans un journal national de vulgarisation scientifique (**Articles #4**) avec la collaboration des chercheurs INRAE spécialistes sur la génétique, physiologie et nutrition des bovins (PEGASE, GABI, MOSAR). J'ai pu tirer trois conclusions majeures des synthèses réalisées sur les mécanismes à l'origine des variations d'efficacité alimentaire chez le bovin en engraissement :

- i) Les études disponibles chez le bovin allaitant étaient limitées et la plupart réalisées avec des animaux alimentés avec des régimes d'engraissement riches en amidon et le nombre de mécanismes investigués était faible.
- ii) L'influence de l'ingéré sur les associations entre les mécanismes étudiés et l'efficacité alimentaire mesurée selon l'ingéré résiduel reste à démontrer, ainsi que la causalité du mécanisme étudié sur les variations d'efficacité alimentaire de l'individu.
- iii) Parmi les études réalisées il semblerait qu'avec des régimes d'engraissement classiques riches en amidon, les mécanismes d'ordre métabolique sont plus fortement associés que ceux d'ordre digestif aux différences d'efficacité alimentaire, avec un rôle majeur du turnover protéique, dépenses énergétiques et de la composition corporelle.

Le travail de synthèse réalisé en 2018 (**Article #12**) et les échanges avec des chercheurs spécialistes sur le sujet m'ont permis de concevoir un programme de recherche dédié à l'étude des déterminants physiologiques de l'efficacité alimentaire mesurée selon l'ingéré résiduel, un des critères d'efficacité alimentaire préférés pour la sélection génétique. Toujours en lien avec l'évolution prévisible des régimes alimentaires à privilégier pour les ruminants, j'ai voulu élargir cette étude à des régimes riches en paille, très peu étudiés jusqu'à présent dans l'évaluation des mécanismes biologiques expliquant la variabilité animale dans l'efficacité alimentaire. Finalement, j'ai voulu associer différents chercheurs de mon équipe pour élargir l'étude des déterminants biologiques à des mécanismes d'ordre digestif tels que la digestibilité de la ration, la composition du microbiote ruminal, les émissions de méthane et l'anatomie du tractus digestif (collaborations avec P. Nozière, C. Martin, M. Popova et D. Morgavi). En effet, j'ai voulu profiter de ce projet pour répondre expérimentalement à la question suivante : quels sont les mécanismes qui déterminent le plus les variations individuelles de l'efficacité alimentaire ? Enfin, j'ai trouvé une opportunité pour m'initier à l'encadrement d'une thèse sur ce projet autour des déterminants biologiques de l'efficacité alimentaire. Les résultats obtenus sur les déterminants digestifs ne seront pas présentés ci-après.

6.2.2.1. Composition corporelle

La quantité d'énergie déposée dans le gain de poids est beaucoup plus importante lorsqu'un animal dépose du gras vs protéine (INRA, 2018) ce qui explique en partie la relation entre composition corporelle et le classement IR des animaux (synthèse dans **Article #12**). Dans les différents projets que j'ai coordonnés, nous avons confirmé l'association entre l'état d'engraissement (dépôt lipidique) et le phénotype IR rapportée dans la littérature (synthèse dans **Article #12**). Néanmoins, cette relation n'a été observée que lorsque les jeunes bovins étaient engraisés avec des régimes riches en amidon (**Articles #3 et #2**) ou avec des génisses proches du poids adulte (Jorge-Smeding et al., 2022), sans pourtant être évident chez des jeunes bovins alimentés avec des régimes riches en fibre. **Mes résultats montrent une corrélation positive et significative entre la résistance à l'insuline, la concentration plasmatique d'AA ramifiées, les dépôts lipidiques et le phénotype ingéré résiduel. Ils permettent de déceler des pistes sur les voies à l'origine de la relation entre adiposité et ingéré résiduel (Figure 22). Ces voies expliqueraient pourquoi l'état d'engraissement des animaux n'est pas corrélé avec l'ingéré résiduel lorsque le régime est riche en fibres (Articles #13, #3 et #2) et renforce l'idée de certains mécanismes régime-dépendants à l'origine du classement IR des animaux.**

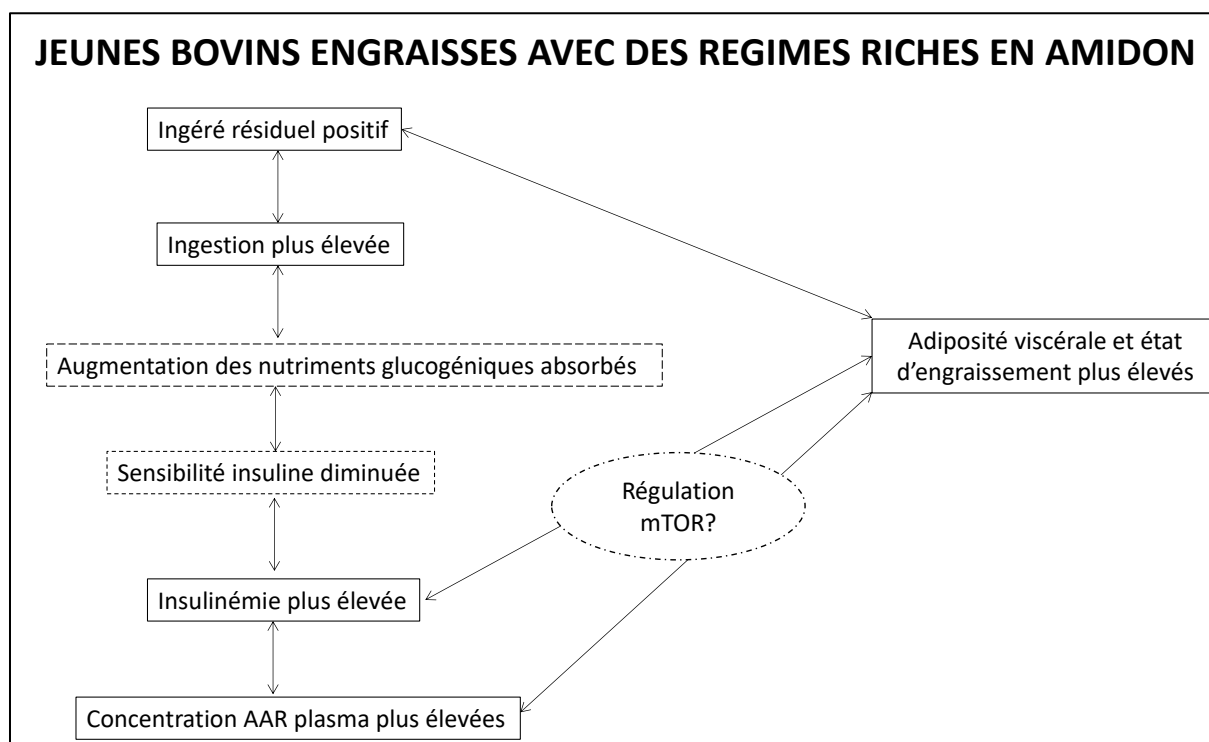


Figure 22. Mécanismes supposés expliquer le lien entre ingéré résiduel et composition corporelle chez des jeunes bovins engraisés avec des régimes riches en amidon. Les flèches reliant les différents mécanismes ont un double sens car la causalité est difficile à prouver dans nos conditions expérimentales. Les pavés avec un trait continu font référence à des variables mesurées alors qu'elles ont été estimées ou hypothétisées pour ceux avec un trait discontinu. Cette carte conceptuelle a été construite sur la base des résultats obtenus dans différentes études (Jorge-Smeding et al., 2021, 2022, Guarnido-Lopez et al., 2022). AAR = Acides Aminés Ramifiés ; mTOR = voie de la kinase cible de la rapamycine chez les mammifères.

Au-delà de la contribution du gras vs muscle dans le gain, un même dépôt de protéine n'entraîne pas la même dépense énergétique lorsqu'il se fait au niveau de la carcasse de l'animal vs viscère et organes (Ortigue-Marty et al., 2017). Les données d'abattage d'un total de 112 jeunes bovins extrêmes selon leur IR ont été analysées dans différents projets que j'ai coordonnés (projets Effitool et Effitool-plus, puis plus tard Effi-Science). Globalement, nous avons trouvé que **les animaux efficaces selon l'ingéré résiduel ont des rendements de carcasse plus élevés (quel que soit le type de régime) et des carcasses plus maigres (uniquement lorsque le régime était riche en amidon et en cohérence avec les résultats préalablement présentés en Figure 22) que les animaux inefficients**. Un rendement de carcasse plus élevé s'est traduit par des organes et viscères plus petits chez les animaux efficaces. Aussi, dans les deux études qui ont mesuré le poids des organes, nous avons trouvé un poids du rumen plus petit chez les animaux efficaces (Figure 23 ; **Articles #13 et #2**) en accord avec d'autres études chez le ruminant (Fitzsimons et al., 2014 ; Zhang et al., 2017). Cependant, alors que dans l'étude de Meale et al. (**Article #13**) le cœur et la vessie avaient aussi un poids inférieur chez les animaux efficaces, c'était uniquement le cas de la tête dans l'étude de Guarnido-Lopez et al. (**Article #2**). Ces résultats étaient aussi en accord avec ceux de la littérature (synthèse dans **Article #12**) et les relations semblent aller au-delà d'une simple corrélation phénotypique : Taussat et al. (2019) ont démontré une corrélation génétique entre le rendement carcasse et le phénotype IR chez le bovin mâle Charolais alors que Martin et al. (2019) ont observé des carcasses plus maigres et un cinquième quartier plus petit chez des vaches de réforme Charolaises les plus efficaces.

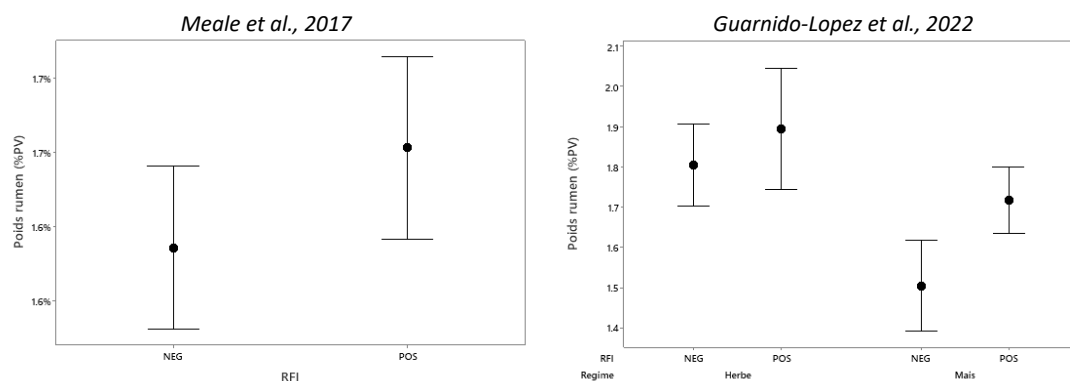


Figure 23. Relation entre le poids du rumen (% poids vif) et classement des animaux en fonction de leur ingéré résiduel (RFI négatif : efficace vs RFI positif : inefficace). Dans l'étude de Meale et al. (2017), les animaux efficaces alimentés avec un régime à base d'ensilage d'herbe montrent une tendance pour avoir un rumen plus petit que les animaux inefficaces ($P = 0,09$), alors que dans l'étude de Guarnido-Lopez et al. (2022) la même relation a été trouvée de façon significative avec des animaux alimentés avec les 2 régimes étudiés à base d'ensilage d'herbe ou d'ensilage de maïs ($P = 0,001$).

Mes différents résultats confirment une augmentation du poids de carcasse au détriment de certains viscères chez les animaux efficaces quel que soit le régime alimentaire. Une distribution différente de la protéine retenue sur l'animal devrait avoir un impact sur la partition métabolique de l'azote (utilisation anabolique vs catabolique, des acides aminés absorbés) et turnover protéique (flux continu de synthèse et dégradation protéique qui ne donne pas lieu à un changement de masse), raison pour laquelle une

bonne partie de mes activités de recherche depuis 2018 ont été consacrées à évaluer la partition de l'azote et le métabolisme protéique chez des jeunes bovins extrêmes selon l'IR.

6.2.2.2. Partition de l'azote et métabolisme protéique

En 2018, j'ai déposé un projet (Effi-Science) à l'appel à projet du groupe APISGENE pour évaluer la partition, métabolisme et turnover protéique comme facteur explicatif des variations d'efficacité alimentaire entre animaux. En effet, mes résultats précédents suggéraient un rôle primordial du métabolisme protéique dans l'explication des variations individuelles de l'efficacité alimentaire. J'ai voulu aussi faire une demande de thèse à mon département INRAE-Phase et APISGENE pour m'initier en tant que co-encadrant de thèse avec l'appui d'Isabelle Ortigues-Marty (Directrice de thèse). Les demandes de financement ont été acceptées.

Tout d'abord, nous avons analysé la partition de l'azote ingéré entre excrétion fécale, urinaire et la rétention protéique par la méthode de référence : le bilan d'azote mesuré en cage de digestibilité réalisé sur 32 jeunes bovins extrêmes selon l'IR (moitié sur un régime riche en fibre vs riche en amidon) pendant 10 jours de mesure. Ces mêmes animaux ont subi, à la suite du bilan d'azote, un test permettant d'évaluer la vitesse de renouvellement ou turnover protéique sur plusieurs semaines (Cantalapiedra-Hijar et al., 2019). Finalement, les 32 animaux ont été abattus pour estimer la quantité de muscle déposée dans l'organisme à partir de la dissection de la sixième côte (Robelin et al. 1975) et les données d'abattoir. L'estimation de la teneur protéique au début de l'expérimentation grâce à la taille des adipocytes sous-cutanés prélevés par biopsie, ont permis de calculer le dépôt de protéines sur environ 200j d'engraissement et par la suite l'EUA moyenne sur ce pas de temps.

Les résultats du bilan d'azote en cage de digestibilité ont montré que l'excrétion d'azote urinaire et fécale, tout comme l'azote ingéré étaient plus bas chez les animaux efficaces selon l'IR ($P \leq 0,01$) (**Article #2**). Cependant nous n'avons trouvé qu'une différence numérique faible (environ 7% en moyenne pour les deux régimes) et non significative ($P > 0,05$) sur l'EUA calculée à partir des données du bilan d'azote. Ceci suggérait une moindre excrétion totale d'azote vers l'environnement chez les animaux efficaces expliquée uniquement par une plus faible ingestion d'azote. Néanmoins, l'EUA calculée sur un pas de temps important (200j) a montré une tendance à être supérieure (+11% en moyenne ; $P = 0,08$) chez les animaux efficaces et ce quel que soit le régime alimentaire utilisé (Figure 24 ; **Article #2**). Ces résultats étaient en cohérence avec les conclusions obtenues avec le biomarqueur isotopique utilisé sur tout le dispositif du programme BEEFALIM 2020 (section 6.1.1.3. ; Figure 13).

L'ensemble de mes résultats obtenus par différentes approches indiquaient que les jeunes bovins en engraissement plus efficaces selon l'IR utilisent mieux l'azote ingéré pour la rétention de protéines corporelles qui sont davantage dirigées vers la carcasse vs non-carcasse, et ce quel que soit le régime alimentaire utilisé. Cela se traduit à la fois par une économie de la protéine issue de l'alimentation sur toute la phase d'engraissement (moins de consommation des protéines alimentaires) mais aussi par une réduction des quantités d'azote excrétées vers l'environnement.

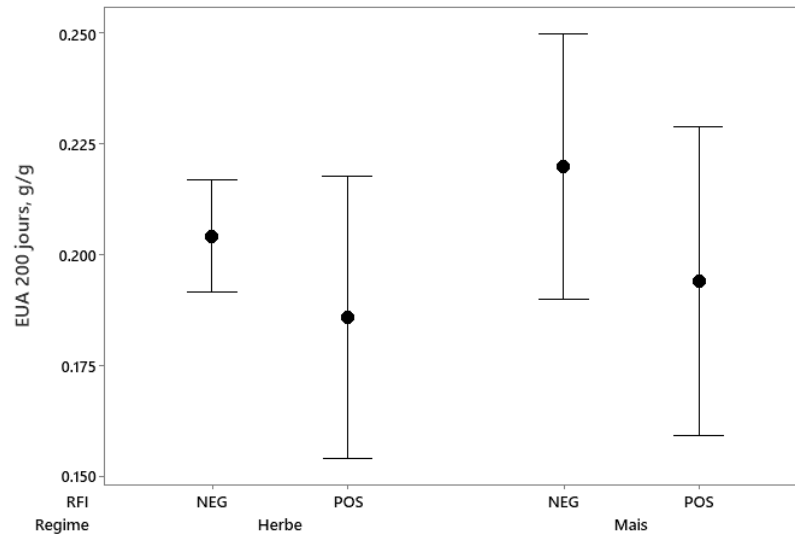


Figure 24. L'efficacité d'utilisation de l'azote (azote retenu dans le gain/azote ingéré) calculé sur une période d'engraissement d'environ 200 jours chez des jeunes bovins extrêmes selon l'ingéré résiduel (Neg : négatif ou efficace ; Pos : positif ou inefficace) et alimentés avec des régimes riches en parois (Herbe) ou en amidon (maïs). L'effet de la classe IR montre une tendance significative ($P = 0,08$).

J'ai voulu ensuite comprendre les mécanismes à l'origine d'une EUA supérieure chez les animaux efficaces en ciblant l'étude du turnover protéique, mécanisme phare d'après la littérature pour expliquer les différences d'efficacité alimentaire entre individus (Richardson and Herd, 2004 ; Cantalapiedra-Hijar et al., 2018a). En effet, la vitesse de renouvellement des protéines tissulaires est un mécanisme consommateur d'énergie, la synthèse protéique étant à elle seule responsable de 23% de la dépense énergétique des ruminants (Caton et al., 2000). De plus, le taux de renouvellement protéique impacterait l'EUA du fait de favoriser le flux d'aminés issus de la dégradation protéique et indirectement le catabolisme de ceux qui ne peuvent pas être réutilisés pour la synthèse protéique (Bequette, 2003). Un lien entre turnover protéique et l'EUA me semblait tout à fait cohérent d'un point de vue biologique, mais il n'avait jamais été prouvé avant chez le ruminant.

Comme indiqué précédemment, j'ai voulu développer une méthode indirecte pour évaluer le turnover protéique comme alternative aux méthodes de références basées sur des perfusions et prélèvements de sang répétés sur des temps courts (6-12h). La méthode consistait à évaluer la vitesse à laquelle un pool revient à son état initial en termes d'abondance en ^{15}N suite à l'arrêt d'un enrichissement artificiel créé par l'administration d'urée marquée au ^{15}N pendant plusieurs jours (Cantalapiedra-Hijar et al., 2019). Lorsque nous avons utilisé cette méthode d'évaluation du turnover protéique, nous n'avons pas constaté de différences entre les deux groupes extrêmes selon l'IR (Guarnido-Lopez et al., 2022), si ce n'est qu'un taux de synthèse protéique moins élevé dans les protéines du plasma (-11%, $P < 0,05$), ayant une origine majoritairement hépatique, uniquement chez les animaux efficaces recevant un régime riche en amidon. En complément, nous avons mesuré un marqueur de la dégradation protéique du muscle squelettique chez le bovin (le rapport 3-méthylhistidine/créatinine) en analysant ces composés dans les urines excrétées. Cette approche a révélé un taux de dégradation des protéines du muscle squelettique

moins important chez les animaux efficaces selon l'ingéré résiduel ($P < 0,05$), encore une fois uniquement avec les régimes riches en amidon. En outre, nos résultats ont mis en évidence une corrélation significative, et ce quel que soit le régime alimentaire ($P < 0,05$), entre ce taux de dégradation des protéines du muscle squelettique et l'efficacité d'utilisation de l'azote mesurée sur des pas de temps courts (10 jours en cage de digestibilité) ou longs (200 jours par estimation des protéines déposées ; Figure 25). Cette corrélation pourrait être expliquée par l'influence de l'ingestion d'azote sur ces deux paramètres mais aussi traduire une causalité biologique : lorsque la vitesse de dégradation des protéines du muscle augmente, la quantité d'acides aminés issus de la dégradation des protéines et qui ne peuvent pas être réutilisés pour la synthèse protéique (donc dirigés vers le catabolisme et l'excrétion d'urée dans les urines) augmentent aussi.

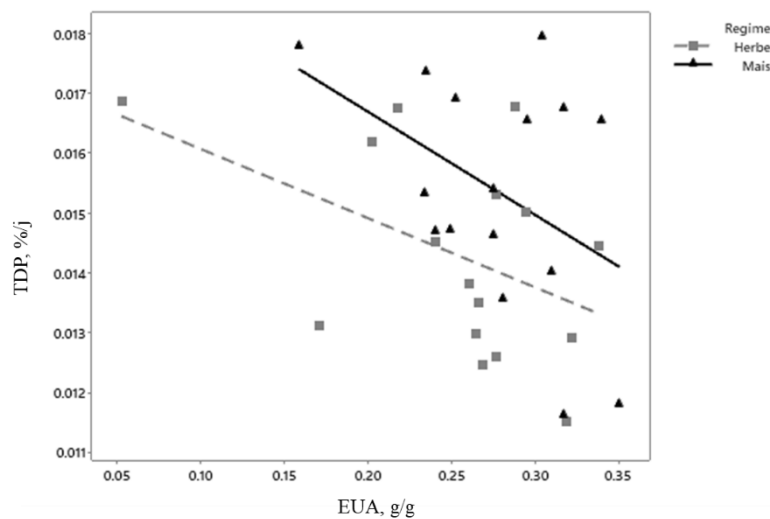


Figure 25. Relation entre le taux de dégradation protéique du muscle squelettique (TDP, %/j) mesurée sur plusieurs semaines et l'efficacité d'utilisation de l'azote (EUA) estimée sur environ 200 jours d'engraissement (à partir des données de Guarnido-Lopez et al., 2022)

Etant donné l'utilisation des mêmes régimes expérimentaux, les résultats obtenus dans le projet Effitool-plus (48 animaux extrêmes) m'ont aidé à interpréter les résultats obtenus dans le projet Effi-Science (32 animaux extrêmes) : les concentrations plasmatiques des acides aminés ramifiés (Leu, Ile, Val) et de l'insuline, ayant un rôle de signalisation de la synthèse protéique (Laplante et Sabatini, 2009), ainsi que l'épaisseur de gras sous-cutané mesurée par échographie étaient plus élevées chez les animaux les moins efficaces mais uniquement lorsqu'ils étaient alimentés avec un régime glucogénique riche en amidon (Figure 22). Un lien entre le taux de synthèse protéique via la voie mTOR et la lipogenèse a été ainsi évoqué pour expliquer les différences d'IR entre animaux alimentés avec des régimes riches en amidon. Cette étude a été la première à suggérer l'existence des mécanismes biologiques à l'origine des différences de l'IR qui pourraient, dans une certaine mesure, être dépendants du type de régime utilisé pour engraisser les jeunes bovins. Des mécanismes qui sont régime-dépendants pourraient aussi expliquer la répétabilité modérée dans le classement sur l'IR des animaux lorsqu'on change la nature du régime alimentaire comme démontré chez le jeune bovin en engraissement (Lahart et al., 2020) et la vache laitière (Fischer et al., 2022). Des perspectives intéressantes s'ouvrent pour évaluer dans

quelle mesure une sélection des animaux axée sur leur efficacité alimentaire n'entraîne pas une co- ou contre-sélection des caractères métaboliques dépendantes du régime alimentaire utilisé.

6.2.2.3. Etude moléculaire des voies de signalisation de la synthèse et dégradation protéique

Etant donné les résultats obtenus avec les approches isotopiques et métabolomiques décrits dans les sections précédentes, j'ai voulu m'investir dans l'analyse de certaines voies de signalisation de la synthèse et dégradation protéique à partir d'échantillons de tissus hépatiques et musculaires prélevés à l'abattoir chez des animaux extrêmes sur leur IR. En effet, l'interprétation de nos données suggéraient un rôle essentiel de la voie de signalisation mTOR dans le lien entre métabolisme protéique, lipidique et l'IR. Grâce à la collaboration que j'ai établie avec l'Unité de Nutrition Humaine (Sergio Polakof ; Theix), nous avons mesuré par western-blot l'abondance des protéines participant à la voie mTOR (synthèse protéique) et de l'ubiquitine-protéasome (dégradation protéique). Dans un souci d'essayer d'isoler la possible influence du niveau d'ingestion sur la relation entre le turnover protéique et le phénotype IR, j'ai choisi d'alimenter les animaux avant abattage (3h avant) avec exactement la même quantité d'aliments concentrés respectifs. Nos résultats montrent que lorsque l'apport de nutriments a été contrôlé identique pour tous les individus, les voies de dégradation protéique dans le muscle ($P = 0,04$) et le foie ($P = 0,08$) ainsi que l'activité de la transaminase hépatique ALAT ($P = 0,06$) étaient diminuées chez les animaux efficaces alors que l'activation de la synthèse protéique dans le muscle était augmentée ($P = 0,05$) (**Communication #1** ; Publication en cours de rédaction). A la différence de l'étude in vivo, nous n'avons pas observé dans l'étude post mortem des régulations différentes entre les régimes riches en fibres ou amidon. Etant donné que l'administration identique d'aliment avant abattage a été faite sous forme de concentré (riche en amidon vs fibres), nous avons émis l'hypothèse que les caractéristiques physiques des deux rations mélangées utilisées dans l'étude in vivo (**Article #2**) en termes d'encombrement, vitesse de fermentation ruminale et absorption de nutriments expliqueraient plus les différences entre régimes observées in vivo que la propre nature des nutriments (glucogénique vs céto-génique).

6.2.2.4. Synthèse des résultats : interprétation biologique des mécanismes étudiés

L'efficacité d'utilisation de l'azote ainsi que le rendement carcasse sont tous les deux plus élevés chez les animaux IR négatif (efficaces) par rapport à ceux IR positif (inefficaces), et cela quel que soit le régime alimentaire étudié : **une meilleure utilisation de l'azote alimentaire vers le dépôt des protéines dans le muscle squelettique semble être une caractéristique universelle des jeunes bovins efficaces**. Par contre, les mécanismes qui expliqueraient cette amélioration ne sont pas tout à fait les mêmes entre les deux types de régimes. Avec des régimes riches en amidon, où l'apport de nutriments glucogéniques est important, les différences d'ingestion associées au phénotype IR semblent être responsables d'une insulïnémie et d'une concentration des acides aminés ramifiés plus élevée chez les animaux inefficaces. Ces deux signaux métaboliques seraient responsables d'une régulation contrastée de la synthèse protéique et lipidique : les animaux efficaces semblent avoir une synthèse et dégradation protéique plus faible dans le muscle et une lipogénèse diminuée dans les viscères et carcasse par rapport aux animaux inefficaces. Ces régulations métaboliques ne sont pas

observées chez les animaux nourris avec des régimes riches en parois, plus riches en nutriments cétogéniques, plus encombrants et avec un taux de passage et une absorption probablement moins rapide. Nos résultats préliminaires suggèrent qu'avec des régimes riches en parois les régulations se feront plutôt au niveau de la synthèse des protéines microbiennes dans le rumen car la concentration plasmatique de certains marqueurs microbiens (acides gras à chaîne impaire ; notamment le C17:1) étaient supérieures chez les animaux efficaces vs inefficaces lorsqu'ils étaient alimentés avec des régimes riches en parois (résultats reportés dans l'**article #3**).

7. Projet Scientifique : Période 2023-2028

Alimentation de précision chez le ruminant en croissance : vers une prise en compte des variations individuelles et temporelles de l'efficacité alimentaire dans un contexte de diminution d'intrants en élevage

Le cœur de mon projet HDR porte sur l'évolution des systèmes de recommandations alimentaires chez le ruminant en croissance pour une prise en compte de la variabilité inter-animale de l'efficacité alimentaire (déterminants génétiques et micromilieu*) mais aussi au cours du temps (aléas sanitaires et physiologie du développement). Mon projet apportera des connaissances contribuant aux transitions agroécologiques des systèmes d'élevage. La question finalisée, mais complexe, à laquelle mon projet HDR devra répondre sera : *Comment co-optimiser la génétique animale et les ressources alimentaires disponibles dans une ferme, alors que l'environnement est susceptible de changer au cours du temps (évolution des besoins nutritionnels des animaux avec les aléas sanitaires et l'âge des animaux) ?*

Mon projet HDR résulte de la convergence et évolution de deux thématiques de recherche que j'ai préalablement développées dans mon cursus : l'étude des facteurs nutritionnels sur la performance des ruminants et leurs rejets vers l'environnement (**recommandations alimentaires** ; section 6.2.1) et la compréhension et la prédiction de la variabilité inter-individuelle de la capacité des ruminants à transformer les aliments en produits animaux (**variabilité individuelle de l'efficacité alimentaire** ; section 6.2.2).

*micromilieu = facteurs de milieu non contrôlés au sein d'un groupe contemporain d'animaux (animaux élevés dans la même ferme, logés dans la même case et nourris avec le même régime alimentaire dans la même période de temps).

7.1. Positionnement global

Mon programme de recherche pour les cinq prochaines années s'intègre dans les objectifs définis par la stratégie européenne « Farm to Fork » sur **la production durable d'aliments avec un impact environnemental nul ou positif** ainsi que dans une des priorités définies par INRAE dans son document d'orientation 2020-2025 et concernant la **multi-performance des systèmes d'élevage (économique, environnementale et sociétale) pour augmenter leur durabilité**. Spécifiquement, il se positionne dans *la recherche des leviers biologiques et technologiques permettant d'atteindre la multi-performance, comme la recherche de nouvelles méthodes d'amélioration et de sélection ainsi que le développement d'une agriculture de précision*. Mon projet s'intègre également dans les missions du département Phase d'INRAE, notamment celles sur **la compréhension des mécanismes d'élaboration des phénotypes** et sur *la contribution à définir les critères de sélection des animaux pour répondre aux défis de la multi-performance*. A l'échelle de mon écosystème local de travail mon projet contribuera à une des finalités des recherches menées par mon unité d'appartenance, l'UMR Herbivores : **concilier l'efficacité des productions et la viabilité économique des systèmes**

d'élevage des ruminants producteurs de viande tout en respectant l'environnement. Mon niveau d'approche, en ligne avec celui de mon équipe (DINAMIC), restera sur l'animal et mon domaine de recherche privilégiera *l'étude des mécanismes à l'origine des variations d'efficacité alimentaire inter et intra-race et au cours du temps pour proposer une alimentation individualisée.* Afin que les recherches proposées dans mon projet HDR aient des impacts aussi sur des échelles « supra-animales », je compte établir des collaborations avec des chercheurs de mon unité travaillant sur une approche « système » et évaluant la transmission des gains en efficacité alimentaire depuis l'animal jusqu'au système d'élevage (thématique de recherche de Hieu Nguyen-Ba, nouveau CR recruté à l'UMR Herbivores).

7.2. Contexte, enjeux et leviers d'action

7.2.1. Un des enjeux majeurs de l'élevage : Diminution des intrants sans pénaliser les performances animales, la rentabilité de l'élevage et la compétitivité du secteur

Actuellement, au niveau mondial, environ 40% des terres arables sont utilisées pour la production d'aliments destinés à l'alimentation animale (Mottet et al., 2017). Si les ruminants ont la capacité d'utiliser des ressources alimentaires non concurrentielles avec l'homme, la recherche de productivité a conduit la filière à leur distribuer de plus en plus d'aliments denses en nutriments basés sur des ressources concurrentielles (en particulier des céréales). En effet, le taux de conversion des aliments en produits animaux (efficacité alimentaire) est souvent amélioré avec l'apport de concentrés riches en céréales et tourteaux, car le gain de productivité zootechnique qui en résulte permet de diluer d'avantage le coût énergétique fixe de l'entretien. La production de viande bovine est de fait fréquemment critiquée par sa forte dépendance aux céréales et au soja, avec des chiffres qui peuvent varier entre 6 et 20 kg d'aliments concentrés utilisés par kg de viande produite (Mottet et al., 2017). Ces critiques convergent avec l'analyse réalisée par Laisse et al. (2018) qui montre que les ruminants en engraissement en France sont les plus souvent consommateurs nets de protéines consommables par l'Homme. Par ailleurs, les grandes cultures génèrent des perturbations environnementales en lien avec les intrants utilisés, dont les pesticides (impacts importants sur la biodiversité voire la santé humaine) et les engrais azotés (émissions importantes de N₂O et forte consommation d'énergie). Pour contribuer aux orientations d'INRAE 2030, notamment sur la « Transition des élevages », et à la dynamique européenne « Farm to fork », il faut opérer des changements profonds en rupture avec le modèle d'élevage existant, y compris sur le mode d'alimentation. **Nous pourrions qualifier d'agroécologiques des régimes basés sur l'utilisation d'aliments produits ou transportés avec aucun ou peu d'intrants issus de l'industrie pétrochimique et non concurrentiels de l'alimentation humaine.** De tels régimes devraient être priorités chez le ruminant dans le futur (ex. prairies, fourrages conservés et co-produits de l'alimentation humaine). Un changement de paradigme pour l'alimentation des animaux d'élevage est proposé et défendu par plusieurs auteurs depuis quelques années (Makkar and Beaver, 2013 ; Smil, 2014 ; Schader et al., 2015 ; Van Zanten et al., 2018), le tout en lien avec une transformation à plus grande échelle du système alimentaire mondial vers des aliments plus sains et issus de systèmes de production durables (*EAT-Lancet Commission* ;

Willet et al., 2019). Une majorité de ces auteurs plaide pour une alimentation animale exclusivement à base d'aliments non concurrentiels de l'alimentation humaine, aliments souvent nommés dans la littérature scientifique comme « *low-opportunity-cost feed* » (Van Zanten et al., 2018) ou « *ecological leftovers* » (Garnett, 2009), afin de préserver la durabilité de la planète et assurer la sécurité alimentaire mondiale. Selon les estimations faites par Smil (2014), ce modèle de production animale pourrait contribuer à 70% de la production de viande mondiale de 2010 (290 Mt), tandis que Schader et collaborateurs (2015) démontrent par modélisation qu'un élevage au niveau mondial de ruminants recevant 100% d'aliments non consommables par l'homme peut constituer une alternative au scénario de référence en apportant suffisamment d'aliments d'origine animale pour l'homme avec un moindre coût environnemental. Dans le contexte européen, van Hal et al. (2019) estiment que ce modèle de production animale géré de façon optimale permettrait de fournir jusqu'à 31g de protéines par habitant et par jour, quantité suffisante pour couvrir les besoins protéiques chez l'homme. Certains de ces auteurs soulignent que la perte d'efficacité alimentaire à l'échelle de l'animal qui résulte d'une telle stratégie (des aliments moins riches en nutriments) serait largement compensée par l'impact positif qu'une réduction de la production d'aliment pour le bétail aurait sur l'utilisation des terres cultivables et l'environnement. **Néanmoins, des régimes agroécologiques, qui n'entrent pas en compétition avec l'alimentation humaine sont moins denses en nutriments et donc associés de manière inhérente à une productivité plus faible (Schader et al., 2015 ; Ponisio et al., 2015 ; Benoit et al., 2019). En outre, la réduction drastique d'intrants alimentaires en élevage (concentrés riches en céréales et soja) pourrait avoir, dans certains contextes particuliers, un impact négatif sur la rentabilité de l'éleveur (Wilkinson and Lee, 2018 ; Klopatek et al., 2022) et, selon la façon de mesurer l'impact, aussi sur l'environnement (Gill et al. 2010 ; de Vries et al., 2015 ; Rööös et al., 2017 ; Klopatek et al., 2022). Ils peuvent en outre conduire à des produits difficiles à positionner sur les marchés actuels (Benoit et al 2019).**

Une synthèse de travaux réalisée par Wilkinson and Lee (2018) suggère que la transition vers des régimes agroécologiques ne devrait pas être incompatible avec l'utilisation ponctuelle et stratégique des concentrés dans certains contextes où le gain qui résulte de leur utilisation marginale compenserait leurs effets indésirables sur l'environnement. Ces conclusions convergent aussi avec la notion d'effet de levier (« *leverage effect* » ; Garnett et al., 2015) ou effet synergique qui résulte lorsque l'ajout des petites quantités de concentrés de bonne qualité permettent de mieux valoriser des ressources agroécologiques de faible qualité nutritionnelle (tels que les sous-produits, co-produits et l'herbe). **Mon projet HDR s'articule sur la prémisse d'un gain net pour la multi performance animale lorsque la transition vers des régimes agroécologiques (réduction d'intrants alimentaires) est menée conjointement avec une stratégie d'attribution des concentrés (riches en céréales et tourteaux) sur mesure, en ciblant uniquement les individus et les périodes de la vie où le bilan s'avère positif en termes de rentabilité et impact environnemental.** Je veux contribuer, à terme, à fournir des outils d'aide à la décision permettant aux éleveurs de ne pas pénaliser la rentabilité et la durabilité de leurs fermes en allouant de manière éclairée de petites quantités d'intrants alimentaires aux animaux qui en ont besoin au moment approprié.

Problématique identifiée : Comment identifier en pratique les individus (génétique et micromilieu particulier) et les périodes de la vie (changement d'environnement/stade physiologique) les plus sensibles à la réduction d'intrants et ainsi bénéficier d'une stratégie alimentaire sur mesure visant la modulation de l'apport de concentrés en conséquence ?

7.2.2. Un levier d'action pour la filière d'alimentation animale : Identification des individus et périodes de la vie pouvant bénéficier des nouvelles stratégies d'alimentation sur mesure

A même performance et poids vif, il existe des besoins nutritionnels contrastés entre animaux du fait des variations individuelles des besoins d'entretien et des rendements de transformation d'aliments et nutriments (ces deux concepts regroupés ici sous le terme de **variabilité animale de l'efficacité alimentaire**). Cette variabilité animale non négligeable est observée autant dans un environnement contrôlé sur du court terme que sur du long terme lorsqu'on intègre la résilience des animaux face à des perturbations liées à l'environnement de l'élevage (synthèse Cantalapiedra-Hajar et al., 2020). Cependant, les systèmes actuels d'alimentation chez le ruminant ne la prennent pas en compte (INRA, 2018). En outre, dans certaines conditions, cette variabilité animale peut être plus importante inter-race qu'intra-race (Pfuhl et al., 2007). Or les systèmes de recommandations alimentaires actuels ne couvrent qu'une petite partie de l'ample diversité génétique des animaux de rente représentée par une multitude de races, spécialisées ou non, et croisements possibles (dont ceux entre races laitières et allaitantes). Les connaissances actuelles suggèrent des besoins nutritionnels variables en fonction de la génétique animale (inter-race et intra-race), de l'état physiologique des animaux, des aléas sanitaires de l'exploitation et de leurs possibles interactions, mais ces facteurs ne sont pas incorporés en intégralité dans les systèmes de recommandations alimentaires lors des calculs des apports recommandés et dans les lois de réponse aux apports alimentaires. **Si une diminution drastique dans l'utilisation d'intrants alimentaires riches en nutriments doit s'opérer dans les élevages, celle-ci pourrait être optimisée en ciblant leur utilisation stratégique chez les animaux qui en ont vraiment besoin et pendant les périodes de vie/conjonctures les plus critiques afin de ne pas limiter la productivité moyenne du troupeau et la rentabilité de l'éleveur. Si les systèmes d'alimentation doivent évoluer pour limiter l'utilisation d'intrants alimentaires, l'intégration des recommandations sur mesure pourraient contribuer à optimiser leur utilisation grâce à la prise en compte des variations inter-animales et temporelles de l'efficacité alimentaire.**

7.2.3. L'alimentation de précision : Une approche d'avenir qui doit intégrer la variabilité animale et temporelle de l'efficacité alimentaire

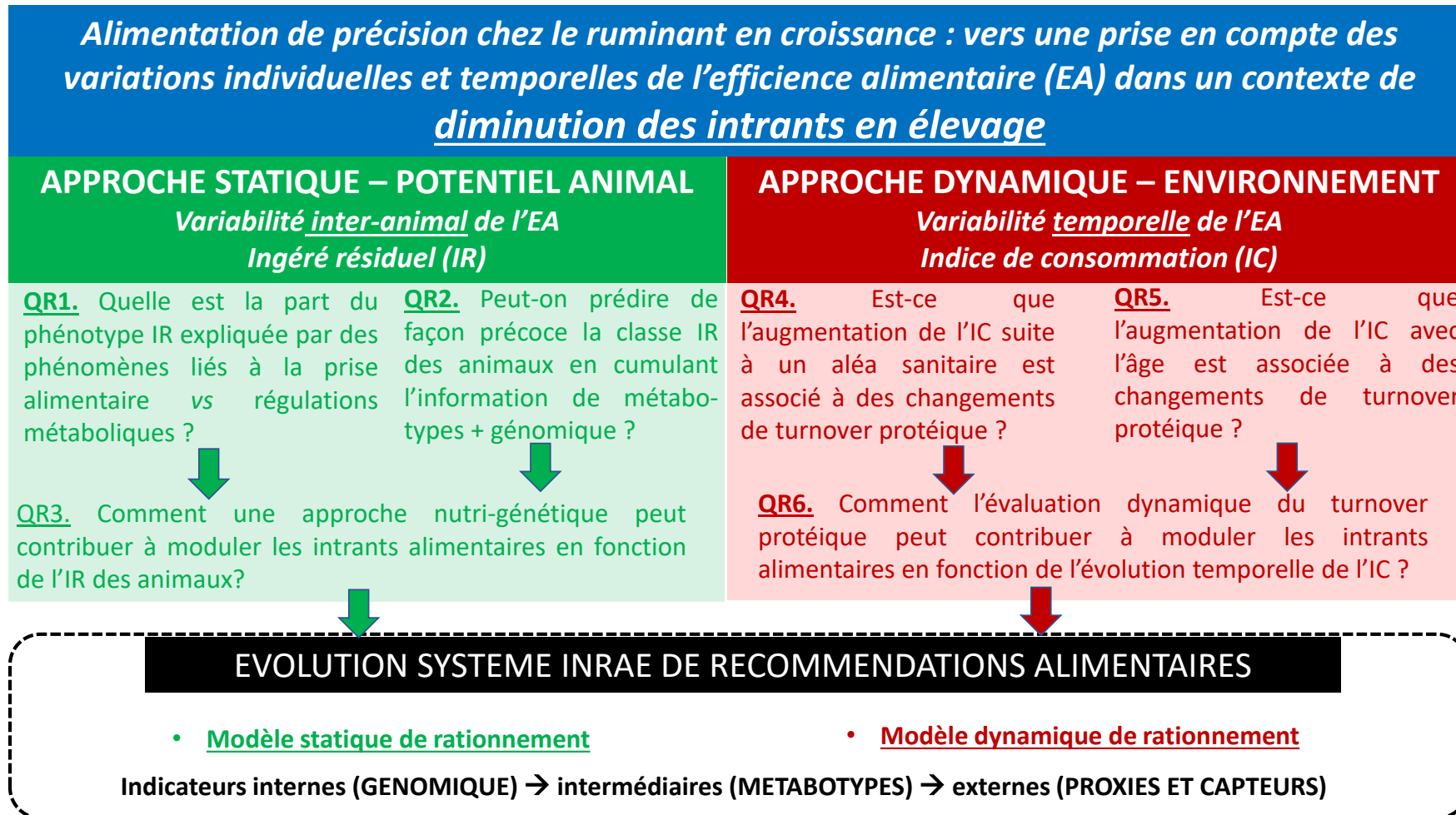
L'identification des animaux les plus efficaces a été proposée comme l'une des stratégies d'avenir qui pourrait avoir un fort impact sur la durabilité des élevages (Tedeschi et al., 2017), les individus pouvant bénéficier d'une alimentation adaptée à leur potentiel au-delà des recommandations établies pour un animal moyen ou une typologie de race particulière par les systèmes de recommandations alimentaires (INRA, 2018). L'alimentation de précision, ou alimentation sur mesure, peut être définie comme l'utilisation de modèles et techniques permettant de fournir la bonne quantité d'aliments, avec la bonne composition en nutriments et au bon moment à chaque individu d'un troupeau (Pomar et al., 2009) et

ainsi faire converger au mieux les apports alimentaires et besoins nutritionnels de chaque individu ou groupe d'individus de caractéristiques similaires. A l'heure actuelle, les systèmes d'alimentation de précision centrés sur l'individu ont été notamment développés chez le porc. Ils permettent de réduire les coûts de production et l'empreinte environnementale de l'élevage porcin par rapport à une alimentation classique et identique pour tous les individus (Pomar et Remus, 2019). Le principe de ces systèmes d'alimentation est basé sur l'enchaînement des deux processus de calcul permettant d'estimer les besoins nutritionnels pour chaque individu (Hauschild et al., 2010). La première étape, la composante empirique, permet d'estimer l'ingestion et le gain de poids du jour J pour chaque animal en se basant sur les mesures d'ingestion et poids vifs. La deuxième étape, la composante mécanistique, permet à partir des données estimées d'ingestion et de gain de poids, ainsi que du poids vif mesuré, de calculer un dépôt théorique de protéines et les besoins nutritionnels totaux nécessaires pour couvrir les dépenses liées aux fonctions productives et non-productives pour chaque individu. **Néanmoins, ces systèmes ne prennent pas en compte de façon directe la variabilité animale de l'efficacité alimentaire et de la composition du gain (Hauschild et al., 2010) : les besoins nutritionnels des animaux ne varient qu'en fonction des performances individuelles observées (poids vif et ingestion) et les calculs d'apports recommandés d'aliments ne considèrent qu'une efficacité alimentaire et une composition du gain de poids moyenne et égale pour chaque individu.** En revanche, lorsque les régimes alimentaires sont formulés en fonction des variations génétiques de l'efficacité alimentaire (ingéré résiduel ; **IR**), une amélioration importante des performances économiques et environnementales est documentée chez le porc (Soleimani et al., 2021). Malheureusement, cela ne peut pas être proposé à l'heure actuelle sur le terrain car cette approche dépend de la disponibilité des lignées génétiques divergentes utilisées pour l'instant uniquement à des fins de recherche. Cela prouve néanmoins l'intérêt d'optimiser les régimes en fonction du potentiel des animaux à valoriser les régimes alimentaires. Des améliorations semblables ont été aussi rapportées chez la vache laitière (Fischer et al., 2020) et l'agneaux en croissance (Rajaei Sharifabadi et al., 2016) à partir d'un phénotypage préalable de l'efficacité alimentaire. Cependant cette stratégie reste aujourd'hui soumise à des freins, comme la dépendance à un phénotypage très chronophage et coûteux. **Il existe un réel intérêt à prendre en compte la variabilité animale de l'efficacité alimentaire pour améliorer le calcul des besoins nutritionnels de chaque individu et la prédiction de leurs réponses à la réduction d'intrants, mais des outils et des nouvelles méthodes sont nécessaires pour la caractériser et piloter facilement en conditions de terrain.**

7.3. Programme de recherche

Pour contribuer aux transitions agroécologiques de l'élevage, il s'avère essentiel de comprendre et prédire la variabilité inter-animal (génétique + micromilieu) et temporelle (aléas sanitaires et âge des animaux) de l'efficacité alimentaire avant de la piloter au sein des nouveaux systèmes de recommandations alimentaires qui visent une diminution drastique de l'utilisation d'intrants alimentaires en élevage. Pour cela, je souhaite articuler mon projet HDR en deux volets complémentaires (7.3.1 et 7.3.2) dont les questions de recherche et les interactions sont schématisées dans la Figure 26. La possible fusion de ces deux approches (variabilité inter-animal et temporelle) sera traitée succinctement dans une dernière section 7.3.3.

Figure 26. Schéma illustrant les deux volets principaux de mon projet HDR (approche statique et dynamique) ainsi que les questions de recherche (QR) associées et leur articulation pour contribuer à faire évoluer le système de recommandations alimentaires.



7.3.1. ALIMENTATION DE PRECISION PAR UNE **APPROCHE STATIQUE** OU NUTRI-GENETIQUE : *Comment piloter la réduction d'intrants alimentaires dans les rations des ruminants en croissance en fonction de la variabilité inter-animal de l'efficacité alimentaire ?*

7.3.1.1. La nutri-génétique comme outil d'avenir pour la nutrition de précision

Le concept de nutri-génétique a été introduit pour la première fois par Brennan et Mulligan lorsqu'ils s'intéressaient à l'étude de l'hypoglycémie chez l'homme (Brennan et Mulligan, 1975). A la différence de la nutriginomique, qui évalue le rôle des nutriments sur l'expression des gènes, **la nutri-génétique vise à étudier comment les variations génétiques des individus affectent leurs réponses aux nutriments. L'un des objectifs de la nutri-génétique est d'identifier le régime alimentaire optimal pour un individu donné sur la base de ses informations génétiques.** La nutri-génétique reste un concept similaire à celui utilisé en production animale pour parler de la co-optimisation du binôme génétique – nutrition (Soleimani et al., 2021). Chez l'homme, elle se base sur le constat de besoins nutritionnels différents entre individus de la même catégorie (même âge, sexe, groupe ethnique, etc..) et d'une variabilité individuelle importante dans la réponse aux différentes interventions alimentaires (Roos et al., 2013). **La nutri-génétique représente aujourd'hui les bases d'une alimentation individualisée chez l'homme (Barrea et al., 2020) et une piste d'avenir pour une alimentation de précision chez les animaux d'élevage (Fontanesi et al., 2015 ; Te Pas et al., 2021 ; Alagawany et al., 2022).** Cette discipline a connu une forte émergence chez l'homme avec l'utilisation de la génomique et notamment le développement par le secteur privé de tests génétiques permettant d'individualiser le régime alimentaire : la nutrition personnalisée (Betts and Gonzalez, 2016) ou en anglais « *genotype-directed nutrition* ». Par exemple, d'après certaines études chez l'humain (Corella et al., 2009 ; 2011), les tests génétiques sur la prédisposition des individus au surpoids permettraient d'établir des recommandations individualisées sur la base de ces informations. Différentes études chez l'humain se sont également intéressées à évaluer le gain d'une nutrition de précision assistée par des informations génétiques par rapport à une nutrition classique sur des patients. Par exemple, Arkadianos et al. (2007) ont trouvé qu'après 10 mois, le groupe de patients qui ont reçu un régime basé sur les résultats d'un test nutri-génétique (en testant 24 marqueurs génétiques répartis dans 19 gènes impliqués dans le métabolisme de nutriments) avaient réussi à perdre plus de poids, et baisser leur indice de masse corporelle et leur glycémie par rapport au groupe contrôle recevant un régime basé sur des recommandations générales. Ces résultats encourageants contrastent néanmoins avec plusieurs études qui n'ont pas observé de différences entre une nutrition basée sur la génétique des individus et celle basée sur des recommandations plus globales (Grant et al., 2013 ; Nielsen and El-Sohehy, 2014). La communauté scientifique semble être d'accord pour considérer qu'**à l'avenir la nutrition de précision chez l'humain ne doit pas être basée exclusivement sur la composante « génétique » de la variabilité individuelle, car d'autres facteurs au-delà de la génétique doivent être pris en compte lors des recommandations individualisées des apports alimentaires (Roos et al., 2013).** Cela concernerait par exemple des informations *omiques* sur le métabolome de l'individu ou la composition du microbiote intestinal (Toro-Martin et al., 2017), tous deux contrôlés à la fois par la génétique et par l'environnement (Legarra and Christensen, 2023). Dans ce sens, les termes nutrition

personnalisée et nutri-génétique semblent **évoluer vers une incorporation des informations autres que la génétique**, tels que les marqueurs métaboliques ou microbiens, pour concevoir le régime optimal d'un individu (Roos et al., 2013 ; O'Donovan et al., 2016). Il est important de noter que l'effet de l'environnement sur les informations *omiques* est ici rapproché du concept de micromilieu, qui englobe les facteurs environnementaux non contrôlés et spécifiques à chaque individu d'un même lot ou groupe contemporain (par ex : position de l'auge dans la case, l'historique nutritionnel, l'effet maternel, les accidents ou maladie subaigües avant ou pendant le test, etc.).

En ce qui concerne la nutri-génétique, il est intéressant de noter la multitude d'interactions rapportées dans la littérature scientifique entre la prédisposition génétique d'un individu et le type d'alimentation considérée (interaction génétique x régime). Ainsi des recherches chez l'homme ont mis en évidence un ensemble de 16 variants génétiques permettant de prédire le risque de développer l'obésité. Cependant, le caractère prédictif de ces variants dépendrait du type de régime alimentaire considéré (interaction génétique x régime) : par exemple, la consommation de protéines d'origine animale (Rukh et al., 2013 ; Goni et al., 2015), de boissons sucrées (Olsen et al., 2016) ou des régimes riches en acides gras saturés (Casas-Agustench et al., 2014) sont des facteurs de risque d'obésité uniquement chez les individus présentant un nombre élevé d'allèles à risque pour ces variants génétiques, sans pourtant être associés à l'obésité chez les individus que ni portent pas ces allèles à risque.

Dans mon projet HDR, afin d'intégrer les composantes génétiques et de micromilieu de l'efficacité alimentaire à une stratégie d'alimentation de précision basée sur la nutri-génétique, je vais explorer les complémentarités entre les informations génomiques et métaboliques (Christensen et al., 2021 ; Legarra and Christensen, 2023) en collaboration avec mes collègues généticiens de l'UMR GABI d'INRAE (Sébastien Taussat et Pauline Martin).

7.3.1.2. Intérêt du concept de métabo-type pour la nutrition de précision

Le phénotype métabolique ou **métabo-type est défini comme la stratification d'une population sur la base de leur profil métabolique (Gavaghan et al., 2000). Il offre la possibilité d'appliquer une alimentation de précision à des groupes d'individus ayant des capacités métaboliques et/ou besoins nutritionnels proches (O'Donovan et al., 2016 ; Toro-Martin et al., 2017).** Le métabolome d'un individu, l'ensemble de métabolites présents dans un échantillon biologique, représente ainsi un phénotype dit « interne » à l'interface entre l'information génétique contenue dans les gènes (génotype) et les phénotypes externes d'intérêt en zootechnie (Fontanesi et al., 2016). **Le métabo-type résulte ainsi de l'interaction entre le génotype d'un individu et de multiples facteurs environnementaux, dont le régime alimentaire (Garcia-Perez et al., 2020). Il est considéré aujourd'hui comme un vrai intégrateur des déterminants des phénotypes externes, depuis les gènes jusqu'au microbiote (Beebe and Kennedy, 2016).** Chez l'homme il est généralement admis que les métabo-types sont un reflet des variations inter-individuelles dans les réponses à l'alimentation (Garcia-Perez et al., 2020) et aux besoins nutritionnels (O'Donovan et al., 2015). **Par conséquent, il peut être admis que les spécificités métaboliques des individus peuvent traduire des besoins nutritionnels différents et**

peuvent donc aider à établir des recommandations alimentaires centrées sur la notion de métabo-types. Une synthèse de différentes études chez l'homme a montré par exemple que le profil métabolique des individus basé sur la concentration plasmatique en acides gras, lipoprotéines, glucose, insuline et autres biomarqueurs permettait de discriminer la capacité des individus à répondre favorablement à une intervention nutritionnelle pour atténuer le syndrome métabolique (Riedl et al., 2017). Dans une étude chez des adolescents en surpoids il a été suggéré que les effets bénéfiques de certains suppléments nutritionnels, censés réduire l'inflammation et améliorer la sensibilité à l'insuline, étaient moins visibles chez les individus dont le métabo-type était moins favorables en termes de risque cardio-métabolique (concentration de cholestérol, glucose et insuline plasmatique) (Connaughton et al., 2014). Les travaux de la littérature scientifique ainsi que mes propres résultats suggèrent que les nutriments absorbés chez le ruminant ne sont pas métabolisés de façon identique d'un individu à l'autre au sein d'un même groupe de contemporains et que certaines signatures métaboliques permettent de différencier des groupes d'animaux selon leur efficacité alimentaire (Cantalapiedra-Hajar et al., 2020 ; Jorge-Smeding et al., 2021, 2022). Associé à la notion de phénotype métabolique ou métabo-type, il est extrêmement important d'identifier des signatures métaboliques qui soient i) répétables, c'est-à-dire des signatures métaboliques propres à un individu et mobilisables dans le cadre d'une approche nutri-génétique et ii) reliées au phénotype d'intérêt, c'est-à-dire à la capacité du ruminant à transformer les nutriments de façon efficace. Les métabo-types doivent donc se voir comme des signatures métaboliques répétables. Dans la réflexion de mon projet HDR j'ai voulu calculer a posteriori la répétabilité de certains paramètres métaboliques mesurés au moins deux fois sur le même individu dans les différents projets que j'ai pu conduire seul ou en collaboration (Tableau 2 ; résultats non publiés). Il en résulte ainsi qu'une vingtaine de métabolites plasmatiques présentent une répétabilité très haute ($0,7 \leq r \leq 0,9$), dont 4 (créatinine, carnosine, acyl-carnitine, et certains métabolites de la famille des phosphatidylcholines) sont retrouvés dans au moins deux projets indépendants chez le bovin. **Ces métabolites traduisent donc probablement des signatures qui sont propres à chaque individu et leur combinaison pourrait constituer des vrais métabo-types chez le ruminant.**

Tableau 2. Métabolites plasmatiques répétables chez le bovin.

	Nom du projet	Répétabilité [#]
Répétabilité élevée ($0,7 \leq r \leq 0,9$)		
Creatinine	Effimet ¹	0,95
Dimethyl-arginine	Effimet	0,89
Indolepropionic acid	Nitrobeef ²	0,86
Acyl-carnitine	Proleval ³	0,84
Taurine	Effimet	0,82
3-methylhistidine	Smartcow ⁴	0,81
Proline	Proleval	0,80
Glycine	Proleval	0,78
Sarcosine	Effimet	0,77
Serine	Proleval	0,77
Indoleacetic acid	Smartcow	0,76
Carnosine	Effimet	0,76
Carnosine	Smartcow	0,76
Acyl-carnitine	Effimet	0,75
Citrulline	Effimet	0,73
Indoleacetic acid	Nitrobeef	0,70

Creatinine	Nitrobeef	0,70
Histidine	Proleval	0,70
Phosphatidylcholines	Effimet	>0,70
Phosphatidylcholines	Proleval	>0,70
Répétabilité modérée (0,4≤r<0,7)		
Δ ¹⁵ N	Phileo ⁵	0,69
Histidine	Effimet	0,68
Serine	Effimet	0,68
Valine	Effimet	0,68
Homoarginine	Smartcow	0,64
5-Aminovaleric acid	Nitrobeef	0,63
β-Aminobutyric acid	Nitrobeef	0,63
Taurine	Proleval	0,63
Carnosine	Proleval	0,61
Homoarginine	Nitrobeef	0,61
Putrescine	Effimet	0,61
Glutamate	Smartcow	0,61
Leucine	Effimet	0,59
Arginine	Nitrobeef	0,59
Δ ¹⁵ N	Proleval	0,58
Δ ¹³ C	Nitrobeef	0,58
Creatinine	Smartcow	0,56
Betaine	Smartcow	0,54
Glutamine	Nitrobeef	0,52
Tryptophan	Effimet	0,52
Tryptophan	Smartcow	0,52
Alanine	Proleval	0,52
Glycine	Nitrobeef	0,51
Creatinine	Proleval	0,50
Methionine	Effimet	0,50
Sphingomyelins	Effimet	>0,50
Sphingomyelins	Proleval	>0,50
Citrulline	Nitrobeef	0,48
Arginine	Smartcow	0,48
Serotonin	Nitrobeef	0,48
L-Anserine	Smartcow	0,48
Glycine	Effimet	0,47
Tyrosine	Nitrobeef	0,47
Hydroxy-proline	Effimet	0,47
Indolepropionic acid	Smartcow	0,47
Kynurenine	Smartcow	0,46
Ornithine	Effimet	0,46
p-Cresol sulfate	Nitrobeef	0,45
Hydroxy-proline	Proleval	0,44
Betaine	Nitrobeef	0,44
Kynurenine	Proleval	0,44
Arginine	Effimet	0,43
Threonine	Effimet	0,41
D-methylarginines	Smartcow	0,41
L-Anserine	Nitrobeef	0,41
Ornithine	Proleval	0,40

[#]Répétabilité définie comme la tendance des individus à maintenir au cours du temps le même classement basé sur la concentration plasmatique des métabolites plasmatiques : proportion de la variance totale (corrigé des effets environnementaux connus) expliquée par les différences entre individus et calculée comme le « *intra-class correlation coefficient* » ($\sigma_{\text{animal}} / (\sigma_{\text{animal}} + \sigma_{\text{residuel}})$).

¹Etude publiée dans Cantalapiedra-Hijar et al. (2020) avec 60 jours de différence entre les analyses (jeunes bovins)

²Etude publiée sous forme d'abstract (Cantalapiedra-Hijar et al., 2022 ; ISEP) avec 4 semaines de différence entre les analyses (jeunes bovins)

³Etude publiée dans Mendowski et al. (2019) avec en moyenne 4 semaines de différence entre les analyses (vaches laitières)

⁴Etude publiée dans Correa-Luna et al. (2022) avec en moyenne 4 semaines de différence entre les analyses (vaches laitières).

⁵Etude publié dans Cantalapiedra-Hijar et al., 2022 avec 60 jours de différence entre les analyses (jeunes bovins)

Dans la continuité de cet exercice d'exploration des résultats émanant de mes recherches, j'ai voulu aussi étudier la possibilité de stratifier des groupes d'animaux sur la base de leur profil en métabolites hautement répétables. Aussi, j'ai pris l'exemple des données métabolomiques du projet Effimet (Cantalapiedra-Hijar et al., 2020), avec 8 métabolites montrant une répétabilité élevée ($r > 0,7$), pour trouver les similitudes/différences entre individus sur la base de leur profil métabolique répétable à partir d'une classification ascendante hiérarchique. Les résultats obtenus permettent de classer l'ensemble des individus sur 3 métabo-types principaux (Figure 27). Cette analyse préliminaire a été faite avec un nombre réduit de métabolites et d'individus mais elle ouvre la porte à ce type d'analyse de façon systématique dans mes différents projets (trois nouveaux projets déjà disponibles et un autre à venir) afin d'identifier des métabo-types répétables chez le ruminant en croissance/engraissement associés à des phénotypes externes d'intérêt en nutrition animale (objectif de l'étude #3 présentée ci-après). Concernant la question du lien entre les métabo-types identifiés et l'efficacité d'utilisation des nutriments, il est à noter que certains métabolites répétables identifiés à partir des données acquises dans mes différents projets (Tableau 2) avaient déjà été reliés à l'efficacité alimentaire chez le ruminant, tels que la créatinine et diméthyl-arginine (Jorge-Smeding et al., 2021), sarcosine (Meale et al., 2017) et acyl-carnitines (Foroutan et al., 2020).

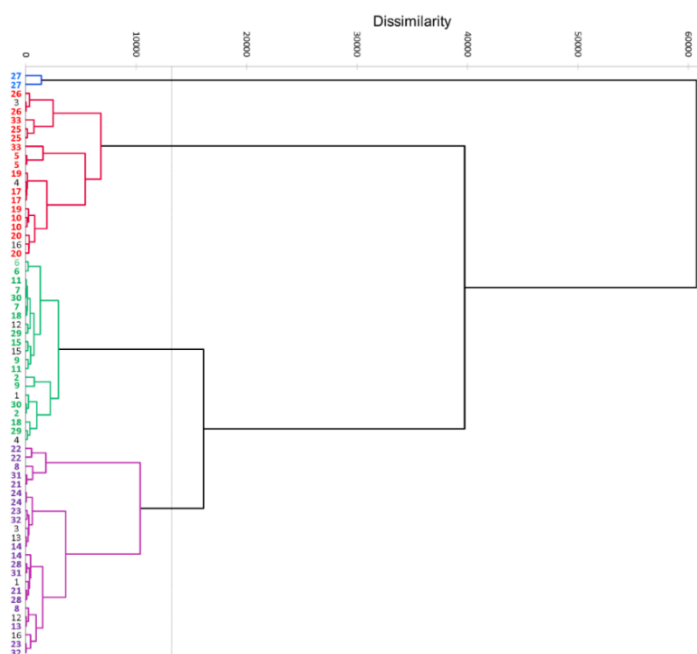


Figure 27. Classification ascendante hiérarchique à partir de 8 métabolites plasmatiques montrant une forte répétabilité chez le bovin en engraissement ($r > 0,7$; Tableau 2) et permettant d'identifier 3 métabo-types principaux (rouge, vert et violet). Les numéros colorés font référence aux animaux dont les deux répétitions sont classées dans le même cluster ou métabo-type. La valine, la créatinine, la taurine et la phosphatidylcholine (PC ae C30 :1) semblent contribuer le plus à la constitution de ces métabo-types.

La répétabilité d'un caractère est souvent évoquée comme étant la limite supérieure de l'héritabilité (Lynch and Walsh, 1998), mais à la différence de celle-ci, elle intègre la variance environnementale (non-contrôlée ou micromilieu) en plus de la variance génétique. **La variabilité d'un métabo-type répétable pourrait donc refléter la variabilité génétique entre individus mais aussi l'effet qu'un**

environnement non-contrôlé ou micromilieu aurait sur l'individu de façon permanente. Parmi les métabolites ou signatures métaboliques montrant une bonne répétabilité chez le bovin en engraissement (Tableau 2), des héritabilités modérées ont été estimées chez certains d'entre eux tels que la créatinine et la bétaine ($h^2 = 0,35$ et $0,34$ respectivement ; Li et al., 2020) ou l'abondance naturelle en ^{15}N dans le plasma ($h^2 = 0,28$; Guarnido Lopez et al. 2021), ce qui en font des candidats potentiels pour constituer des métabo-types intéressants du point de vue d'une alimentation de précision basée sur une approche nutri-génétique. **Un métabo-type qui persiste dans le temps pourrait être un déterminant robuste du phénotype auquel il est relié (Derno et al., 2019).** Le concept de métabo-type a été récemment utilisé dans quelques études chez la vache laitière pour caractériser la susceptibilité des individus à développer une mammite (Zandkarimi et al., 2018), pour identifier des catégories métaboliques chez des animaux avec un état d'engraissement élevé (Ghaffari et al., 2020) ou pour essayer de mettre en évidence des caractéristiques métaboliques propres à l'individu efficient (Derno et al., 2019). Néanmoins, à ma connaissance, aucune étude chez le ruminant n'a pour l'instant mobilisé le concept de métabo-type pour piloter, avec ou sans les informations génomiques, l'alimentation ou la conduite des animaux d'élevage.

En résumé, comme étape préalable à la mise en place d'une approche nutri-génétique, il me semble essentiel de pouvoir identifier des métabo-types répétables (voire héritables) de l'efficacité alimentaire à partir des informations génomiques et métabolomiques chez le ruminant.

7.3.1.3. L'ingéré résiduel des animaux comme phénotype à cibler pour moduler l'alimentation ?

Un des critères d'efficacité alimentaire le plus fréquemment utilisé, notamment par les généticiens, est l'ingéré résiduel (IR) défini comme la différence entre l'ingestion observée d'un animal et l'ingestion attendue compte tenu des performances observées. L'intérêt de travailler avec des résidus issus de modèles de régression comme celui de l'IR, est l'indépendance (au moins phénotypique) entre le critère d'efficacité alimentaire et les performances animales incluses dans le modèle en tant que prédicteurs. L'IR est un critère héritable (Taussat et al., 2019) et plus répétable dans le temps que les critères d'efficacité alimentaire basés sur le ratio entre outputs et inputs (Kelly et al., 2010 ; Guarnido Lopez et al., 2022). En outre, selon certains auteurs, le classement des animaux selon l'ingéré résiduel serait reproductible d'un régime à l'autre chez la vache laitière (Potts et al., 2015 ; Fischer et al., 2022), point qui n'a néanmoins pas été confirmé chez le bovin en croissance (Durunna et al., 2011 ; Lahart et al., 2020) bien qu'une corrélation génétique très élevée entre l'IR mesuré avec deux régimes contrastés ait été retrouvée chez la vache allaitante (Martin et al., 2019). **La répétabilité des phénotypes est un point essentiel pour mettre en place une alimentation de précision dite « statique ». En effet, il est difficilement envisageable d'attribuer un régime optimal à un groupe d'individus donné pour toute la durée d'engraissement lorsque le critère qui permet d'approcher leur potentiel à valoriser les régimes n'est pas « stable » ou répétable au cours du temps.** De plus, selon certains auteurs, une bonne partie de la variabilité de l'IR semble être déterminée par des mécanismes liées à la prise alimentaire et notamment l'appétit (Perkins et al., 2014 ; Pitchford et al., 2018 ; Lines et al.,

2018). Ce phénotype est également répétable au cours du temps et il peut être facilement modulé au travers des stratégies d'alimentation axées sur l'encombrement et la densité nutritionnelle de la ration. D'après les recherches chez le porc et la vache laitière, l'alimentation de précision axée sur le critère IR devrait prioriser les régimes plus denses en nutriments pour les animaux efficaces et moins denses pour les animaux moins efficaces (Soleimani et al., 2021 ; Ben Meir et al., 2021). D'un point de vue physiologique, cette conclusion peut paraître contre-intuitive car il est logique de penser que les individus efficaces, qui métabolisent mieux les nutriments vers l'anabolisme, devraient recevoir une alimentation moindre en nutriments par rapport aux individus non-efficaces qui les dirigent vers le catabolisme. Cependant le faible nombre de données existantes chez le porc suggèrent que les besoins nutritionnels des animaux sont identiques quel que soit le phénotype IR (Brossard et al., 2012) et par conséquent un individu efficace qui ingère moins que prévu (phénotype IR négatif) devrait avoir logiquement un régime plus riche en nutriments pour couvrir ses besoins par rapport à un animal inefficace qui ingère plus que prévu (phénotype IR positif). **Il me paraît essentiel de confirmer par différentes approches expérimentales chez le ruminant que les variations d'IR entre individus sont essentiellement dues à des différences de prise alimentaire ou appétit et non pas à des régulations métaboliques, et par conséquent qu'un animal efficace selon l'IR aurait besoin d'un régime plus dense en nutriments par rapport à un animal inefficace.** Les données de deux projets acceptés et d'un autre en cours de montage serviront à répondre à ce premier questionnement tout au début de mon projet de recherche HDR.

7.3.1.2. Questions de recherche

J'identifie trois questions de recherche (QR) pour le premier volet de mon projet HDR autour d'une approche statique d'alimentation de précision :

QR#1. Quelle est la part du phénotype IR expliquée par des phénomènes liés à la prise alimentaire et quelle est la part expliquée par les régulations métaboliques ?

QR#2. Peut-on prédire de façon précoce la classe IR des animaux en cumulant l'information de métabo-types et l'information génomique ?

QR#3. Comment moduler par une approche nutri-génomique l'apport d'intrants alimentaires en fonction de la classe IR des animaux ?

7.3.1.3. Objectifs

Dans un premier temps, il s'agira d'évaluer la pertinence de concevoir une alimentation de précision statique axée sur l'IR des ruminants en croissance et le potentiel des métabo-types (signatures métaboliques répétables) et marqueurs génomiques pour guider une stratégie d'alimentation de précision. Dans un second temps, j'envisage de faire la preuve de concept sur le potentiel d'une alimentation de précision basée sur une approche nutri-génomique : démonstration de la marge

d'amélioration des performances technico-économiques et environnementales qui résulte d'une modulation des intrants alimentaires en fonction de la classe IR des individus prédite à partir du métabotype et les informations génomiques. Dans un troisième et dernier temps, je souhaite, pouvoir modéliser l'influence de la variabilité inter-animal de l'IR sur les réponses animales aux variations d'intrants dans les rations en m'appuyant sur le modèle statique actuellement utilisé dans le système INRA (Inration).

7.3.1.4. Projets de recherche

Pour répondre aux objectifs de ce premier volet, je m'appuie sur des projets déjà réalisés, en cours et à venir qui sont détaillés ci-après. L'articulation de ces projets, les questions de recherche associées, les compétences à développer, les collaborations à établir et la stratégie d'encadrement sont résumées dans le tableau 3.

7.3.1.4.1. Projet #1 (TNA Smartcow ; 2021-2023 [accepté ; porteur]) : Est-ce que des régulations métaboliques associées au phénotype IR existent lorsque les animaux sont alimentés à même niveau d'ingestion ? (QR#1)

La question sur les vraies relations de cause à effet entre le phénotype IR et les différents mécanismes biologiques fréquemment associés a été soulevée dans une synthèse que j'ai coordonnée (Cantalapiedra-Hijar et al., 2018). Concrètement, nous sommes arrivés à la conclusion qu'il est extrêmement difficile, à partir de nos propres données et celles de la littérature, d'écarter l'hypothèse d'une relation entre l'IR et certains mécanismes biologiques, expliquée uniquement par les différences d'ingestion. **Autrement dit, une prise alimentaire contrastée (régulée ou pas par un appétit différent) pourrait, en effet, s'avérer être un déterminant majeur des différences d'IR entre individus.** J'ai voulu construire un projet pour tester si les régulations métaboliques souvent associées au phénotype IR étaient indépendantes du niveau d'ingestion des animaux (Jorge-Smeding et al., 2021). J'ai pu bénéficier d'un financement au sein du projet EU H2020 Smartcow (*transnational activities*) pour mener en 2021-2022 une importante étude avec 60 jeunes bovins en engraissement au TEGASC (Irlande) en utilisant un schéma croisé avec deux niveaux d'ingestion : à volonté vs restreint, le régime expérimental étant identique pour tous les animaux (Figure 28). **L'objectif était d'évaluer à l'aide de biomarqueurs plasmatiques (métabolites et hormones) les régulations métaboliques associées à l'IR lorsque les animaux sont alimentés à même niveau d'ingestion.**

Par exemple, une association entre les concentrations plasmatiques des acides aminés ramifiés, signaux de la synthèse protéique, et le phénotype IR des bovins avait été retrouvée dans différentes études que j'ai pu coordonner (Jorge-Smeding et al., 2021, 2023) ainsi que dans la littérature (Foroutan et al., 2020 ; Touitou et al., 2022 ; Taiwo et al., 2022).

Tableau 3. Résumé du premier volet de mon projet de recherche HDR avec les différentes actions et chronologie dans le temps.

Projet HDR. Alimentation de précision chez le ruminant en croissance : vers une prise en compte des variations d'efficience alimentaire pour diminuer les intrants en élevage				
	APPROCHE STATIQUE : Réduction d'intrants alimentaires en fonction de la variabilité animal sur l'IR			
Nom du projet	<i>TNA SMARTCOW</i>	<i>NUTRIMARKERS</i>	<i>META2BO ?</i>	<i>NUTRIGEN ?</i>
Questions de recherche	QR#1	QR#1, QR#2 et QR#3	QR#2	QR#1, QR#2 et QR#3
Statut	Accepté/Porteur	Accepté/Porteur	En perspective	En construction
Financement	H2020	Privé (APISGENE)	A identifier (INRAE-Phase ?)	A identifier
Année				
2023				
2024				
2025				
2026				
2027				
2028				
Encadrement prévu	Aucun	Postdoc 24m	Thèse ?	Master2 ?
Compétences à acquérir	Aucune	Modèles de prédiction multi-dimensionnelles	Perfectionnement outil bio-informatiques et <i>machine learning</i>	Initiation à la modélisation
Collaborations et réseau	INRAE-Umrh Teagasc Trakia University	INRAE-Gabi Idele Elliance IRTA, Espagne	Groupes internationaux sur métabolomique-ruminants ? INRAE-Pfem ? Statisticiens sur IA ?	INRAE-Genphyse? INRAE-Mosar? Idele? INRAE-Pegase?

Cependant, étant donné la forte corrélation existante entre l'ingestion de protéine (apport PDI) et les concentrations plasmatiques des AA ramifiés (Paton et al., 2015), il n'était pas possible à partir de nos études, et celles d'autres équipes, de discerner la relation de cause à effet entre la concentration plasmatique de ces AA et le phénotype IR. Les analyses métabolomiques du plasma récolté dans ce projet ont été réalisées fin 2022. J'envisage d'étudier ces données en priorité (année 2023) pour déterminer le degré de différences d'IR entre individus dictées par les variations de prise alimentaire vs régulations métaboliques. Etant donné l'utilisation des mesures répétées sur le même animal, j'envisage également d'identifier des métabo-types répétables et ainsi que leur association avec l'efficacité alimentaire des animaux. De plus, dans le but d'élargir cette évaluation à d'autres mécanismes biologiques censés expliquer les variations individuelles d'efficacité alimentaire, j'ai également inclus dans le protocole expérimental le prélèvement du contenu ruminal et ainsi sollicité les chercheurs de mon équipe travaillant sur cette thématique (Diego Morgavi et Milka Popova).

Des analyses de séquençage (méta-génomique) du microbiote seront réalisées au cours de l'année 2023 afin d'établir des relations entre le classement IR des animaux et la composition du microbiote ruminal lorsque les mêmes animaux sont alimentés à volonté ou avec la même quantité restreinte d'aliment. Cette analyse permettra de la même manière de vérifier que la relation entre la composition du microbiote ruminal et l'IR des animaux n'est pas simplement expliquée par des différences d'ingestion.

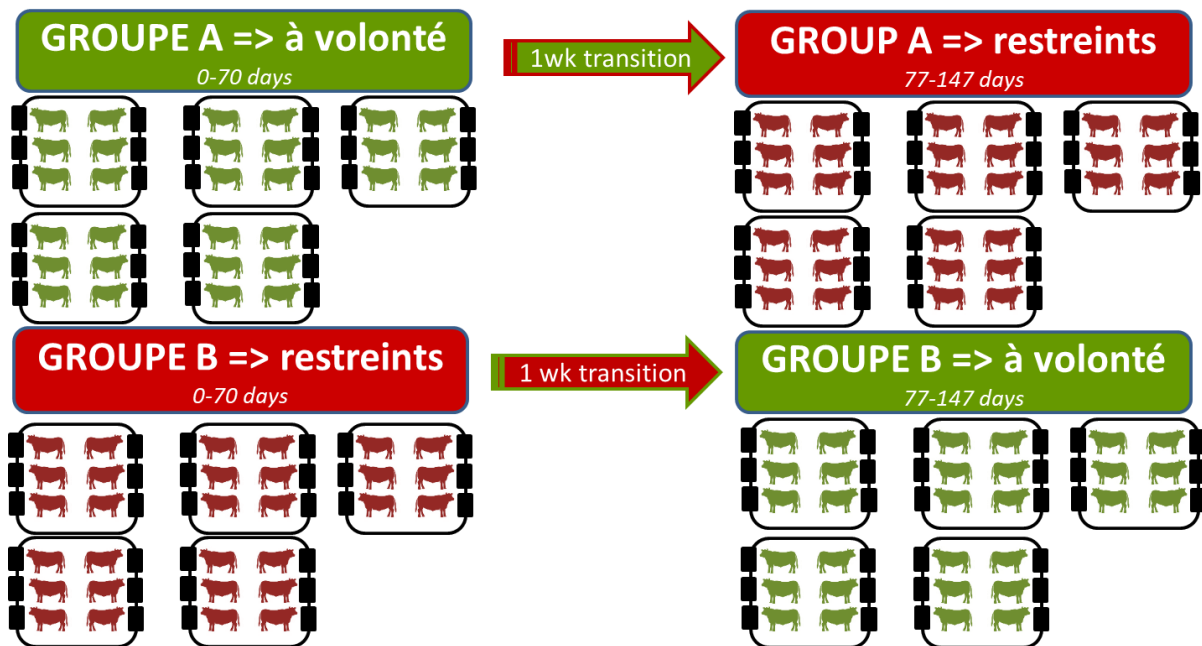


Figure 28. Schéma expérimental permettant de dissocier l'influence de l'ingéré sur la relation entre le classement IR des animaux et des régulations métaboliques. L'ensemble des 60 animaux est alimenté avec le même régime distribué soit à volonté (en vert) soit restreint et en fonction du poids vif des animaux (en rouge). Les animaux les plus extrêmes selon l'IR ($n = 32$) et mesurés à volonté sont aussi prélevés et analysés lorsqu'ils sont restreints.

Si les régulations métaboliques que nous avons préalablement mises en évidence chez les animaux les plus efficaces (Jorge-Smeding et al., 2021 ; Guarnido-Lopez et al., 2022) disparaissent lorsqu'ils

sont alimentés au même niveau d'ingestion que les moins efficaces, nous confirmerions indirectement les résultats obtenus chez le porc (Brossard et al., 2012), i.e. des besoins nutritionnels similaires quel que soit le phénotype IR. A l'inverse, si nous confirmons que des régulations métaboliques à l'origine des variations d'IR existent entre animaux quel que soit le niveau d'ingestion, cela ouvre la porte à l'identification des voies métaboliques susceptibles d'être modulées par l'alimentation. Dans les deux cas une alimentation de précision basée sur la variabilité du phénotype IR peut être proposée mais la stratégie alimentaire pourrait différer en fonction des mécanismes à l'origine de ces variations. Ainsi, si la prise alimentaire est le déterminant principal des différences d'IR entre animaux, une augmentation de l'encombrement de la ration ou une diminution de sa densité nutritionnelle chez les animaux IR positif serait nécessaire. En revanche, si par exemple le métabolisme protéique est le mécanisme principal expliquant les différences d'IR indépendamment de l'ingéré, cela donnerait lieu à une stratégie visant à diminuer la teneur protéique du régime distribué aux animaux les plus efficaces. Des collaborations avec le Teagasc (expérience sur le phénotype IR), l'université bulgare de Trakia (analyse d'hormones) et mon unité de recherche ont été établies pour ce projet que je coordonne. Des échanges d'étudiants/chercheurs sont prévus entre l'université de Trakia et INRAE autour de cette thématique au cours de 2023 dans le cadre du projet Bulgare Greeanimo (www.greenanimo.com) auquel INRAE participe.

7.3.1.4.2. Projet #2 (Nutrimarkers ; 2023-2024 [accepté ; porteur]) : Nutrition de précision chez le bovin en engraissement assistée par des biomarqueurs précoces de l'ingéré résiduel (QR#1, #2 et #3)

J'ai construit et déposé un projet de finalisation auprès du financeur privé APIS-GENE pour donner une application aux recherches initiées en 2015 sur l'identification des biomarqueurs de l'efficacité alimentaire chez le ruminant (suite des projets Effitool et Effitool-plus que j'ai pu coordonner). **L'objectif de Nutrimarkers, divisé en 4 volets, est de proposer chez le jeune bovin en engraissement une alimentation d'engraissement dont la proportion d'intrants alimentaires est dictée par leur efficacité alimentaire (IR) prédite, avant l'engraissement, à l'aide des marqueurs métaboliques et génomiques.** Aujourd'hui les biomarqueurs identifiés en fin d'engraissement (Jorge-Smeding et al., 2021) permettent de classer correctement plus de 80-90% des individus selon leur phénotype IR observé (sur une sous-population d'animaux extrêmes). Les deux premiers volets du projet Nutrimarkers visent à i) confirmer la puissance prédictive de ces biomarqueurs lorsqu'ils sont analysés en début d'engraissement (critère pour orienter précocement l'alimentation des animaux) et ii) à simplifier les méthodes de dosages des métabolites les plus discriminants pour classer les individus par des méthodes simples déployables sur le terrain. Le troisième volet consistera à mesurer les biomarqueurs précoces sélectionnés par dosage simplifié sur toute la bio-banque de plasma obtenu sur la population mâle du programme BEEFALIM (n ≈ 650) afin de calculer leurs héritabilités, leurs corrélations génétiques avec l'efficacité alimentaire et la pertinence de leur éventuelle inclusion dans les équations de prédiction génomique de l'efficacité alimentaire. Cette troisième action sera réalisée en collaboration avec INRAE-Gabi et Eliance. Elle ouvre la porte à une **combinaison intégrative des**

informations génomiques et des phénotypes intermédiaires (biomarqueurs métaboliques) pour caractériser le métabo-type efficient d'un animal dans une perspective de nutri-génétique. L'intégration d'informations complémentaires disponibles, telles que les spectres infrarouges mesurés dans les fèces et le plasma d'une bonne partie de ce dispositif (collaborations en cours avec Donato Andueza de notre équipe), sera envisagée si les premiers résultats sont probants. Pour le volet 4, les résultats des trois premiers volets définiront la modalité de prédiction précoce du phénotype IR à mettre en place dans un essai (année 2024) mobilisant un total de 120 jeunes bovins en engraissement à la station des Etablères (La Roche-sur-Yon ; Chambre d'agriculture). De même les résultats du projet #1 présenté précédemment définiront si une densification nutritionnelle de la ration des animaux les plus efficaces (afin de favoriser leur ingestion) est la stratégie nutritionnelle la plus pertinente une fois que le phénotype IR des animaux est prédit de façon précoce. Une chercheuse postdoctorante financée par le projet (2 ans) travaillera sur les tâches 3 et 4 de Nutrimarkers et sera sous ma responsabilité avec un co-encadrement de S. Taussat (INRAE-GABI et Eliance). **L'ambition finale de ce projet sera le développement d'une équation combinant des informations omiques (Christensen et al., 2021 ; Li et al., 2021), telles que la génomique et la métabolomique, pour prédire le potentiel des individus à valoriser les régimes alimentaires (IR) et ainsi moduler leurs apports de nutriments en conséquence par une approche de nutri-génétique.**

7.3.1.4.3. Projet #3 (Meta2bo ; 2024-2026 [en réflexion ; porteur]) : Méta-analyse des études métabolomiques axées sur le phénotype ingéré résiduel chez le ruminant en croissance (QR#2).

D'après la littérature, une vingtaine d'études métabolomiques ont été réalisées dans les dernières années sur l'exploration de biomarqueurs d'efficacité alimentaire chez le ruminant en croissance-engraissement. Bien qu'il existe des métabolites communs proposés comme des candidats à être des biomarqueurs dans au moins deux études différentes, **l'ensemble de ces travaux ne convergent pas à proposer des biomarqueurs universels et reproductibles d'une étude à l'autre.** Une méta-analyse des études d'association génomique (GWAS en anglais) réalisées chez des bovins viande extrêmes selon leur IR (Duarte et al., 2019) a montré l'intérêt de combiner les informations omiques de différentes études pour identifier des biomarqueurs et des voies métaboliques associées à l'efficacité alimentaire des animaux. Depuis 2016, j'ai réalisé 7 études métabolomiques chez le ruminant basées sur la même plateforme analytique, dont certaines à deux intervalles de temps différents, qui m'ont permis de continuer l'analyse présentée en tableau 2 et figure 27 sur les métabo-types répétables chez le ruminant en lien avec l'efficacité alimentaire. **J'ai initié une réflexion pour un projet visant, par une approche *in silico*, à analyser mes propres données, ainsi que celles d'autres groupes de recherche ayant effectué des études métabolomiques similaires, pour identifier des voies métaboliques fortement impactées par le phénotype IR ainsi que des métabo-types répétables chez le ruminant liés aux processus d'efficacité alimentaire.** Etant donné la nature du travail à réaliser et la disponibilité d'une bonne partie de ces données, **j'envisage de rechercher un financement de thèse pour démarrer une méta-analyse des études métabolomiques chez le ruminant (co-financement département Phase).** Pour ce travail, j'aurais besoin de créer un petit

consortium international intéressé à mettre en commun des données métabolomiques dans une base de données, puis me former notamment auprès de la plateforme d'exploration du métabolisme de mon centre de recherche à la méta-analyse appliquée à ce type de données particulières. Bien que je maîtrise actuellement des outils bio-informatiques permettant de réaliser ce type d'analyse, je souhaiterais perfectionner mes connaissances sur le module « meta-analyse » du logiciel Metaboanalyst® et m'initier à des approches statistiques approfondies basées sur le *Machine Learning* et l'intelligence artificielle pour analyser l'ensemble des données recueillies.

7.3.1.4.4. Projet #4 (Nutrigen ; 2024-2025 [en construction ; porteur]) : Modélisation des réponses animales aux diminutions d'intrants protéiques de la ration en fonction de la génétique des agneaux en croissance (QR#1, #2 et #3)

Le projet NutriGen en cours de construction (Coll. Genphyse et Mosar d'INRAE) aura pour objectif de faire la preuve de concept d'une économie en intrants (sources de protéine importée) chez l'agneau en engraissement lorsqu'on co-optimise la génétique animale (lignées génétiques divergentes selon l'IR de l'unité expérimentale INRAE P3R de Bourges-la Sapinière) et la proportion d'intrants alimentaires dans la ration selon une approche semblable à celle explorée par Soleimani et al. (2021) chez le porc. **Je veux tester si une densification/dilution nutritionnelle des régimes pour les animaux les plus/moins efficaces, respectivement, doit être faite pour tenir compte d'une prise alimentaire ou appétit différent entre lignées (réponse attendue du projet #1).** Pour cela les performances technico-économiques seront évaluées lorsque l'apport du tourteau de soja dans le concentré des agneaux de bergerie est modulé en fonction du génotype de l'animal (lignée IR efficace vs inefficace avec plus ou moins d'intrant, respectivement). Il est attendu qu'à poids final identique, une modulation de la teneur en tourteau de soja du régime en fonction du génotype IR permettra en moyenne de diminuer l'utilisation de cet intrant et d'améliorer les performances environnementales par rapport à une alimentation classique et identique pour tous les individus. Si l'hypothèse est confirmée, j'aurais par la même occasion fait la preuve indirecte que les besoins nutritionnels sont identiques entre les lignées divergentes en IR lorsqu'elles sont exprimées en UF ou PDI/j mais différentes en UF ou PDI/kg MS. **Un deuxième objectif sera de modéliser l'influence de la génétique sur les réponses des agneaux à la diminution d'intrants protéiques en introduisant des réponses marginales « individu-dépendantes » aux coefficients de transformation métabolique de nutriments utilisés par le système INRAE.** Des collaborations avec les unités INRAE Mosar et GenPhyse sont prévues pour renforcer les compétences en modélisation et génétique, respectivement. Un dernier volet du projet sera consacré à évaluer le potentiel de prédiction précoce (avant sevrage) des biomarqueurs d'IR préalablement identifiés en fin d'engraissement et à évaluer leur répétabilité au cours de l'engraissement. Des discussions sont en cours avec d'autres partenaires plus proches du terrain (IDELE) pour élargir le périmètre de ce projet en construction. Un étudiant de master pourrait participer au volet de modélisation en collaboration avec des modélisateurs connaissant le système de recommandations alimentaires des ruminants (Valérie Berthelot [Mosar], Florence Garcia [Pegase]). La première étape pour modéliser l'influence de la classe IR sur les réponses animales à la réduction

d'intrants alimentaires serait d'incorporer cette variable qualitative comme modulateur des valeurs pivots (valeurs moyennes) des paramètres EffPDI et k du système d'alimentation (Figure 29) pour une catégorie d'animaux et pour un régime alimentaire donné.

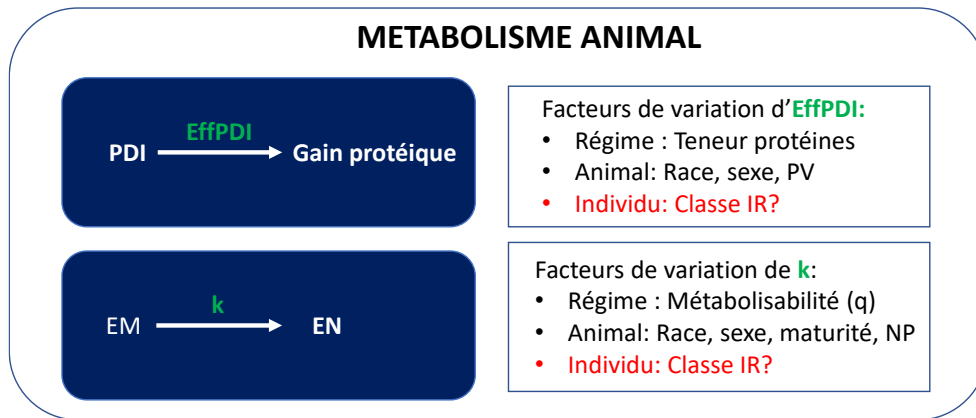


Figure 29. Carte conceptuelle pour montrer (en rouge) comment le phénotype « ingéré résiduel » (IR) pourrait être intégré comme un modulateur des paramètres EffPDI (efficacité d'utilisation de la protéine digestible dans l'intestin [PDI]) et k (coefficient de transformation de l'énergie métabolisable [EM] en énergie nette [EN]) lors de la modélisation des réponses animales à une réduction d'intrants alimentaires. En noir d'autres facteurs de variation en lien avec le type de régime et animal qui sont actuellement considérés comme modulateurs d'EffPDI et k.

Pour mieux conceptualiser l'approche que je souhaite mettre en place sur ce volet j'ai voulu évaluer, lors de la réflexion de mon projet HDR, comment le paramètre EffPDI (efficacité d'utilisation de la protéine digestible dans l'intestin pour la protéosynthèse) simulé par le logiciel INRAtion variait en fonction du phénotype IR mesuré expérimentalement (Guarnido Lopez et al., 2022). Dans cette simulation simple sur un cas concret, deux animaux extrêmes selon leur IR (-0,91 vs +1,22 kg/j), alimentés au même moment avec le même régime alimentaire à base d'ensilage de maïs, ont été utilisées pour calculer le paramètre EffPDI en fonction des performances observées (dont les données d'abattoir). Le résultat de cette simulation (Tableau 4) montre que le paramètre EffPDI calculé était un 18% plus élevé chez l'animal classé dans l'étude comme IR négatif (efficace) par rapport à un autre animal de la même cohorte mais classé comme IR positif (inefficace).

Tableau 4. Efficacité d'utilisation des protéines digestibles dans l'intestin (EffPDI) simulées par le logiciel INRAtion à partir des performances mesurées sur deux animaux extrêmes selon leur ingéré résiduel (efficace vs inefficace) issus de l'étude de Guarnido Lopez et al. (2022).

	MSI ¹ , kg/j	GMQ ¹ , kg/j	Poids moyen ¹ , kg	Apports PDI ² , g/j	Dépôts protéiques ¹ , g/j	EffPDI ³ , %
Animal efficace (IR-)	8,91	1,39	579	784	247	59,2
Animal inefficace (IR+)	9,51	1,09	462	836	233	49,9

¹Performances observées sur deux animaux extrêmes du projet Effi-Science sur 200 jours de mesure (Guarnido Lopez et al., 2022)

²Calculés à partir de la MSI observée et la teneur PDI du régime alimentaire calculée

³Efficacité d'utilisation des protéines digestibles dans l'intestin calculée selon INRA (2018) en prenant en compte d'un côté la synthèse de protéines pour le gain (dépôts protéiques observées), pour les sécrétions endogènes fécales (calculés en fonction de la MSI observée) et pour les phanères (calculé en fonction du poids moyen observé) et de l'autre les apports PDI calculés et l'excrétion d'azote urinaire endogène (calculé en fonction du poids moyen observé).

Les recherches qui seront conduites dans les études présentés précédemment devront apporter des réponses pour savoir si l'EffPDI plus élevée chez l'animal efficient provient d'une régulation métabolique ou d'une ingestion de protéines (PDI) plus faible. Selon la réponse, la stratégie alimentaire ne sera pas la même : à savoir une augmentation de la teneur PDI du régime chez les efficients si l'hypothèse de l'appétit est confirmée vs une réduction si l'hypothèse d'une régulation métabolique est validée. Dans la continuité de cette réflexion j'envisage à l'avenir de tester si les informations fournies par les marqueurs génomiques et métabolomiques permettraient de moduler les paramètres du modèle de rationnement (tels que EffPDI) afin de changer, par une approche nutri-génétique, les recommandations alimentaires en fonction de la génétique de l'animal et de son interaction avec l'environnement.

7.3.1.5. Compétences à acquérir et d'autres collaborations à établir

Perfectionner mes compétences sur les analyses statistiques multi-dimensionnelles en vue de la construction de modèles prédictifs qui mobilisent des informations hétérogènes telles que les métabolites sanguins, les informations génomiques et les données de phénotypage à haut débit (spectres SPIR ou capteurs en ferme) reste une priorité pour moi. Pour cela je compte collaborer avec Yulixaxis Ramayo Caldas (IRTA, Espagne), spécialiste dans le traitement des données *omiques* avec différentes dimensions. Un court stage en 2024 est envisagé à ce sujet. Je compte également m'initier modestement à la modélisation pour être en mesure d'animer un chantier visant à introduire la variabilité individuelle de l'efficacité alimentaire dans les modèles de réponses animales aux apports alimentaires. Dans ce sens, j'ai demandé au plan de formation d'INRAE une initiation à la modélisation et à l'utilisation du logiciel Matlab. Je compte aussi m'appuyer sur les collaborations avec l'unité Mosar d'INRAE pour avancer sur cet objectif et notamment avec le futur maître de conférences qui sera recruté sur le poste « Alimentation de précision et efficacité de valorisation de nouvelles ressources alimentaires » en 2023. Finalement, j'envisage à moyen terme de contacter un ingénieur bio-informatique de mon unité (Pierre Souvignet) chargé de faire évoluer le moteur de rationnement du système INRAE de recommandations alimentaires (Inration). Il s'agira de construire un sous-module du moteur permettant de tester, à partir des données observées expérimentalement, l'influence de la classe IR des animaux sur les paramètres de transformation métabolique utilisés par le système.

7.3.1.6. Positionnement à l'international

L'alimentation de précision très développée chez le porc commence à être un front de science aussi chez le ruminant et des premiers travaux à l'international sont apparus récemment sur le sujet (Lascano et al., 2016 ; Gonzalez et al., 2018). La nutriginétique a été récemment identifiée comme l'une des stratégies en élevage qui favorise l'utilisation de nouvelles ressources non compétitive avec l'alimentation humaine (te Pas et al., 2021). **Néanmoins l'approche nutriginétique, originalement développé chez l'homme pour une nutrition de précision, n'a pas été suffisamment abordée, à ma connaissance, chez aucune espèce animale et constitue une forte originalité de mon projet HDR. A l'avenir, je souhaite me positionner à l'international en leadership sur cette nouvelle**

thématique. Le programme blanc de l'ANR a pour but de donner une impulsion significative à des projets scientifiques ambitieux qui se positionnent favorablement dans la compétition internationale et qui présentent des objectifs en rupture avec les itinéraires de recherche traditionnels. Dans cette optique, je souhaite soumettre un projet axé sur la nutriginétique chez le ruminant dans l'AAP ANR blanc puis en fonction de la réussite de ce dépôt et des résultats obtenus, développer un projet plus large à l'international.

7.3.2. ALIMENTATION DE PRECISION PAR UNE APPROCHE DYNAMIQUE : Comment piloter l'apport d'intrants alimentaires dans les rations des ruminants en croissance alors qu'il existe une variabilité temporelle de l'efficacité alimentaire ?

7.3.2.1. Introduction

L'efficacité alimentaire, comme tous les phénotypes, dépend d'une composante génétique (G), d'une composante environnementale (E) et de leur interaction (G x E). La composante E peut être divisée en facteurs du milieu contrôlés (*macro-milieu* ; commun à un groupe d'animaux contemporains) ou non contrôlés (*micro-milieu* ; s'appliquant de manière différente à chaque individu du même groupe contemporain). Il est à noter que dans cette section je traiterai l'effet âge des animaux comme un facteur environnemental.

Dans la section précédente (7.3.1), j'ai abordé l'efficacité alimentaire par une approche statique : la caractérisation de la variabilité individuelle (génétique + micro-milieu) comme étape préalable et indispensable pour une alimentation de précision basée sur la nutri-génétique. Je suis parti du principe qu'un critère d'efficacité alimentaire répétable et stable au cours du temps, comme l'IR, serait nécessaire pour la mise en place d'une approche nutri-génétique ou statique. Néanmoins, **l'efficacité alimentaire des animaux d'un même groupe contemporain est soumise aux variations temporelles de l'environnement (changements du macro-milieu) et à des interactions G x E qui ne seront pas prises en compte par une approche de type statique.** On sait, par exemple, que l'efficacité d'utilisation des nutriments, tout comme la croissance et les dépôts tissulaires, évoluent avec l'âge (**macro-milieu**) des animaux (INRA, 2018) ou qu'un aléa sanitaire peut avoir un impact différent sur les performances des animaux d'un même lot (**G x E**).

Pour prendre en compte les variations temporelles de l'efficacité alimentaire, l'alimentation de précision basée sur la nutri-génétique doit être complétée par d'autres approches en dynamique (Figure 26). Dans une approche en dynamique, il s'avère essentiel d'utiliser non seulement les performances animales individuelles de base (poids vif et le gain de poids), qui sont responsables d'une bonne partie des variations temporelles de besoins nutritionnels, mais également les variations de composition corporelle et d'efficacité alimentaire de chaque individu au cours du temps. Pour l'approche dynamique, je propose d'utiliser un autre critère d'efficacité alimentaire que l'IR. **En effet, il est essentiel de mobiliser un critère qui évolue au fil du temps, tel que l'indice de consommation (IC), qui capte les changements d'efficacité alimentaire en dynamique.** Contrairement à l'ingéré résiduel, l'IC est basé sur le rapport entre inputs et outputs et non sur des résidus. Par ailleurs, il a une faible répétabilité au cours du temps (Kelly et al., 2010 ; Guarnido-Lopez et al., 2022). En effet, l'IC, tout comme les coefficients de transformation métabolique des nutriments (k, EffPDI) ou l'efficacité d'utilisation de l'azote (EUA), évolue au fil du temps. **Il semble donc être un critère mieux adapté au suivi des changements temporels d'efficacité alimentaire de chaque individu.**

Cette approche d'évaluation dynamique de l'efficacité alimentaire est complémentaire des approches basées sur le phénotypage des performances animales telles que pratiquées pour l'alimentation de précision chez le porc actuellement (Pomar et al., 2009 ; Andretta et al., 2014 ; Gaillard et al., 2020) selon lesquelles les apports alimentaires sont ajustés pour chaque individu à leur poids vif, leur gain de poids et leur ingestion. Conscient de la complexité de ce deuxième volet, je fais le choix de ne pas le développer de façon aussi approfondie que l'approche statique, et de me focaliser principalement sur l'évaluation de l'efficacité alimentaire en dynamique. Ma réflexion est moins avancée, je me suis aussi autorisé à être un peu plus spéculatif sur certains aspects et ma démarche est plus exploratoire.

Pour cette approche dynamique, je fais le choix de deux modèles expérimentaux, l'influence des aléas sanitaires et de l'âge des animaux sur l'efficacité alimentaire (IC), et d'un support conceptuel faisant appel à la modélisation. Je fais l'hypothèse que toute adaptation des besoins nutritionnels au cours du temps est associée à des changements de turnover protéique, et que ce mécanisme est au cœur de mon approche dynamique. Le support conceptuel vise à étudier comment les modifications de turnover protéique peuvent être intégrées dans le calcul des apports recommandés.

7.3.2.1.1 Variations temporelles de l'efficacité alimentaire et du turnover protéique

Le système INRA de recommandations alimentaire pour les bovins à l'engrais prend en compte l'évolution des besoins nutritionnels avec l'âge des animaux. Etant donné que la capacité d'ingestion des bovins à l'engrais augmente de façon presque linéaire avec le poids vif (INRA, 2018), ces besoins sont exprimés en termes de densité nutritionnelle minimale de la ration. Aussi, un changement de la densité nutritionnelle de la ration au cours de l'engraissement (moins de protéines et plus d'énergie) est actuellement préconisé pour les bovins à l'engrais (INRA, 2018). En effet, la composition corporelle et l'efficacité de transformation métabolique de nutriments évoluent au cours du temps et impactent les besoins énergétiques et protéiques des animaux. La teneur corporelle en masse maigre diminue avec l'âge chez le ruminant en croissance (INRA, 2018) tout comme l'efficacité de synthèse des protéines (Lobley, 1993). Cela explique en partie la diminution des apports protéiques recommandés avec l'âge (poids) des bovins en croissance (NRC, 2012 ; INRA, 2018) de façon similaire à ce qui est décrit chez d'autres espèces d'élevage (Sève, 1994 ; NRC, 1994).

Le turnover protéique fait référence au renouvellement continu des protéines corporelles par la synthèse et la dégradation protéique. **Il s'agit d'un mécanisme essentiel à la vie : le changement permanent des protéines d'un organisme, et la vitesse à laquelle il se produit, est crucial pour que l'individu s'adapte à un environnement en constante évolution.** Cependant, le turnover protéique entraîne un coût énergétique très élevé pour l'organisme. Les dépenses énergétiques estimées uniquement pour la synthèse protéique peuvent représenter en moyenne 23 % des dépenses énergétiques totales chez les ruminants (Caton et al., 2000). Ce coût énergétique élevé expliquerait pourquoi les individus avec un turnover protéique diminué sont ceux qui dirigent une plus grande proportion des nutriments vers la

croissance et ont une meilleure efficacité alimentaire mesurée par l'IC (Tomas et al., 1991 ; Mc Carthy et al., 1994 ; Houlihan et al., 1995).

Un lien physiologique entre l'efficacité alimentaire, la composition corporelle et le turnover protéique au cours du temps semble implicite dans les recommandations alimentaires pour les ruminants en croissance (INRA, 2018). Ce lien a été démontré chez l'homme (Soares, 1994 ; Waterlow, 2010), mais pas encore empiriquement chez les bovins en engraissement. Pour une catégorie d'animal donnée, le seul critère permettant de moduler actuellement les apports nutritionnels chez le bovin en engraissement pour prendre en compte les changements d'efficacité au cours du temps est le poids vif de l'animal (voir section 6.2.1). Cependant, la composition corporelle, l'efficacité alimentaire et le turnover protéique varient entre individus, de même poids vif (Guarnido Lopez et al., 2022). **Une évaluation dynamique de la vitesse de turnover protéique des animaux permettrait théoriquement de mieux ajuster les apports à l'évolution des besoins nutritionnels individuels.**

7.3.2.1.2. Aléas sanitaires et turnover protéique

Lorsque les animaux sont atteints de maladie, leurs besoins non-productifs sont souvent accrus du fait de l'activation de la fonction immunitaire et de la dépense énergétique associée. La priorité de l'animal n'est plus la productivité mais sa survie par l'activation et l'entretien d'un système immunitaire qui doit lutter contre les pathogènes. Chez des animaux infestés par des parasites gastro-intestinaux, les besoins énergétiques et protéiques augmentent (Coop and Kyriazakis, 1999). Un tel aléa est souvent associé à une perte de productivité et d'efficacité alimentaire. Ainsi une maladie subaigüe, et donc non détectable, pourrait conduire à déclarer à tort un animal comme inefficace. La réponse immunitaire est très énergivore et consommatrice de nutriments (Lochmiller et Deerenberg, 2000), elle est aussi très dépendante du turnover de certaines cellules et protéines (Cliffe et al., 2005 ; Rauw, 2012). **La vitesse du turnover protéique est fortement modifiée lors de l'adaptation des organismes aux perturbations de l'environnement (Hawkins, 1991 ; Lobley, 2003 ; Rauw, 2012).** Par exemple, le turnover protéique des cellules de l'épithélium intestinal est un mécanisme clé de la résistance animale face au parasitisme gastro-intestinal (Yu et al., 2000 ; Coop and Sykes, 2001 ; Cliffe et al., 2005). D'après une synthèse (Rauw, 2012) la vitesse du turnover protéique conférerait aux animaux la capacité de s'adapter aux changements alimentaires et physiologiques au-delà de son implication dans la réponse immunitaire et aurait donc un rôle global sur la robustesse des individus.

A partir des résultats de la littérature j'émet **l'hypothèse que le renouvellement des protéines corporelles est un mécanisme d'adaptation essentiel et commun à toutes les variations temporelles d'environnement (dont l'âge). Ainsi, le turnover protéique expliquerait non seulement une partie des variations d'IR mesurées en milieu contrôlé (section 6.2.2.2) mais aussi les variations de l'IC face aux aléas sanitaires (dont les pathologies subaigües) et au cours du temps (âge des animaux). Une connaissance en dynamique de l'intensité du turnover protéique des animaux serait cruciale pour accompagner une alimentation de précision au cours du temps en complément d'un phénotypage en dynamique des performances.**

7.3.2.1.3. Support conceptuel - modèle dynamique de simulation de la croissance des bovins (MecSic)

Le modèle MecSic (modèle **Mé**caniste pour la **Si**mulation de la **Cr**oissance ; Hoch et al., 2004), par opposition au modèle empirique et statique adopté par l'INRA pour les calculs des besoins alimentaires dans le module INRAtion (Robelin, 1986), est un modèle dynamique qui simule en cinétique la croissance d'un jeune bovin aux apports alimentaires. **Il permet d'estimer le gain de poids et la composition du gain de poids d'un jeune bovin au jour le jour à partir de l'énergie métabolisable ingérée (force motrice du modèle) et de la typologie d'animal considéré.** Le modèle MecSic prévoit la croissance animale non pas par rapport à une courbe de croissance de référence (comme le modèle statique de Robelin, 1986) mais par l'estimation de la croissance de différents compartiments corporels en fonction du temps grâce à l'utilisation d'équations différentielles. MecSic estime ainsi les dépôts tissulaires (output) à partir de l'énergie métabolisable ingérée (input) et donc modélise une efficacité alimentaire basée sur des ratios (output/inputs) au cours du temps.

Autre particularité, MecSic fait des hypothèses sur les processus biologiques sous-jacents à la croissance, notamment les taux de synthèse et de dégradation des protéines et des lipides (Figure 30). Il est basé sur le principe que le flux continu de synthèse et de dégradation protéique (turnover protéique), piloté majoritairement par l'ingestion d'énergie métabolisable, impacte la composition du gain et donc la composition corporelle des animaux (Figure 30).

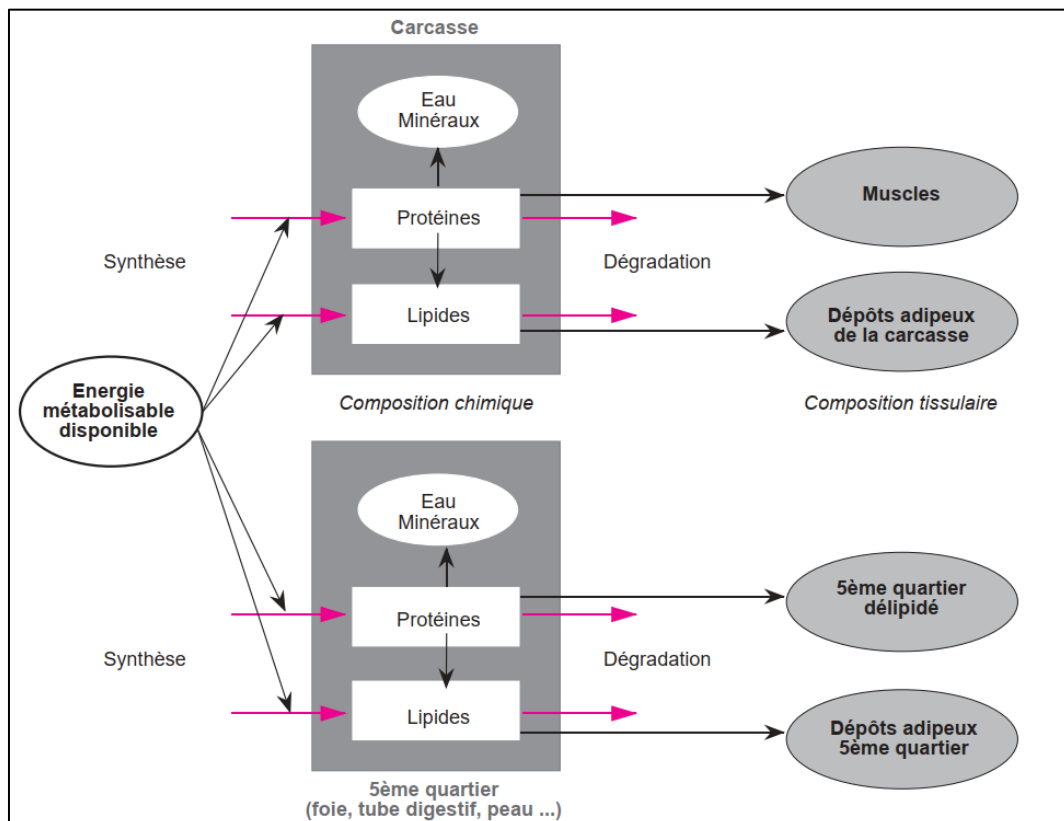


Figure 30. Schéma simplifié du modèle dynamique et mécanistique MecSic pour simuler la croissance et composition du gain de poids vif chez le jeune bovin en engraissement (D'après Hoch et al., 2004)

Il s'agit donc d'un outil conceptuel intéressant pour simuler et tester les interactions au cours du temps entre turnover (flux de synthèse et dégradation protéique), composition corporelle et efficacité alimentaire. Je fais l'hypothèse que les variations mesurables de masse maigre résultent en partie des changements de turnover protéique et que ce dernier permettrait de moduler les apports recommandés au cours du temps au sein du modèle MecSic.

Dans les premières étapes de mon projet HDR autour du volet dynamique d'alimentation de précision, je souhaite m'appuyer sur le modèle MecSic comme un outil d'aide à la conception avant d'envisager un outil de rationnement proprement dit (ambition hors de mon projet HDR actuel). Le modèle MecSic, développé pour modéliser les trajectoires d'un animal moyen, pourrait servir de base pour intégrer les informations individuelles disponibles en dynamique (proxys et capteurs) et raisonner une alimentation individualisée ou par groupes favorisant la réduction d'intrants alimentaires dans l'élevage. **L'idée que je veux explorer serait donc d'inverser l'utilité du modèle MecSic : moduler en dynamique l'apport d'intrants alimentaires (un delta entre l'individu et la moyenne théorique pour la densité nutritionnelle minimale de la ration), compte tenu des flux de synthèse et dégradation protéique estimés à partir de proxys peu ou non-invasifs.**

7.3.2.1.4. Proxies du turnover protéique

Les mesures de référence pour le flux de synthèse et de dégradation des protéines corporelles sont extrêmement complexes. L'évaluation du turnover protéique fait appel à des méthodes soit invasives, soit coûteuses, voire les deux, qui sont difficilement applicables à un grand nombre d'animaux et dans des conditions de terrain. J'ai développé un proxy du turnover protéique sur du long terme (plusieurs semaines) et applicable sur un grand nombre d'individus (Cantalapiedra-Hajar et al., 2019). Cependant, cette approche n'est applicable que pour une évaluation statique du turnover protéique et en conditions expérimentales, du fait de l'administration d'un marqueur. Je souhaite donc développer de nouvelles méthodes permettant de caractériser le turnover protéique dans des conditions de terrain et sur un nombre élevé d'animaux. L'abondance isotopique naturelle de certains acides aminés spécifiques semble être un nouveau proxy prometteur du turnover protéique en dynamique. En effet, il a été démontré que **certains acides aminés s'enrichissent naturellement en ¹⁵N lors des transaminations** (Macko et al., 1987 ; Braun et al., 2014), étape préalable du catabolisme des acides aminés (Waterlow, 2010) **et ce d'autant plus que le turnover des protéines corporelles augmente** (Braun et al., 2014). Cette méthode est actuellement en cours de développement par GC-C-irms dans mon équipe et sous ma responsabilité. Elle sera utilisée dans des expérimentations déjà réalisées ou en cours pour évaluer son potentiel.

En outre, étant donné le fort lien entre composition corporelle (dépôt mais aussi répartition de la masse maigre) et la vitesse de renouvellement protéique, il serait intéressant d'évaluer comment la modélisation des trajectoires des dépôts de protéines dans la carcasse et les viscères chez le bovin permettraient de prédire la vitesse de turnover protéique en dynamique. Pour cela de nouvelles technologies, telles que la bio impédance (% masse maigre vs grasse ; détaillé ci-après) ou les caméras

3D (rapport carcasse vs viscères, non-développés dans ce rapport), couplées à la modélisation me semblent une piste à explorer pour évaluer le turnover protéique en dynamique.

7.3.2.2. Questions de recherche

J'identifie trois questions de recherche (**QR**) pour le deuxième volet de mon projet HDR autour d'une alimentation de précision dynamique :

QR#4. Est-ce que la diminution de l'efficacité alimentaire (augmentation de l'IC) suite à un aléa sanitaire est associée à des changements de turnover protéique ?

QR#5. Est-ce que la diminution de l'efficacité alimentaire (augmentation de l'IC) avec l'âge des animaux est associée à des changements de turnover protéique ?

QR#6. Comment l'évaluation dynamique du turnover protéique peut contribuer à moduler les intrants alimentaires de chaque individu au cours du temps ?

7.3.2.3. Objectifs du deuxième volet

Il s'agira d'élargir mes recherches, récemment initiées, sur le rôle du turnover protéique dans la variabilité inter-animale de l'efficacité alimentaire en milieu contrôlé (sections 6.2.2.2 de ce rapport), à d'autres contextes moins explorés chez le ruminant, tels que les **variations temporelles avec les aléas sanitaires de l'exploitation et l'âge (physiologie du développement)**. **Je souhaite tester l'hypothèse que le turnover protéique est un mécanisme d'adaptation essentiel et commun aux variations temporelles de l'environnement.** En lien avec cet objectif, j'aurais besoin de développer de nouveaux proxies peu ou non-invasifs pour évaluer le turnover protéique de façon dynamique chez le bovin en engraissement. Finalement, j'utiliserai le modèle dynamique MecSic comme support conceptuel pour étudier comment les modifications de turnover protéique, évaluées par des proxies, pourraient être intégrées dans le calcul des apports recommandés.

7.3.2.4. Projets de recherche

Pour répondre aux objectifs de ce deuxième volet je m'appuie sur un projet accepté et d'autres en cours de réflexion qui sont détaillés ci-après. L'articulation de ces projets, les questions de recherche associées, les compétences à développer, les collaborations à établir et la stratégie d'encadrement sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5. Résumé du deuxième volet de mon projet de recherche HDR avec les différentes actions et chronologie dans le temps.

Projet HDR. Alimentation de précision chez le ruminant en croissance : vers une prise en compte des variations d'efficience alimentaire pour diminuer les intrants en élevage			
	APPROCHE DYNAMIQUE : Piloter la réduction d'intrants alimentaires en fonction de la variabilité TEMPORELLE de l'indice de consommation		
Nom du projet	<i>PROTEIN³</i>	<i>Inconnu</i>	<i>Inconnu</i>
Questions de recherche	QR#4	QR#5	QR#6
Statut	Accepté/WP3 leader	En réflexion, porteur	En réflexion, porteur
Financement	ANR	APISGENE+INRAE-PHASE	
Année			
2023			
2024			
2025			
2026			
2027			
2028			
Encadrement prévu	Postdoc 12 mois	Thèse ?	
Compétences à acquérir	-	Modélisation	
Collaborations et réseau	Inrae-Asset Ceisam (Nantes) Inrae-PFEM		Agroscope INRAE-Mosar INRAE-Pegase

7.3.2.4.1. Projet #5 (Protein³ ; ANR 2019-2024 [accepté ; WP3 leader]) : Etude du turnover protéique lors d'une infestation parasitaire chez l'agneau et son lien avec les variations d'efficacité alimentaire (QR#4)

Dans le cadre du projet ANR Protein³ (dont le responsable est Harry Archimède ; INRAE-UR ASSET), j'anime le WP3 qui vise à **étudier le lien entre l'efficacité alimentaire (IC), le turnover protéique et la résistance au parasitisme chez l'agneau élevé en région tropicale humide. L'hypothèse de travail est que l'IC et le turnover protéique augmentent tous deux lorsque les agneaux sont infestés et que la capacité des individus à y faire face est liée à l'intensité de leur turnover protéique (G x E)**. Une deuxième hypothèse est que la supplémentation avec certains acides aminés, censés avoir un rôle dans la réponse immunitaire de l'animal, peut favoriser la résistance des animaux face aux parasites.

Le contexte sanitaire lié au COVID a retardé la mise en place des expérimentations prévues pour le WP que j'anime. Je vais évaluer le turnover protéique corps entier, l'EUA et l'efficacité alimentaire (IC) des agneaux en croissance avant et après un challenge parasitaire. L'étude aura lieu en septembre 2023 en Guadeloupe (INRAE UR ASSET) avec un total de 48 agneaux en croissance, 4 rations expérimentales (deux ressources tropicales différentes croisées avec supplémentation ou non en acides aminés de synthèse) et selon un plan d'étude croisé : pendant le premier test d'efficacité alimentaire, la moitié des animaux seront non-infestés alors que l'autre moitié sera infestée (*Haemonchus contortus*), puis à l'inverse sur un deuxième test d'efficacité alimentaire et après une période de repos. La méthode d'estimation du turnover protéique corps entier que j'ai développée (Cantalapiedra-Hijar et al., 2019) sera complétée par la mesure du turnover isotopique des acides aminés individuels des protéines animales ; tel qu'utilisé dans Cantalapiedra-Hijar et al., 2020) et par des méthodes plus classiques basées sur l'excrétion urinaire de 3-méthylhistidine, biomarqueur de dégradation protéique dans le muscle squelettique.

Je co-encadrerai un chercheur postdoc d'un an (septembre 2023 - août 2024) sur ce travail qui sera effectué entre les unités INRAE UMRH et UR ASSET (Co-encadrant : Jean-Christophe Bambou). **Il est attendu que la vitesse du turnover protéique augmente chez les animaux infestés et soit associée à une perte d'efficacité alimentaire, d'autant plus que les régimes sont déséquilibrés en acides aminés limitants.**

7.3.2.4.2. Projet #6 (2024-2025 ; financement à identifier [Porteur]) : Evolution du turnover protéique avec l'âge du ruminant en croissance et son lien avec l'efficacité alimentaire (QR#5)

Suite à l'étude que j'ai réalisée en 2018 montrant une diminution de l'efficacité d'utilisation de l'azote (EUA) et de l'efficacité alimentaire (augmentation de l'IC) au cours de l'engraissement chez l'agneau (Figure 19), j'ai émis l'hypothèse que la diminution de la capacité du ruminant à déposer du muscle (ou à augmenter le dépôt de gras) avec l'âge est associée à une diminution progressive du turnover protéique au fil du temps. L'objectif de ce projet est d'explorer le lien, à l'échelle

individuelle, entre l'efficacité alimentaire (IC), l'EUA et le turnover protéique chez le ruminant en engraissement au fil du temps. Pour ce faire, je vais utiliser deux études expérimentales déjà réalisées (*Nitrobeef* [2020-2021] chez les jeunes bovins et *Autoprotagno* [2016-2017] chez les agneaux) ainsi qu'une troisième étude en cours (projet *EcoXtract_beef* [2022-2023] chez les jeunes bovins), dans lesquelles il sera possible d'évaluer simultanément ces trois phénotypes à différents stades d'engraissement. Dans ces trois études, des régimes expérimentaux ont été formulés avec des teneurs en protéines différentes et les animaux du même lot ont reçu le même régime alimentaire pendant tout l'engraissement. Ainsi, il sera possible d'évaluer les changements de turnover protéique à différents âges pour des teneurs variables en protéines alimentaires (facteur prépondérant sur l'intensité du renouvellement protéique). Le turnover protéique sera évalué à deux stades différents, séparés d'un mois minimum. Pour cela, j'utiliserai une méthode de référence (excrétion urinaire de 3-méthyl-histidine) et des proxies du turnover protéique peu (abondances naturelles en ^{15}N d'acides aminés spécifiques ; méthode détaillée dans la section 5.1.1.2) ou non invasifs (changement temporel de masse maigre estimée par bio-impédance).

La bio-impédance a été proposée comme une méthode non invasive à faible coût pour évaluer la composition corporelle des ruminants (Sarubbi et al., 2008 ; Lerch et al., 2021). J'ai établi une collaboration avec un chercheur du CNRS (Alexandre Zahariev ; IPHC) travaillant avec cette méthodologie pour évaluer la composition corporelle chez le rongeur. Je suis en train de la tester dans l'étude *EcoXtract_beef* que je coordonne et dans laquelle des mesures de composition corporelle de référence seront réalisées (biopsies in vivo et mesures à l'abattoir). Une comparaison de méthode permettra d'évaluer la bio-impédance. Une chercheuse mexicaine (Elizabeth Robles, Université Autonome de l'État de Mexico) fera un court séjour postdoctoral en juin-juillet 2023 avec moi pour évaluer dans quelle mesure la bio-impédance permet de capter les variations de composition corporelle entre les animaux d'un même groupe contemporain et au cours du temps. Basé sur les données de la littérature (notamment chez l'homme) et le principe de la construction du modèle MecSic, je fais l'hypothèse que les changements de masse maigre au cours du temps sont un reflet des changements de turnover protéique. **Si les proxies testés du turnover protéique sont associés à la chute d'efficacité alimentaire et EUA observés au cours du temps, ils seront proposés comme outils à mobiliser ultérieurement dans le cadre d'une approche dynamique d'alimentation de précision.** Étant donné qu'il s'agit d'un projet qui s'appuie sur des études expérimentales déjà financées, je prévois de réaliser les analyses prévues sur fonds propres et de bénéficier du travail d'un étudiant en thèse. En effet, cette thèse pourra faire le lien entre les résultats expérimentaux obtenus dans le projet #6 et le travail conceptuel par modélisation à réaliser ensuite (projet #7) afin d'évaluer comment l'intégration des variations temporelles de turnover protéique impacte les apports nutritionnels recommandés.

7.3.2.4.3. Projet #7 (2025-2027 [en réflexion]) : Comment les changements temporels de turnover protéique peuvent être intégrés dans le calcul dynamique d'apports recommandés (QR#6) ?

Si un lien temporel entre le turnover protéique et l'efficacité alimentaire (IC) est confirmé à partir des projets #5 et #6, la question de recherche suivante sera : **comment intégrer cette information dans des outils de rationnement pour piloter l'apport de nutriments au cours du temps ? Dans ce projet #7, il s'agira de mobiliser MecSic pour conceptualiser comment les informations relatives aux changements temporels de turnover protéique (synthèse et dégradation) pourraient moduler les apports nutritionnels au cours du temps pour un individu donné.**

Dans une première étape, je souhaite tester la relation qui existe entre les paramètres métaboliques ajustés par le modèle MecSic à partir de l'ingestion d'EM et les performances observées, ainsi que les mesures de turnover protéique disponibles dans les différentes études que j'ai menées chez le jeune bovin Charolais (projet #6). Un premier résultat prometteur serait une bonne cohérence dans le temps entre les flux de synthèse et dégradation protéiques ajustés par MecSic et les mesures du turnover protéique (méthode de référence et proxies). Dans une deuxième étape, je testerai la possibilité d'inverser l'utilisation du modèle : calculer les apports nutritionnels au cours du temps en fonction des informations fournies par les proxies peu invasifs (biomarqueurs) ou non invasifs (bio-impédance) du turnover protéique. Étant donné la complexité de cette approche, je propose de **raisonner les apports recommandés en protéine comme un écart entre l'animal moyen théorique modélisé par MecSic, sur la base de son âge/poids, et les informations individuelles de turnover protéique d'un individu donné.**

Le support conceptuel fourni par MecSic me permettra d'envisager différentes approches par modélisation pour tenir compte des variations temporelles de l'efficacité alimentaire uniques à chaque individu. Il est possible que les proxies proposés, contrairement aux mesures de référence, ne soient pas suffisamment précis pour être mobilisés dans cette approche dynamique. Une recherche d'autres proxies sera envisagée si les résultats de ce projet le justifient. Une thèse dont le financement sera demandé à APISGENE et INRAE-Phase sera proposée afin de faire le lien entre les projets #6 et #7, avec pour objectif de conceptualiser la manière dont les changements de turnover protéique peuvent être intégrés dans un modèle de prédiction d'apports alimentaires au fil du temps.

7.3.2.5. Compétences à acquérir et d'autres collaborations à établir

Comme pour le volet précédent, il est clair que j'aurai besoin d'acquérir des compétences de base en modélisation, puis de renforcer mon réseau national et international de modélisateurs en sciences animales. En ce qui concerne les modélisateurs identifiés, j'ai déjà commencé à établir des premières collaborations avec Sylvain Lerch (Agrocope), qui possède une expertise sur le modèle dynamique MecSic et en physiologie du bovin en croissance. Je souhaite également me rapprocher de l'unité Mosar d'INRAE qui dispose d'une longue expertise en modélisation des trajectoires chez les animaux d'élevage, ainsi que de l'unité Pegase qui travaille depuis plusieurs années sur des modèles de nutrition

de précision chez le porc (Florence Garcia, Ludovic Brossard et Claire Gaillard). Je souhaite également renforcer la collaboration avec Mohammed Benaouda, MC à AgroSup Dijon qui construit actuellement un projet de rattachement à mon équipe de recherche. Son programme de recherche a été conçu pour compléter le mien en utilisant des nouvelles technologies (capteurs) et des méthodes de modélisation pour une alimentation de précision chez le bovin en engraissement. Au niveau international, j'ai identifié deux experts en modélisation de la nutrition des bovins en engraissement, avec lesquels j'envisage de collaborer sur ce volet dynamique : Luis Tedeschi de l'Université du Texas (USA) et Holland Dougherty du Csiro (Australie).

7.3.2.6. Positionnement à l'international

Conscient de la complexité de ce volet, de mon manque de compétence en modélisation et de la plus grande originalité du volet statique par rapport au volet dynamique, j'ai pris la décision de ne pas chercher à devenir un leader dans ce domaine, mais plutôt de collaborer avec des groupes de recherche ayant une forte expertise en modélisation au sein de projets faisant appel à de nouvelles technologies (capteurs) pour l'alimentation de précision. Je suis également convaincu que dans l'avenir et pour les bovins viande, l'approche statique aura une place plus importante dans l'élevage agroécologique que l'approche dynamique, qui nécessite une forte technicité en élevage. Par conséquent, j'ai décidé de mettre mes efforts davantage dans le volet statique présenté précédemment.

7.3.3. ALIMENTATION DE PRECISION PAR UNE APPROCHE STATIQUE ET DYNAMIQUE : Comment piloter l'apport d'intrants alimentaires dans les rations des ruminants en croissance alors qu'il existe une variabilité individuelle et temporelle de l'efficacité alimentaire ?

L'ambition ultime de mon projet de recherche HDR serait de contribuer à l'évolution des recommandations alimentaires pour les ruminants en croissance en combinant les deux approches que j'ai précédemment développées (statique et dynamique). Même si mes réflexions ne sont pas encore totalement matures concernant l'approche dynamique, j'aimerais profiter d'un projet européen en cours de montage pour évaluer la complémentarité de ces deux approches en vue de piloter l'apport d'intrants alimentaires dans l'élevage de ruminants en fonction d'une variabilité inter-animal et temporelle de l'efficacité alimentaire. **Par exemple, une approche statique permettrait de stratifier une population de jeunes bovins broutards dans un centre d'allotement en fonction de leur ingéré résiduel afin de proposer des itinéraires d'alimentation adaptés : les animaux les plus efficaces selon l'ingéré résiduel pourraient partir dans des fermes ayant des ressources locales riches en nutriments (polyculture-élevage), tandis que ceux moins efficaces seraient proposés à des exploitations cherchant à valoriser des ressources fourragères et cellulosiques locales.** L'approche dynamique pourrait ensuite être utilisée dans chacun de ces deux contextes (fermes) de manière similaire : une diminution progressive d'intrants riches en protéines (ou acides aminés de synthèse) au fur et à mesure que le turnover protéique des animaux diminue au cours du temps, ou au contraire une augmentation ponctuelle lorsqu'ils sont atteints d'une maladie subaiguë. L'articulation de ces deux approches n'est pas évidente, et mes ambitions aujourd'hui ne sont que de faire une preuve de concept justifiant un investissement vers ces approches. Le projet ci-dessous pourrait servir de base pour raisonner la complémentarité entre les approches statique et dynamique.

Projet #8 (Financement EU Farm-to-fork, 2024-2028 [collaborateur]) : Piloter la réduction d'intrants alimentaires en fonction d'indicateurs statiques et dynamiques de l'efficacité alimentaire chez le bovin en croissance (QR#3 et QR#6).

Un projet EU (2025-2029) est en cours de montage par les unités INRAE Pegase et UMR Herbivores (AAP HORIZON-CL6-2024-FARM2FORK : *Animal nutritional requirements and nutritional value of feed under different production management conditions*). L'objectif général du projet sera de favoriser l'utilisation des ressources alimentaires locales et la circularité au sein de la ferme/territoire pour limiter l'importation d'aliments (intrants) et la dépendance extérieure de l'Europe. Je contribue à la construction du projet sur les stratégies qui permettraient d'optimiser dans le temps le binôme ressource animale – ressources alimentaires disponibles afin de favoriser l'autonomie alimentaire dans des contextes pédoclimatiques variés. L'idée serait d'établir des recommandations alimentaire pour chaque individu et période en intégrant une variabilité inter-animal et temporelle de l'efficacité alimentaire prédite à partir d'indicateurs dits : i) **internes ou fixes** (*prédiction génomique*), ii) **intermédiaires ou mixtes** (*métabotypes à l'interface entre le génotype et le phénotype externe*) et iii) **externes ou dynamiques** (*capteurs à haut débit du phénotype efficacité alimentaire*). L'idée de cette triple approche est de pouvoir capter

la variabilité de l'efficacité alimentaire due à la fois à l'individu (génétique + micromilieu), l'âge de l'animal, les aléas sanitaires (macro-milieu) et leur possible interaction avec l'environnement (G × E). Cette variabilité de l'efficacité alimentaire pourra ensuite être intégrée dans des moteurs de rationnement pour décider du niveau d'intrant alimentaire nécessaire à chaque contexte : attribution d'une proportion plus importante des ressources de type « *low-opportunity-cost feed* » ou agroécologiques à la génétique animale et périodes de vie les plus propices en limitant l'importation d'aliments depuis l'extérieur d'une ferme/territoire. Etant donné la complexité et l'ambition d'un tel objectif, je pense me focaliser uniquement sur l'intégration d'une variabilité inter-animale et temporelle (âge) de l'efficacité alimentaire lors du calcul des apports individualisés. Il s'agira de faire la preuve de concept sur le gain que l'on peut avoir lorsque l'apport d'intrants denses en nutriments est raisonné en fonction de l'efficacité alimentaire prédite pour chaque individu et période. Cette stratégie reste complémentaire d'autres approches qui ont montré un potentiel dans le cadre de l'alimentation de précision chez le porc : modéliser l'évolution des besoins nutritionnels de chaque individu au cours du temps à partir de capteurs de performances individuelles.

8. PARTENARIAT

PARTENAIRES INTERNATIONAUX

Actuels

- **Sruc**, Ecosse
Biomarqueurs-efficiencce alimentaire
- **Kansas University**, USA
Métabolisme acides aminés
- **Csiro/Univ. Melbourne**, Australie
Biomarqueurs-efficiencce alimentaire

En construction

- **Teagasc**, Irlande
Efficiencce alimentaire bovin viande
- **Agroscope**, Suisse
Efficiencce alimentaire bovin viande
- **Cita**, Espagne
Efficiencce alimentaire bovin viande

A développer

- **Texas University**, USA
Alimentation précision
- **IRTA**, Espagne
Intégration omiques

PARTENAIRES NATIONAUX

Actuels

- **Inrae-Umrh**
*Efficiencce alimentaire, rejets azotés
alimentation ruminants, biomarqueurs*
- **Inrae-Gabi**
Génétique-efficiencce alimentaire
- **Idele**
Biomarqueurs-Efficiencce alimentaire

En construction

- **Inrae-AgroParisTech-Mosar**
Modélisation-efficiencce alimentaire
- **Inrae-Asset**
Parasitisme-efficiencce alimentaire

A développer

- **Inrae-Pegase**
Modélisation-alimentation précision
- **Inrae-Genphyse**
Génétique-efficiencce alimentaire

PARTENAIRES SOCIO-ECONOMIQUES

- **ADISSEO**
Nutrition azotée et métabolisme acides aminés

- **APISGENE**
Efficiencce alimentaire, biomarqueurs

9. Conclusions

Le contexte actuel nous incite à réduire de manière drastique l'utilisation des intrants en élevage tels que les hormones, les antibiotiques et certaines ressources alimentaires, dans une perspective d'agroécologie. En ce qui concerne l'alimentation des animaux, il est notamment question de réduire l'utilisation d'aliments qui entrent en compétition avec l'alimentation humaine, ainsi que ceux produits ou transportés avec des intrants issus de l'industrie pétrochimique (notamment des concentrés riches en céréales et en tourteaux). Néanmoins, les régimes agroécologiques sont moins riches en nutriments et sont donc associés de manière inhérente à une productivité plus faible. La transition agroécologique nécessite le développement de nouvelles stratégies d'alimentation sur mesure afin de ne pas pénaliser la productivité animale et la compétitivité des filières animales. Identifier les individus et les périodes de la carrière d'un animal qui sont les plus sensibles aux diminutions de concentrés constitue un levier d'action pour optimiser l'utilisation de ces aliments riches en nutriments et ne pas trop limiter la productivité animale et les impacts environnementaux. Le cœur de mon projet HDR porte sur l'évolution des recommandations alimentaires chez le ruminant en croissance, en prenant en compte la variabilité inter-animale de l'efficacité alimentaire (déterminants génétiques et influence du micromilieu) mais aussi temporelle (changements du macromilieu et interactions génétique-environnement). Mon projet s'articule sur la prémisse d'un gain net pour la multi performance animale lorsque la transition vers des régimes agroécologiques (réduction d'intrants alimentaires) est menée conjointement avec une stratégie d'attribution des concentrés (riches en céréales et tourteaux) sur mesure, en ciblant uniquement les individus et les périodes de la vie où le bilan s'avère positif en termes de rentabilité et impact environnemental. Cette thématique de recherche s'inscrit dans l'une des orientations scientifiques prioritaires d'INRAE 2030 et représente un front de science actuel. J'ai développé un réseau de collaborations mobilisables pour mon projet, obtenu un financement pour aborder les premières questions de recherche, et d'autres projets sont en cours de construction. Mon expérience de co-encadrement d'étudiants, le nombre de publications co-signées avec eux, ainsi que les financements obtenus témoignent de ma capacité à diriger des recherches.

10. Références bibliographiques

- Alagawany, M., Elnesr, S.S., Farag, M.R., El-Naggar, K., Madkour, M., 2022. Nutrigenomics and nutrigenetics in poultry nutrition: An updated review. *World's Poultry Science Journal* 78, 377–396. <https://doi.org/10.1080/00439339.2022.2014288>
- Andretta, I., Pomar, C., Rivest, J., Pomar, J., Lovatto, P.A., Radünz Neto, J., 2014. The impact of feeding growing–finishing pigs with daily tailored diets using precision feeding techniques on animal performance, nutrient utilization, and body and carcass composition¹. *Journal of Animal Science* 92, 3925–3936. <https://doi.org/10.2527/jas.2014-7643>
- Arkadianos, I., Valdes, A.M., Marinos, E., Florou, A., Gill, R.D., Grimaldi, K.A., 2007. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie-controlled diet. *Nutr J* 6, 29. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-6-29>
- Barrea, L., Annunziata, G., Bordonni, L., Muscogiuri, G., Colao, A., Savastano, S., on behalf of Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) Group, 2020. Nutrigenetics—personalized nutrition in obesity and cardiovascular diseases. *Int J Obes Supp* 10, 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41367-020-0014-4>
- Beebe, K., Kennedy, A.D., 2016. Sharpening Precision Medicine by a Thorough Interrogation of Metabolic Individuality. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 14, 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2016.01.001>
- Ben Meir, Y.A., Nikbachat, M., Portnik, Y., Jacoby, S., Adin, G., Moallem, U., Halachmi, I., Miron, J., Mabweesh, S.J., 2021. Effect of forage-to-concentrate ratio on production efficiency of low-efficient high-yielding lactating cows. *Animal* 15, 100012. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2020.100012>
- Benoit, M., Sabatier, R., Lasseur, J., Creighton, P., Dumont, B., 2019. Optimising economic and environmental performances of sheep-meat farms does not fully fit with the meat industry demands. *Agron. Sustain. Dev.* 39, 40. <https://doi.org/10.1007/s13593-019-0588-9>
- Bequette, B.J., Hanigan, M.D., Lapierre, H., 2003. Mammary uptake and metabolism of amino acids by lactating ruminants., in: D'Mello, J.P.F. (Ed.), *Amino Acids in Animal Nutrition*. CABI Publishing, UK, pp. 347–365. <https://doi.org/10.1079/9780851996547.0347>
- Bergman, E.N., Reulein, S.S., Corlett, R. E., 1989. Effects of obesity on insulin sensitivity and responsiveness in sheep. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 257, E772-81. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1989.257.5.E772>
- Bernard, M., Cheng, L., Chantelauze, C., Song, Y., Jeanleboeuf, A., Sagot, L., Cantalapiedra-Hajar, G., 2020. Nitrogen partitioning and isotopic discrimination are affected by age and dietary protein content in growing lambs. *Animal* 14, 942–951. <https://doi.org/10.1017/S1751731119002647>
- Betts, J.A., Gonzalez, J.T., 2016. Personalised nutrition: What makes you so special? *Nutr Bull* 41, 353–359. <https://doi.org/10.1111/nbu.12238>
- Braun, A., Vikari, A., Windisch, W., Auerswald, K., 2014. Transamination Governs Nitrogen Isotope Heterogeneity of Amino Acids in Rats. *J. Agric. Food Chem.* 62, 8008–8013. <https://doi.org/10.1021/jf502295f>

- Brennan, R.O., Mulligan, W.C., 1975. Nutrigenetics: new concepts for relieving hypoglycemia. M. Evans ; distributed by Lippincott, New York : Philadelphia.
- Broderick, G.A., Mertens, D.R., Simons, R., 2002. Efficacy of Carbohydrate Sources for Milk Production by Cows Fed Diets Based on Alfalfa Silage. *Journal of Dairy Science* 85, 1767–1776. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74251-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74251-3)
- Calsamiglia, S., Ferret, A., Devant, M., 2002. Effects of pH and pH Fluctuations on Microbial Fermentation and Nutrient Flow from a Dual-Flow Continuous Culture System. *Journal of Dairy Science* 85, 574–579. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74111-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74111-8)
- Casas-Agustench, P., Arnett, D.K., Smith, C.E., Lai, C.-Q., Parnell, L.D., Borecki, I.B., Frazier-Wood, A.C., Allison, M., Chen, Y.-D.I., Taylor, K.D., Rich, S.S., Rotter, J.I., Lee, Y.-C., Ordovás, J.M., 2014. Saturated Fat Intake Modulates the Association between an Obesity Genetic Risk Score and Body Mass Index in Two US Populations. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 114, 1954–1966. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.03.014>
- Caton, J.S., Bauer, M.L., Hidari, H., 2000. Metabolic Components of Energy Expenditure in Growing Beef Cattle - Review -. *Asian Australas. J. Anim. Sci* 13, 702–710. <https://doi.org/10.5713/ajas.2000.702>
- Chatelet, A., Gondret, F., Merlot, E., Gilbert, H., Friggens, N.C., Le Floch, N., 2018. Impact of hygiene of housing conditions on performance and health of two pig genetic lines divergent for residual feed intake. *Animal* 12, 350–358. <https://doi.org/10.1017/S1751731117001379>
- Cheng, L., Sheahan, A.J., Gibbs, S.J., Rius, A.G., Kay, J.K., Meier, S., Edwards, G.R., Dewhurst, R.J., Roche, J.R., 2013. Technical note: Nitrogen isotopic fractionation can be used to predict nitrogen-use efficiency in dairy cows fed temperate pasture1. *Journal of Animal Science* 91, 5785–5788. <https://doi.org/10.2527/jas.2012-5378>
- Chikaraishi, Y., Kashiya, Y., Ogawa, N., Kitazato, H., Ohkouchi, N., 2007. Metabolic control of nitrogen isotope composition of amino acids in macroalgae and gastropods: implications for aquatic food web studies. *Mar. Ecol. Prog. Ser.* 342, 85–90. <https://doi.org/10.3354/meps342085>
- Christensen, O.F., Börner, V., Varona, L., Legarra, A., 2021. Corrigendum to: Genetic evaluation including intermediate omics features. *Genetics* 219, iyab167. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyab167>
- Cliffe, L.J., Humphreys, N.E., Lane, T.E., Potten, C.S., Booth, C., Grecis, R.K., 2005. Accelerated Intestinal Epithelial Cell Turnover: A New Mechanism of Parasite Expulsion. *Science* 308, 1463–1465. <https://doi.org/10.1126/science.1108661>
- Connaughton, R.M., McMorro, A.M., Healy, M.L., McGillicuddy, F.C., Lithander, F.E., Roche, H.M., 2014. An anti-inflammatory nutritional intervention selectively improves insulin sensitivity in overweight and obese adolescents wherein baseline metabolite predicts response. *Proc. Nutr. Soc.* 73, E84. <https://doi.org/10.1017/S002966511400113X>
- Corella, D., 2009. APOA2, Dietary Fat, and Body Mass Index: Replication of a Gene-Diet Interaction in 3 Independent Populations. *Arch Intern Med* 169, 1897. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.343>

- Corella, D., Tai, E.S., Sorlí, J.V., Chew, S.K., Coltell, O., Sotos-Prieto, M., García-Ríos, A., Estruch, R., Ordovas, J.M., 2011. Association between the APOA2 promoter polymorphism and body weight in Mediterranean and Asian populations: replication of a gene–saturated fat interaction. *Int J Obes* 35, 666–675. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.187>
- Coop, R. L., et I. Kyriazakis. 1999. Nutrition–Parasite Interaction. *Veterinary Parasitology* 84, 187–204. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(99\)00070-9](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(99)00070-9)
- de Roos, B., 2013. Personalised nutrition: ready for practice? *Proc. Nutr. Soc.* 72, 48–52. <https://doi.org/10.1017/S0029665112002844>
- de Vries, M., van Middelaar, C.E., de Boer, I.J.M., 2015. Comparing environmental impacts of beef production systems: A review of life cycle assessments. *Livestock Science* 178, 279–288. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2015.06.020>
- Derno, M., Nürnberg, G., Kuhla, B., 2019. Characterizing the metabotype and its persistency in lactating Holstein cows: An approach toward metabolic efficiency measures. *Journal of Dairy Science* 102, 6559–6570. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16274>
- Duarte, D.A.S., Newbold, C.J., Detmann, E., Silva, F.F., Freitas, P.H.F., Veroneze, R., Duarte, M.S., 2019. Genome-wide association studies pathway-based meta-analysis for residual feed intake in beef cattle. *Anim Genet* 50, 150–153. <https://doi.org/10.1111/age.12761>
- Dunkelberger, J.R., Boddicker, N.J., Serão, N.V.L., Young, J.M., Rowland, R.R.R., Dekkers, J.C.M., 2015. Response of pigs divergently selected for residual feed intake to experimental infection with the PRRS virus. *Livestock Science* 177, 132–141. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2015.04.014>
- Durunna, O.N., Mujibi, F.D.N., Goonewardene, L., Okine, E.K., Basarab, J.A., Wang, Z., Moore, S.S., 2011. Feed efficiency differences and reranking in beef steers fed grower and finisher diets 1. *Journal of Animal Science* 89, 158–167. <https://doi.org/10.2527/jas.2009-2514>
- Fischer, A., Dai, X., Kalscheur, K.F., 2022. Feed efficiency of lactating Holstein cows is repeatable within diet but less reproducible when changing dietary starch and forage concentrations. *animal* 16, 100599. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2022.100599>
- Fischer, A., Edouard, N., Faverdin, P., 2020. Precision feed restriction improves feed and milk efficiencies and reduces methane emissions of less efficient lactating Holstein cows without impairing their performance. *Journal of Dairy Science* 103, 4408–4422. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17654>
- Fitzsimons, C., Kenny, D.A., Fahey, A.G., McGee, M., 2014. Feeding behavior, ruminal fermentation, and performance of pregnant beef cows differing in phenotypic residual feed intake offered grass silage 1. *Journal of Animal Science* 92, 2170–2181. <https://doi.org/10.2527/jas.2013-7438>
- Fontanesi, L., 2016. Metabolomics and livestock genomics: Insights into a phenotyping frontier and its applications in animal breeding. *Animal Frontiers* 6, 73–79. <https://doi.org/10.2527/af.2016-0011>
- Fontanesi, L., Bertolini, F., Scotti, E., Schiavo, G., Colombo, M., Trevisi, P., Ribani, A., Buttazzoni, L., Russo, V., Dall'Olio, S., 2015. Next Generation Semiconductor Based-Sequencing of a Nutrigenetics Target Gene (*GPR120*) and Association with Growth Rate in Italian Large White Pigs. *Animal Biotechnology* 26, 92–97. <https://doi.org/10.1080/10495398.2014.881369>

- Foroutan, A., Fitzsimmons, C., Mandal, R., Berjanskii, M.V., Wishart, D.S., 2020. Serum Metabolite Biomarkers for Predicting Residual Feed Intake (RFI) of Young Angus Bulls. *Metabolites* 10, 491. <https://doi.org/10.3390/metabo10120491>
- Gaillard, C., Brossard, L., Dourmad, J.-Y., 2020. Improvement of feed and nutrient efficiency in pig production through precision feeding. *Animal Feed Science and Technology* 268, 114611. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2020.114611>
- Garcia-Perez, I., Posma, J.M., Chambers, E.S., Mathers, J.C., Draper, J., Beckmann, M., Nicholson, J.K., Holmes, E., Frost, G., 2023. Retraction Note: Dietary metabotype modelling predicts individual responses to dietary interventions. *Nat Food*. <https://doi.org/10.1038/s43016-023-00690-4>
- Garnett, T., 2009. Livestock-related greenhouse gas emissions: impacts and options for policy makers. *Environmental Science & Policy* 12, 491–503. <https://doi.org/10.1016/j.envsci.2009.01.006>
- Gavaghan, C.L., Holmes, E., Lenz, E., Wilson, I.D., Nicholson, J.K., 2000. An NMR-based metabonomic approach to investigate the biochemical consequences of genetic strain differences: application to the C57BL10J and *Alpk:ApfCD* mouse. *FEBS Letters* 484, 169–174. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)02147-5](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)02147-5)
- Gaye-Siessegger, J., Focken, U., Muetzel, S., Abel, H., Becker, K., 2004. Feeding level and individual metabolic rate affect $\delta^{13}\text{C}$ and $\delta^{15}\text{N}$ values in carp: implications for food web studies. *Oecologia* 138, 175–183. <https://doi.org/10.1007/s00442-003-1429-7>
- Geay, Y., 1984. Energy and Protein Utilization in Growing Cattle. *Journal of Animal Science* 58, 766–778. <https://doi.org/10.2527/jas1984.583766x>
- Ghaffari, M.H., Jahanbekam, A., Post, C., Sadri, H., Schuh, K., Koch, C., Sauerwein, H., 2020. Discovery of different metabotypes in overconditioned dairy cows by means of machine learning. *Journal of Dairy Science* 103, 9604–9619. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18661>
- Gill, M., Smith, P., Wilkinson, J.M., 2010. Mitigating climate change: the role of domestic livestock. *Animal* 4, 323–333. <https://doi.org/10.1017/S1751731109004662>
- Goni, L., Cuervo, M., Milagro, F.I., Martínez, J.A., 2015. A genetic risk tool for obesity predisposition assessment and personalized nutrition implementation based on macronutrient intake. *Genes Nutr* 10, 445. <https://doi.org/10.1007/s12263-014-0445-z>
- Grant, R.W., O'Brien, K.E., Waxler, J.L., Vassy, J.L., Delahanty, L.M., Bissett, L.G., Green, R.C., Stember, K.G., Guiducci, C., Park, E.R., Florez, J.C., Meigs, J.B., 2013. Personalized Genetic Risk Counseling to Motivate Diabetes Prevention. *Diabetes Care* 36, 13–19. <https://doi.org/10.2337/dc12-0884>
- Haque, M.N., Rulquin, H., Andrade, A., Faverdin, P., Peyraud, J.L., Lemosquet, S., 2012. Milk protein synthesis in response to the provision of an “ideal” amino acid profile at 2 levels of metabolizable protein supply in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 95, 5876–5887. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-5230>
- Hauschild, L., Lovatto, P. A., Pomar, J., Pomar, C., 2010. Estimation journalière des besoins nutritionnels individuels des porcs en croissance en fonction de leur parcours de croissance et de consommation. *Journées de la Recherche Porcine*, 42, 99–110.

- Hawkins, A.J.S., 1991. Protein Turnover: A Functional Appraisal. *Functional Ecology* 5, 222. <https://doi.org/10.2307/2389260>
- Herd, R.M., Velazco, J.I., Smith, H., Arthur, P.F., Hine, B., Oddy, H., Dobos, R.C., Hegarty, R.S., 2019. Genetic variation in residual feed intake is associated with body composition, behavior, rumen, heat production, hematology, and immune competence traits in Angus cattle¹. *Journal of Animal Science* 97, 2202–2219. <https://doi.org/10.1093/jas/skz077>
- Hoch, T., Agabriel, J., 2004. A mechanistic dynamic model to estimate beef cattle growth and body composition: 1. Model description. *Agricultural Systems* 81, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.agry.2003.08.005>
- Houlihan DF, Carter CG and McCarthy ID 1995. Protein synthesis in fish. *Biochemistry and Molecular Biology of Fishes* 4, 191-220. [https://doi.org/10.1016/S1873-0140\(06\)80011-1](https://doi.org/10.1016/S1873-0140(06)80011-1)
- Hristov, A.N., Ropp, J.K., 2003. Effect of Dietary Carbohydrate Composition and Availability on Utilization of Ruminant Ammonia Nitrogen for Milk Protein Synthesis in Dairy Cows. *Journal of Dairy Science* 86, 2416–2427. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73836-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73836-3)
- Huhtanen, P., Hristov, A.N., 2009. A meta-analysis of the effects of dietary protein concentration and degradability on milk protein yield and milk N efficiency in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 92, 3222–3232. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1352>
- Hurtaud, C., Lemosquet, S., Rulquin, H., 2000. Effect of Graded Duodenal Infusions of Glucose on Yield and Composition of Milk from Dairy Cows. 2. Diets Based on Grass Silage. *Journal of Dairy Science* 83, 2952–2962. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)75195-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)75195-2)
- INRA (Ed.), 2007. Alimentation des bovins, ovins et caprins : besoins des animaux, valeurs des aliments: tables Inra 2007. Editions Quae.
- INRA (Ed.), 2018. INRA feeding system for ruminants. Wageningen Academic Publishers, The Netherlands. <https://doi.org/10.3920/978-90-8686-292-4>
- Kebreab, E., Castillo, A.R., Beever, D.E., Humphries, D.J., France, J., 2000. Effects of Management Practices Prior to and During Ensiling and Concentrate Type on Nitrogen Utilization in Dairy Cows. *Journal of Dairy Science* 83, 1274–1285. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)74994-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)74994-0)
- Kelly, A.K., McGee, M., Crews, D.H., Sweeney, T., Boland, T.M., Kenny, D.A., 2010. Repeatability of feed efficiency, carcass ultrasound, feeding behavior, and blood metabolic variables in finishing heifers divergently selected for residual feed intake¹. *Journal of Animal Science* 88, 3214–3225. <https://doi.org/10.2527/jas.2009-2700>
- Khalili, H., Sairanen, A., 2000. Effect of concentrate type on rumen fermentation and milk production of cows at pasture. *Animal Feed Science and Technology* 84, 199–212. [https://doi.org/10.1016/S0377-8401\(00\)00130-9](https://doi.org/10.1016/S0377-8401(00)00130-9)
- Klopatek, S.C., Marvinney, E., Duarte, T., Kendall, A., Yang, X. (Crystal), Oltjen, J.W., 2022. Grass-fed vs. grain-fed beef systems: performance, economic, and environmental trade-offs. *Journal of Animal Science* 100, skab374. <https://doi.org/10.1093/jas/skab374>

- Lahart, B., Prendiville, R., Buckley, F., Kennedy, E., Conroy, S.B., Boland, T.M., McGee, M., 2020. The repeatability of feed intake and feed efficiency in beef cattle offered high-concentrate, grass silage and pasture-based diets. *Animal* 14, 2288–2297. <https://doi.org/10.1017/S1751731120000853>
- Laisse, S., Baumont, R., Dusart, L., Gaudré, D., Rouillé, B., Benoit, M., Veysset, P., Rémond, D., Peyraud, J.-L., 2019. L'efficacité nette de conversion des aliments par les animaux d'élevage : une nouvelle approche pour évaluer la contribution de l'élevage à l'alimentation humaine. *INRA Prod. Anim.* 31, 269–288. <https://doi.org/10.20870/productions-animales.2018.31.3.2355>
- Laplante, M., Sabatini, D.M., 2009. mTOR signaling at a glance. *Journal of Cell Science* 122, 3589–3594. <https://doi.org/10.1242/jcs.051011>
- Legarra, A., Christensen, O.F., 2023. Genomic evaluation methods to include intermediate correlated features such as high-throughput or omics phenotypes. *JDS Communications* 4, 55–60. <https://doi.org/10.3168/jdsc.2022-0276>
- Leiva, E., Hall, M.B., Van Horn, H.H., 2000. Performance of Dairy Cattle Fed Citrus Pulp or Corn Products as Sources of Neutral Detergent-Soluble Carbohydrates. *Journal of Dairy Science* 83, 2866–2875. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)75187-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)75187-3)
- Lerch, S., de La Torre, A., Huau, C., Monziols, M., Xavier, C., Louis, L., Le Cozler, Y., Faverdin, Ph., Lambertson, Ph., Chery, I., Heimo, D., Loncke, C., Schmidely, Ph., Pires J.A.A, 2021. Estimation of dairy goat body composition: A direct calibration and comparison of eight methods. *Methods* 186, 68-78. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.06.014>
- Li, J., Akanno, E.C., Valente, T.S., Abo-Ismaïl, M., Karisa, B.K., Wang, Z., Plastow, G.S., 2020. Genomic Heritability and Genome-Wide Association Studies of Plasma Metabolites in Crossbred Beef Cattle. *Front. Genet.* 11, 538600. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.538600>
- Li, J., Mukiibi, R., Wang, Y., Plastow, G.S., Li, C., 2021. Identification of candidate genes and enriched biological functions for feed efficiency traits by integrating plasma metabolites and imputed whole genome sequence variants in beef cattle. *BMC Genomics* 22, 823. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-08064-5>
- Lines, D.S., Pitchford, W.S., Bottema, C.D.K., Herd, R.M., Oddy, V.H., 2018. Selection for residual feed intake affects appetite and body composition rather than energetic efficiency. *Anim. Prod. Sci.* 58, 175. <https://doi.org/10.1071/AN13321>
- Lobley, G.E., 2003. Protein turnover—what does it mean for animal production? *Can. J. Anim. Sci.* 83, 327–340. <https://doi.org/10.4141/A03-019>
- Lochmiller, R.L., Deerenberg, C., 2000. Trade-offs in evolutionary immunology: just what is the cost of immunity? *Oikos* 88, 87–98. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0706.2000.880110.x>
- Loncke, C., 2009. Modeling relationships between dietary intake and net fluxes of energy nutrients across splanchnic tissues in ruminants. Thèse Doctorale. AgroParisTech.
- Loncke, C., Pires, J., Fouillet, H., Sauvart, D., Bonnet, M., Eyma, C., Mathé, V., Khodorova, N., Bes, S., Touret, M., Schmidely, P., Cantalapiedra-Hajar, G., (Abstract). Milk natural isotopic composition, feed efficiency, and body mobilization in early lactation. 72nd Annual Meeting of the European Federation of Animal Science. Davos, Switzerland. 30 August-3 Septembre 2021
- Lynch, M., Walsh, B., 1998. Genetics and analysis of quantitative traits. Vol. 1. Oxford University Press.

- Mc Carthy, I.D., Houlihan, D.F., Carter, C.G., 1994. Individual variation in protein turnover and growth efficiency in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum). *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 257, 141-147. <https://doi.org/10.1098/rspb.1994.0107>
- Makkar, H. P., Beever, D., 2013. Optimization of feed use efficiency in ruminant production systems. *FAO Symposium Proceedings, Bangkok, Thailand, 27 November 2012. FAO animal production and health proceedings*, (16).
- Mansfield, H.R., Endres, M.I., Stern, M.D., 1995. Comparison of microbial fermentation in the rumen of dairy cows and dual flow continuous culture. *Animal Feed Science and Technology* 55, 47–66. [https://doi.org/10.1016/0377-8401\(95\)98202-8](https://doi.org/10.1016/0377-8401(95)98202-8)
- Martinez del Rio, C., Wolf, N., Carleton, S.A., Gannes, L.Z., 2009. Isotopic ecology ten years after a call for more laboratory experiments. *Biological Reviews* 84, 91–111. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2008.00064.x>
- Martin, P., Taussat, S., Vinet, A., Krauss, D., Maupetit, D., Renand, G., 2019. Genetic parameters and genome-wide association study regarding feed efficiency and slaughter traits in Charolais cows. *Journal of Animal Science* 97, 3684–3698. <https://doi.org/10.1093/jas/skz240>
- Mottet, A., de Haan, C., Falcucci, A., Tempio, G., Opio, C., Gerber, P., 2017. Livestock: On our plates or eating at our table? A new analysis of the feed/food debate. *Global Food Security* 14, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2017.01.001>
- Moumen A. 2006. Valoración nutritiva mediante técnicas de simulación de dietas para pequeños rumiantes basadas en orujo de dos fases u hoja de olivo. Potencial predictivo. Tesis doctoral. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada.
- Nielsen, D.E., El-Sohehy, A., 2014. Disclosure of Genetic Information and Change in Dietary Intake: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 9, e112665. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112665>
- Nocek, J.E., Tamminga, S., 1991. Site of Digestion of Starch in the Gastrointestinal Tract of Dairy Cows and Its Effect on Milk Yield and Composition. *Journal of Dairy Science* 74, 3598–3629. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(91\)78552-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(91)78552-4)
- O'Donovan, C.B., Walsh, M.C., Gibney, M.J., Gibney, E.R., Brennan, L., 2016. Can metabotyping help deliver the promise of personalised nutrition? *Proc. Nutr. Soc.* 75, 106–114. <https://doi.org/10.1017/S0029665115002347>
- O'Donovan, C.B., Walsh, M.C., Woolhead, C., Forster, H., Celis-Morales, C., Fallaize, R., Mcready, A.L., Marsaux, C.F.M., Navas-Carretero, S., Rodrigo San-Cristobal, S., Kolossa, S., Tsirigoti, L., Mvrogiani, C., Lambrinou, C.P., Moschonis, G., Godlewska, M., Surwillo, A., Traczyk, I., Drevon, C.A., Daniel, H., Manios, Y., Martinez, J.A., Saris, W.H.M., Lovegrove, J.A., Mathers, J.C., Gibney, M.J., Gibney, E.R., Brennan, L., 2017. Metabotyping for the development of tailored dietary advice solutions in a European population: the Food4Me study. *Br J Nutr* 118, 561–569. <https://doi.org/10.1017/S0007114517002069>
- Olsen, N.J., Ångquist, L., Larsen, S.C., Linneberg, A., Skaaby, T., Husemoen, L.L.N., Toft, U., Tjønneland, A., Halkjær, J., Hansen, T., Pedersen, O., Overvad, K., Ahluwalia, T.S., Sørensen,

- T.I., Heitmann, B.L., 2016. Interactions between genetic variants associated with adiposity traits and soft drinks in relation to longitudinal changes in body weight and waist circumference. *The American Journal of Clinical Nutrition* 104, 816–826. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.122820>
- Patton, R.A., Hristov, A.N., Parys, C., Lapierre, H., 2015. Relationships between circulating plasma concentrations and duodenal flows of essential amino acids in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science* 98, 4707–4734. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9000>
- Perkins, S.D., Key, C.N., Garrett, C.F., Foradori, C.D., Bratcher, C.L., Kriese-Anderson, L.A., Brandebourg, T.D., 2014. Residual feed intake studies in Angus-sired cattle reveal a potential role for hypothalamic gene expression in regulating feed efficiency^{1,2}. *Journal of Animal Science* 92, 549–560. <https://doi.org/10.2527/jas.2013-7019>
- Pfuhl, R., Bellmann, O., Kühn, C., Teuscher, F., Ender, K., Wegner, J., 2007. Beef versus dairy cattle: a comparison of feed conversion, carcass composition, and meat quality. *Arch. Anim. Breed.* 50, 59–70. <https://doi.org/10.5194/aab-50-59-2007>
- Pitchford, W.S., Lines, D.S., Wilkes, M.J., 2018. Variation in residual feed intake depends on feed on offer. *Anim. Prod. Sci.* 58, 1414. <https://doi.org/10.1071/AN17779>
- Pomar, C., Hauschild, L., Zhang, G.-H., Pomar, J., Lovatto, P.A., 2009. Applying precision feeding techniques in growing-finishing pig operations. *R. Bras. Zootec.* 38, 226–237. <https://doi.org/10.1590/S1516-35982009001300023>
- Pomar, C., Remus, A., 2019. Precision pig feeding: a breakthrough toward sustainability. *Animal Frontiers* 9, 52–59. <https://doi.org/10.1093/af/vfz006>
- Ponisio, L.C., M'Gonigle, L.K., Mace, K.C., Palomino, J., de Valpine, P., Kremen, C., 2015. Diversification practices reduce organic to conventional yield gap. *Proc. R. Soc. B.* 282, 20141396. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.1396>
- Potts, S.B., Boerman, J.P., Lock, A.L., Allen, M.S., VandeHaar, M.J., 2015. Residual feed intake is repeatable for lactating Holstein dairy cows fed high and low starch diets. *Journal of Dairy Science* 98, 4735–4747. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9019>
- Poupin, N., Bos, C., Mariotti, F., Huneau, J.-F., Tomé, D., Fouillet, H., 2011. The Nature of the Dietary Protein Impacts the Tissue-to-Diet 15N Discrimination Factors in Laboratory Rats. *PLoS ONE* 6, e28046. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028046>
- Rajaei Sharifabadi, H., Naserian, A.A., Valizadeh, R., Nassiry, M.R., Bottje, W.G., Redden, R.R., 2016. Growth performance, feed digestibility, body composition, and feeding behavior of high- and low-residual feed intake fat-tailed lambs under moderate feed restriction¹. *Journal of Animal Science* 94, 3382–3388. <https://doi.org/10.2527/jas.2015-0196>
- Rauw, W.M., 2012. Immune response from a resource allocation perspective. *Front. Gene.* 3. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00267>
- 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. *Livestock Production Science* 56, 15–33. [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(98\)00147-X](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(98)00147-X)

- Reid, R.L., Jung, G.A., Cox-Ganser, J.M., Rybeck, B.F., Townsend, E.C., 1990. Comparative utilization of warm- and cool-season forages by cattle, sheep and goats. *Journal of Animal Science* 68, 2986. <https://doi.org/10.2527/1990.6892986x>
- Richardson, E.C., Herd, R.M., 2004. Biological basis for variation in residual feed intake in beef cattle. 2. Synthesis of results following divergent selection. *Aust. J. Exp. Agric.* 44, 431. <https://doi.org/10.1071/EA02221>
- Riedl, A., Gieger, C., Hauner, H., Daniel, H., Linseisen, J., 2017. Metabotyping and its application in targeted nutrition: an overview. *Br J Nutr* 117, 1631–1644. <https://doi.org/10.1017/S0007114517001611>
- Robelin, J., Geay, Y., Jailler, R., Jailler, R., Cuyllé G., 1975. Estimation de la composition des carcasses de jeunes bovins à partir de la composition d'un morceau monocostal prélevé au niveau de la 11^{ème} côte. I : Composition anatomique de la carcasse. *Annales de Zootechnie* 24, n° 3 (1975): 391-402. <https://doi.org/10.1051/animres:19750305>
- Robelin, J., 1986. Composition corporelle des bovins: évolution au cours du développement et différences entre races. Doctoral dissertation, Clermont-Ferrand 2.
- Röös, E., Bajželj, B., Smith, P., Patel, M., Little, D., Garnett, T., 2017. Greedy or needy? Land use and climate impacts of food in 2050 under different livestock futures. *Global Environmental Change* 47, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.gloenvcha.2017.09.001>
- Rukh, G., Sonestedt, E., Melander, O., Hedblad, B., Wirfält, E., Ericson, U., Orho-Melander, M., 2013. Genetic susceptibility to obesity and diet intakes: association and interaction analyses in the Malmö Diet and Cancer Study. *Genes Nutr* 8, 535–547. <https://doi.org/10.1007/s12263-013-0352-8>
- Sarubbi, F., Bàculo, R., Balzarano, D., 2008. Bioelectrical Impedance Analysis for the Prediction of Fat-Free Mass in Buffalo Calf. *Animal* 2, 1340-45. <https://doi.org/10.1017/S1751731108002644>.
- Schader, C., Muller, A., Scialabba, N.E.-H., Hecht, J., Isensee, A., Erb, K.-H., Smith, P., Makkar, H.P.S., Klocke, P., Leiber, F., Schwegler, P., Stolze, M., Niggli, U., 2015. Impacts of feeding less food-competing feedstuffs to livestock on global food system sustainability. *J. R. Soc. Interface.* 12, 20150891. <https://doi.org/10.1098/rsif.2015.0891>
- Schoeller, D.A., 1999. Isotope Fractionation: Why Aren't We What We Eat? *Journal of Archaeological Science* 26, 667–673. <https://doi.org/10.1006/jasc.1998.0391>
- Sick, H., Roos, N., Saggau, E., Haas, K., Meyn, V., Walch, B., Trugo, N., 1997. Amino acid utilization and isotope discrimination of amino nitrogen in nitrogen metabolism of rat liver in vivo. *Z Ernährungswiss* 36, 340–346. <https://doi.org/10.1007/BF01617819>
- Smil, V., 2014. Eating meat: Constants and changes. *Global Food Security* 3, 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2014.06.001>
- Soleimani, T., Hermes, S., Gilbert, H., 2021. Economic and environmental assessments of combined genetics and nutrition optimization strategies to improve the efficiency of sustainable pork production. *Journal of Animal Science* 99, skab051. <https://doi.org/10.1093/jas/skab051>

- Sykes, A., Coop, R.L., 2001. Interaction between nutrition and gastrointestinal parasitism in sheep. *New Zealand Veterinary Journal* 49, 222–226. <https://doi.org/10.1080/00480169.2001.36236>
- Taiwo, G., Idowu, M., Collins, S., Sidney, T., Wilson, M., Pech-Cervantes, A., Ogunade, I.M., 2022. Chemical Group-Based Metabolome Analysis Identifies Candidate Plasma Biomarkers Associated With Residual Feed Intake in Beef Steers. *Front. Anim. Sci.* 2, 783314. <https://doi.org/10.3389/fanim.2021.783314>
- Taussat, S., Saintilan, R., Krauss, D., Maupetit, D., Fouilloux, M.-N., Renand, G., 2019. Relationship between feed efficiency and slaughter traits of French Charolais bulls. *Journal of Animal Science* 97, 2308–2319. <https://doi.org/10.1093/jas/skz108>
- te Pas, M.F.W., Veldkamp, T., de Haas, Y., Bannink, A., Ellen, E.D., 2021. Adaptation of Livestock to New Diets Using Feed Components without Competition with Human Edible Protein Sources—A Review of the Possibilities and Recommendations. *Animals* 11, 2293. <https://doi.org/10.3390/ani11082293>
- Tedeschi, L.O., Fonseca, M.A., Muir, J.P., Poppi, D.P., Carstens, G.E., Angerer, J.P., Fox, D.G., 2017. A glimpse of the future in animal nutrition science. 2. Current and future solutions. *R. Bras. Zootec.* 46, 452–469. <https://doi.org/10.1590/s1806-92902017000500012>
- Titgemeyer, E.C., Merchen, N.R., 1990. The effect of abomasal methionine supplementation on nitrogen retention of growing steers posturally infused with casein or nonsulfur-containing amino acids. *Journal of Animal Science* 68, 750. <https://doi.org/10.2527/1990.683750x>
- Tomas, F.M., Pym, R.A., Johnson, R.J., 1991. Muscle protein turnover in chickens selected for increased growth rate, food consumption or efficiency of food utilisation: Effects of genotype and relationship to plasma IGF-I and growth hormone. *British Poultry Science* 32, 363-376 <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00071669108417361>.
- Toro-Martín, J., Arsenault, B., Després, J.-P., Vohl, M.-C., 2017. Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients* 9, 913. <https://doi.org/10.3390/nu9080913>
- Toutou, F., Tortereau, F., Bret, L., Marty-Gasset, N., Marcon, D., Meynadier, A., 2022. Evaluation of the Links between Lamb Feed Efficiency and Rumen and Plasma Metabolomic Data. *Metabolites* 12, 304. <https://doi.org/10.3390/metabo12040304>
- Van der Most, P., de Jong, B., Parmentier, H.K., Verhulst, S., 2011. Trade-off between Growth and Immune Function: A Meta-Analysis of Selection Experiments. *Functional Ecology* 25, 74-80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2435.2010.01800.x>
- van Hal, O., de Boer, I.J.M., Muller, A., de Vries, S., Erb, K.-H., Schader, C., Gerrits, W.J.J., van Zanten, H.H.E., 2019. Upcycling food leftovers and grass resources through livestock: Impact of livestock system and productivity. *Journal of Cleaner Production* 219, 485–496. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.01.329>
- van Milgen, J., Valancogne, A., Dubois, S., Dourmad, J.-Y., Sève, B., Noblet, J., 2008. InraPorc: A model and decision support tool for the nutrition of growing pigs. *Animal Feed Science and Technology* 143, 387–405. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2007.05.020>

- Van Zanten, H.H.E., Herrero, M., Van Hal, O., Rööß, E., Muller, A., Garnett, T., Gerber, P.J., Schader, C., De Boer, I.J.M., 2018. Defining a land boundary for sustainable livestock consumption. *Glob Change Biol* 24, 4185–4194. <https://doi.org/10.1111/gcb.14321>
- Vérité, R., Delaby, L., 2000. Relation between nutrition, performances and nitrogen excretion in dairy cows. *Ann. Zootech.* 49, 217–230. <https://doi.org/10.1051/animres:2000101>
- Warner, A.C.I., 1956. Criteria for Establishing the Validity of in vitro Studies with Rumen Microorganisms in so-called Artificial Rumen Systems. *Journal of General Microbiology* 14, 733–748. <https://doi.org/10.1099/00221287-14-3-733>
- Wattiaux, M.A., Reed, J.D., 1995. Fractionation of nitrogen isotopes by mixed ruminal bacteria. *Journal of Animal Science* 73, 257. <https://doi.org/10.2527/1995.731257x>
- Wilkinson, J.M., Lee, M.R.F., 2018. Review: Use of human-edible animal feeds by ruminant livestock. *Animal* 12, 1735–1743. <https://doi.org/10.1017/S175173111700218X>
- Willett, W., Rockström, J., Loken, B., Springmann, M., Lang, T., Vermeulen, S., Garnett, T., Tilman, D., DeClerck, F., Wood, A., Jonell, M., Clark, M., Gordon, L.J., Fanzo, J., Hawkes, C., Zurayk, R., Rivera, J.A., De Vries, W., Majele Sibanda, L., Afshin, A., Chaudhary, A., Herrero, M., Agustina, R., Branca, F., Lartey, A., Fan, S., Crona, B., Fox, E., Bignet, V., Troell, M., Lindahl, T., Singh, S., Cornell, S.E., Srinath Reddy, K., Narain, S., Nishtar, S., Murray, C.J.L., 2019. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *The Lancet* 393, 447–492. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
- Yu, F., Bruce, L.A., Calder, A.G., Milne, E., Coop, R.L., Jackson, F., Horgan, G.W., MacRae, J.C., 2000. Subclinical infection with the nematode *Trichostrongylus colubriformis* increases gastrointestinal tract leucine metabolism and reduces availability of leucine for other tissues. *Journal of Animal Science* 78, 380. <https://doi.org/10.2527/2000.782380x>
- Zandkarimi, F., Vanegas, J., Fern, X., Maier, C.S., Bobe, G., 2018. Metabotypes with elevated protein and lipid catabolism and inflammation precede clinical mastitis in prepartal transition dairy cows. *Journal of Dairy Science* 101, 5531–5548. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13977>
- Zerjal, T., Härtle, S., Gourichon, D., Guillory, V., Bruneau, N., Laloë, D., Pinard-van der Laan, M.-H., Trapp, S., Bed'hom, B., Quéré, P., 2021. Assessment of trade-offs between feed efficiency, growth-related traits, and immune activity in experimental lines of layer chickens. *Genet Sel Evol* 53, 44. <https://doi.org/10.1186/s12711-021-00636-z>
- Zhang, X., Wang, W., Mo, F., La, Y., Li, C., Li, F., 2017. Association of residual feed intake with growth and slaughtering performance, blood metabolism, and body composition in growing lambs. *Sci Rep* 7, 12681. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13042-7>