

# Variabilité génétique de l'activité corticotrope chez le porc Large White et sélection divergente pour l'étude des caractères de robustesse

Catherine LARZUL (1), Elena TEREININA (2), Aline FOURY (3), Yvon BILLON (4) Isabelle LOUVEAU (5), Elodie MERLOT (5),  
Pierre MORMÈDE (2)

(1) INRA, UMR1313, GABI, 78350 Jouy-en-Josas

(2) INRA, UMR444, LGC, 31320 Castanet-Tolosan

(3) INRA, UMR1286, NutriNeuro, 33076 Bordeaux

(4) INRA, UE1372, GenESI, 17700 Saint-Pierre-d'Amilly

(5) INRA, UMR1348 INRA/Agrocampus Ovest, PEGASE, 35590 Saint-Gilles

*catherine.larzul@jouy.inra.fr*

## **Variabilité génétique de l'activité corticotrope chez le porc Large White et sélection divergente pour l'étude des caractères de robustesse**

Les hormones cortico-surréaliennes (cortisol chez le porc), essentielles pour la survie, jouent un rôle important dans les réactions de stress, la régulation du métabolisme, l'immunité, la reproduction, l'équilibre hydro-minéral, etc. Chez le porc, un axe corticotrope hyperactif a un effet défavorable sur les caractères de production. Par contre, quelques études ont montré l'influence positive de l'activité corticotrope sur des caractères de robustesse comme la survie néonatale, la tolérance à la chaleur et la résistance aux maladies. Dans la fonction corticotrope, le niveau de réponse du cortex surrénalien à l'ACTH (hormone hypophysaire) est une source importante de variabilité. Dans une étude familiale portant sur 30 portées de porcelets Large White étudiés à 6 semaines d'âge, l'héritabilité de la concentration plasmatique de cortisol mesurée 1 heure après l'injection de 250 µg d'ACTH a été estimée à  $0,68 \pm 0,09$ . Une corrélation génétique positive ( $0,32 \pm 0,13$ ) a été estimée avec la concentration en haptoglobine (inflammation) alors que la corrélation génétique avec la concentration d'IGF-I (croissance et métabolisme) était faiblement négative ( $-0,16 \pm 0,18$ ). La semence des 14 verrats dont les réponses étaient les plus extrêmes en cortisol 1 heure après injection d'ACTH (sept verrats aux réponses les plus faibles, sept verrats aux réponses les plus élevées) a été utilisée pour inséminer 62 truies. La réponse à l'ACTH des porcelets des deux lignées obtenues a largement divergé dès cette première génération (105 vs 121 ng/mL, écart-type 22 ng/mL, soit une différence entre lignées de 0,73 écart-type). L'héritabilité calculée dans cette expérience était de  $0,77 (\pm 0,15)$ , confirmant les résultats obtenus précédemment.

## **Genetic variability of hypothalamic-pituitary adrenocortical axis activity in Large White pigs and divergent selection for the study of robustness**

The adrenocortical hormones (cortisol in pigs), essential for survival, play an important role in stress responses, regulation of metabolism, immunity, reproduction, hydro-mineral balance, etc. In pigs, a hyperactive hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis has a negative effect on production traits. Some studies have shown the positive influence of HPA axis activity on robustness traits such as neonatal survival, heat tolerance and disease resistance. In HPA axis function, the level of the adrenal cortex response to ACTH (pituitary hormone) is an important source of variability. In a family study of 30 litters of Large White pigs studied at 6 weeks of age, the heritability of plasma cortisol measured 1 hour after injection of 250 µg of ACTH was estimated at  $0.68 \pm 0.09$ . A positive genetic correlation ( $0.32 \pm 0.13$ ) was estimated with the haptoglobin concentration (inflammation) while the genetic correlation with IGF-I concentration (growth and metabolism) was slightly negative ( $-0.16 \pm 0.18$ ). The semen of the 14 boars with the most extreme responses in cortisol to ACTH 1 hour after injection (seven boars with lowest responses, seven boars with highest responses), was used to inseminate 62 sows. The response to ACTH in piglets of the two lines largely diverged from the first generation of selection (105 vs. 121 ng / mL, standard deviation 22 ng / mL, i.e. a difference between lines of 0.73 standard deviation). The heritability value estimated in this experiment was  $0.77 (\pm 0.15)$ , confirming the previous results.

## INTRODUCTION

Les hormones surrénaliennes, essentielles à la survie, jouent un rôle important dans la réponse au stress, la régulation du métabolisme, l'immunité, la reproduction, l'équilibre hydro-minéral, ainsi que dans différentes fonctions du cerveau. Un axe corticotrope hyperactif a un effet défavorable sur les caractères de production tels que la vitesse de croissance et l'efficacité alimentaire (Cafe *et al.*, 2011 ; Knott *et al.*, 2008) ou la composition corporelle avec une augmentation du ratio lipides / protéines (Foury *et al.*, 2005 ; 2007). Quelques études ont établi une relation positive entre l'activité de l'axe corticotrope et les caractères de robustesse comme la survie du nouveau-né (Leenhouders *et al.*, 2002), la tolérance à la chaleur (Michel *et al.*, 2007) et la résistance aux maladies (Os'kina *et al.*, 2003). La domestication puis la sélection plus récente sur les caractères de production ont largement réduit l'activité de l'axe corticotrope (Foury *et al.*, 2009) et la robustesse des animaux (Prunier *et al.*, 2010). En conséquence, on peut faire l'hypothèse que la diminution de l'activité de l'axe corticotrope peut expliquer en partie la moindre robustesse des animaux. L'activité de l'axe corticotrope pourrait donc, à l'inverse, être considérée comme un critère de sélection important pour améliorer la robustesse (Mormède et Terenina, 2012).

Des expériences de sélection divergente concernant l'activité corticotrope ont été effectuées dans plusieurs espèces comme la caille japonaise (Satterlee et Johnson, 1988) ou la truite (Fevolden *et al.*, 2002). Chez la truite, en sélectionnant sur la réponse à un stress, il a été montré que le principal processus physiologique sélectionné a été la production d'hormones corticostéroïdes liées à la sensibilité du cortex surrénalien à l'ACTH (Pottinger et Carrick, 2001). Chez le porc, les différences dans la sécrétion de cortisol en réponse à l'ACTH sont principalement dues à la sensibilité de la glande surrénale à l'ACTH (Zhang *et al.*, 1993). Par conséquent, la réponse surrénalienne à l'ACTH peut être un phénotype efficace pour une sélection génétique d'un axe corticotrope plus actif.

Le but de cette étude était d'estimer la variabilité génétique de la sécrétion de cortisol en réponse à la stimulation à l'ACTH chez le porc. Dans les mêmes échantillons ont également été mesurés les niveaux de globuline liant les corticostéroïdes (CBG), en tant que régulateur de la concentration en cortisol (MOisan, 2010), et les indices de plusieurs processus liés à la fonction surrénalienne : le glucose et l'IGF-I en tant que représentants de l'activité métabolique (Mazziotti et Giustina, 2013), et l'haptoglobine pour les processus inflammatoires (O'Riordain *et al.*, 2008).

## 1. MATERIEL ET METHODES

### 1.1. Dispositif expérimental

Trente truies Large White (LW) réparties en 4 bandes ont été inséminées chacune avec du sperme d'un verrat LW différent. Au total, 298 porcelets mâles et femelles ont été étudiés, à l'âge de 6 semaines, 2 semaines après le sevrage. Tous les porcelets ont été pesés à la naissance et au sevrage.

Un premier échantillon de sang a été recueilli dans des tubes avec de l'héparine de sodium (Vacutainer®) par ponction directe de la veine jugulaire. Les porcelets ont ensuite été injectés en intramusculaire avec de l'ACTH (synacthène®),

Novartis, Rueil-Malmaison, France) à la dose de 250 µg par animal. Un second échantillon de sang a été prélevé une heure après injection d'ACTH. Les échantillons de sang ont été centrifugés et le plasma congelé à -80 °C jusqu'au dosage. Le cortisol plasmatique total a été mesuré en utilisant un dosage radio-immunologique spécifique (cortisol GammaCoat™, DiaSorin, Antony, France). La capacité de la CBG à se lier au cortisol (Bmax) a été mesurée par liaison radiocompétitive comme décrit par Geverink *et al.* (2006). La concentration en glucose a été mesurée par spectrophotométrie avec la technique de la glucose oxydase. La concentration plasmatique de l'haptoglobine a été déterminée en utilisant une méthode colorimétrique et un kit de dosage de l'haptoglobine basé sur la liaison de l'haptoglobine à l'hémoglobine (Tridelta Ltd, Maynooth, Co. Kildare, Irlande). Les concentrations sériques en IGF-I ont été déterminées en utilisant un dosage radio-immunologique à double anticorps (Louveau et Bonneau, 1996) après une extraction acide-éthanol (Daughaday *et al.*, 1980). Les concentrations de CBG, d'haptoglobine et d'IGF-I ont été mesurées dans les échantillons de sang prélevés avant l'injection d'ACTH.

### 1.2. Expérience de sélection

Parmi les animaux mesurés dans la première expérience, 14 verrats ont été sélectionnés sur la réponse à l'ACTH, c'est-à-dire sur la teneur en cortisol une heure après injection d'ACTH. Les sept verrats ayant la valeur la plus faible ainsi que les sept verrats ayant la valeur la plus élevée ont été conservés et leur semence a été prélevée puis congelée. Cette semence a ensuite été utilisée pour inséminer 62 truies LW. Dans les mêmes conditions que décrites précédemment, 393 porcelets mâles et femelles ont été injectés à l'ACTH. La concentration en cortisol a été mesurée sur un échantillon de sang prélevé 1 heure après l'injection (automated immunoassay analyser, Tosoh biosciences).

### 1.3. Analyses statistiques

Les taux de glucose, cortisol et CBG ont été transformés (transformation logarithmique en base 10). L'effet de l'injection d'ACTH sur le niveau de glucose et de cortisol a été testé avec un modèle incluant, outre l'injection d'ACTH, l'effet animal en variable aléatoire (proc MIXED du logiciel SAS). Une ANOVA a été réalisée pour étudier les effets du poids (soit à la naissance, soit au sevrage pour retenir le poids ayant l'effet le plus significatif), de la bande et du sexe (proc GLM du logiciel SAS).

Les paramètres génétiques ont été estimés en utilisant la méthode du REML (REstricted Maximum Likelihood) appliqué à un modèle animal multicaractère, avec le logiciel VCE6 (Groeneveld et Kovac, 1990), en intégrant l'effet de la bande, du sexe, du poids à la naissance pour glucose B et IGF-I et du poids au sevrage pour l'haptoglobine, et les effets aléatoires de l'animal et de la portée. L'effet de la portée de naissance ayant été estimé avec une très faible variance, il a été retiré du modèle pour la présentation des résultats.

## 2. RESULTATS - DISCUSSION

### 2.1. Effets du modèle

Les statistiques descriptives sur les données non transformées sont données dans le Tableau 1.

**Tableau 1** – Statistiques descriptives

Variables <sup>1</sup>	N	Moyenne	Ecart-type
Cortisol A (nmol/L)	298	104	49
Cortisol B (nmol/L)	298	267	67
CBG (nmol/L)	295	12,2	6,4
Glucose A (g/L)	298	1,20	0,13
Glucose B (g/L)	298	1,06	0,16
Haptoglobine (g/L)	298	0,72	0,64
IGF-I (ng/mL)	297	35,5	26,7

<sup>1</sup> La lettre A fait référence à la mesure avant injection, la lettre B à la mesure après injection d'ACTH.

Comme prévu, la concentration en cortisol plasmatique a augmenté de manière significative ( $P < 0,0001$ ) après l'injection d'ACTH. En revanche, la concentration en glucose a diminué de manière significative ( $P < 0,0001$ ), alors qu'il était attendu une augmentation de cette concentration comme un indicateur d'une activité métabolique accrue. Récemment, Prunier *et al.* (2013) ont montré que l'injection d'ACTH induisait chez le porc une diminution de la teneur en glucose plasmatique dans l'heure qui suivait l'injection, l'augmentation du glucose n'étant observée qu'à partir de 90 min post-ACTH.

Les statistiques portant sur les effets du modèle sont présentées dans le Tableau 2.

**Tableau 2** – Niveau de signification des effets bande, sexe et poids à la naissance ou au sevrage<sup>1</sup>.

Variables <sup>1</sup>	Bande	Sexe	Poids naissance	Poids au sevrage
Log cortisol A	<0,0001	0,003	0,12	0,96
	<0,0001	0,004		
Log cortisol B	<0,0001	0,27	0,55	0,75
	<0,0001	0,30		
Log CBG	<0,0001	0,007	0,19	0,57
	<0,0001	0,004		
Log glucose A	<0,0001	<0,0001	0,24	0,90
	<0,0001	<0,0001		
Log glucose B	<0,0001	0,0008	0,0004	0,53
	<0,0001	0,0002		
Haptoglobine	<0,0001	0,90	0,66	0,009
	<0,0001	0,82		
IGF-I	<0,0001	0,009	0,0002	<0,0001
	<0,0001	0,003		

<sup>1</sup> Par variable, la première et deuxième lignes indiquent les résultats pour le modèle incluant, respectivement, le poids de naissance ou le poids au sevrage.

<sup>2</sup> La lettre A fait référence à la mesure avant injection, la lettre B à la mesure après injection d'ACTH.

L'effet du poids de naissance était significatif sur le glucose après injection d'ACTH ainsi que sur IGF-I. Globalement, l'effet du poids, que ce soit à la naissance ou au sevrage, est limité, sauf sur IGF-I. L'effet du sexe était significatif sur le cortisol basal. Bien que les niveaux de base en cortisol (sur l'échelle logarithmique) soient légèrement plus élevés chez les mâles

(2,00 vs 1,93), la différence entre les deux sexes n'était plus significative après injection d'ACTH.

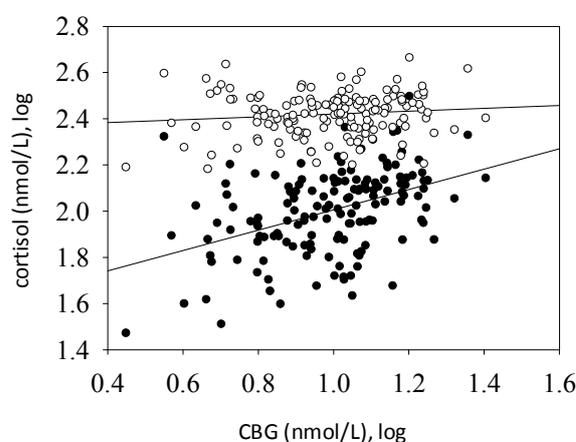
La CBG mesurée dans les échantillons de base était plus élevée chez les femelles (1,06 vs 1,0). Les concentrations en glucose plasmatique étaient plus élevées chez les mâles pré- (0,98 vs 0,59) et post-ACTH (0,04 vs 0,01).

Les niveaux d'IGF-I étaient légèrement plus élevés chez les mâles (38,1 vs 33,5 ng/mL) ; ils augmentaient significativement avec le poids corporel à la naissance et au sevrage. Les niveaux d'haptoglobine n'ont pas été influencés par le sexe ni le poids corporel à la naissance mais augmentaient significativement avec le poids au sevrage.

## 2.2. Héritabilités et corrélations

Les corrélations phénotypiques sont présentées dans le Tableau 3. Les concentrations plasmatiques en cortisol mesurées avant et après ACTH étaient fortement corrélées. Il n'y avait pas de corrélation significative entre les niveaux de CBG et de cortisol après ACTH. Le cortisol et le glucose sanguin étaient corrélés dans les conditions basales mais pas après l'injection d'ACTH.

Une analyse plus fine des relations entre variables, en tenant compte du sexe, montre que les corrélations peuvent varier d'un sexe à l'autre. Ainsi, les niveaux de cortisol basal étaient positivement corrélés avec la CBG chez les mâles ( $r = 0,30$ ), mais pas chez les femelles ( $r = 0,04$ ) (Figure 1). En revanche, les concentrations en glucose pré- et post-ACTH étaient fortement corrélées chez les femelles ( $r = 0,47$ ) comme chez les mâles ( $r = 0,59$ ).

**Figure 1** – Relations entre CBG et cortisol basal chez les femelles (ronds blancs) et chez les mâles (ronds noirs)

La valeur d'héritabilité la plus élevée a été estimée pour la concentration du cortisol après ACTH ( $h^2 = 0,68 \pm 0,09$  ; Tableau 3). Cette valeur d'héritabilité a également été estimée à partir des données récoltées sur les descendants des verrats sélectionnés. La valeur obtenue ( $0,77 \pm 0,15$ ), confirmant que la concentration du cortisol après injection d'ACTH est un caractère très héritable. Ces valeurs sont largement supérieures à l'unique valeur d'héritabilité estimée chez le porc pour ce caractère ( $h^2 = 0,26$  ; Hennessy, non publié). Chez le canard, Brun *et al.* (2008) ont montré que l'héritabilité de la corticostéronémie était plus élevée après injection d'ACTH ( $h^2 = 0,37$ ) qu'en conditions de base ( $h^2 = 0,15$ ).

Toutes les autres valeurs d'héritabilité étaient modérées, la plus faible étant celle estimée pour la CBG (0,19) et s'élevant jusqu'à 0,36 pour le cortisol avant injection d'ACTH et pour l'haptoglobine.

Des corrélations génétiques élevées ont été calculées entre les mesures pré- et post-*ACTH* pour les concentrations en cortisol ( $r_g = 0,94 \pm 0,10$ ; Tableau 3) et les concentrations en glucose ( $r_g = 0,52$ ). Brun *et al.* (2008) avait estimé une corrélation génétique plus faible entre la corticostéronémie avant et après *ACTH* ( $r_g = 0,57$ ). Il a été déjà démontré que la réponse à l'*ACTH* ou à un stress était proportionnelle au niveau basal (Solberg *et al.*, 2006; Foury *et al.*, 2007) ce qui est cohérent avec une corrélation élevée entre les deux variables. Il apparaissait donc que le critère le plus pertinent à retenir pour une expérience de sélection sur l'activité de l'axe corticotrope

était la concentration en cortisol après une injection d'*ACTH* puisque c'était le caractère qui présentait la valeur d'héritabilité la plus élevée.

De manière inattendue, la corrélation génétique entre la concentration en cortisol post *ACTH* et la CBG est nulle, alors qu'il est connu que la CBG est un facteur important qui module l'activité de l'axe corticotrope et a une influence sur les niveaux circulants de cortisol (Moisan, 2010). Quant aux corrélations génétiques avec l'haptoglobine, elles sont du même ordre de grandeur pour les concentrations en cortisol, qu'elles soient mesurées pré- ou post-*ACTH*.

**Tableau 3** – Héritabilités (sur la diagonale), corrélations phénotypiques (sous la diagonale) et génétiques (au dessus de la diagonale)<sup>1</sup>.

Caractères <sup>2</sup>	Cortisol A	Cortisol B	CBG	Glucose A	Glucose B	Haptoglobine	IGF-I
Cortisol A	0,36	0,94	-0,10	0,20	0,52	0,40	0,42
Cortisol B	0,54	0,68	0,04	0,20	0,06	0,32	-0,16
CBG	0,20	0,03	0,19	-0,54	-0,27	-0,28	0,32
Glucose A	0,24	0,10	0,13	0,20	0,52	0,40	0,42
Glucose B	0,19	0,03	0,12	0,49	0,22	0,74	0,46
Haptoglobine	0,01	0,15	-0,24	0,01	0,01	0,36	-0,07
IGF-I	0,15	-0,09	0,32	0,33	0,32	-0,22	0,28

<sup>1</sup> Les écarts-types d'estimation sont pour les héritabilités d'environ 0,1, et pour les corrélations d'environ 0,2 à 0,4.

<sup>2</sup> La lettre A fait référence à la mesure avant injection, la lettre B à la mesure après injection d'*ACTH*.

### 2.3. Réponse à la sélection

La réponse à la sélection a été estimée en calculant la différence entre les performances des porcelets issus des sept verrats sélectionnés avec une forte valeur de cortisol post *ACTH* (lignée *ACTH+*) et les porcelets issus des sept verrats avec une faible valeur de cortisol post-*ACTH* (lignée *ACTH-*).

Les effets retenus étaient les mêmes que dans le modèle précédent.

L'effet du sexe était limité (femelles = 116 ng/ml; mâles = 111 ng/ml;  $P = 0,01$ ).

Ni le poids à la naissance, ni le poids au sevrage n'avaient d'effet significatif sur la teneur en cortisol mesurée après injection d'*ACTH*.

La différence observée entre les deux lignées, sachant que les verrats utilisés avaient été sélectionnés mais pas les truies, était significative au seuil de 0,001, avec une moyenne de 121 ng/ml pour les porcelets *ACTH+* contre une moyenne de 105 ng/ml, pour la lignée *ACTH-*. Cela représente une différence de 0,73 écart-type phénotypique.

Une expérience de sélection divergente menée chez la dinde avait déjà montré qu'il était possible de sélectionner sur la réponse à l'*ACTH* de manière efficace (Brown et Nestor, 1973).

Cependant, dans cette étude, l'héritabilité obtenue ( $h^2 = 0,28$ ) était plus faible que celle estimée dans la présente étude.

### CONCLUSION

Ces résultats confirment la forte influence des facteurs génétiques sur la réponse de la glande surrénale à l'*ACTH*, une source majeure de variation de l'activité de l'axe corticotrope. Une stratégie pour améliorer la robustesse et consistant à sélectionner les animaux ayant une activité de l'axe corticotrope élevée peut être envisagée en visant à augmenter le niveau de cortisol après injection d'*ACTH*. Compte tenu de la valeur élevée de l'héritabilité associée à ce caractère, la sélection pourra être rapidement efficace.

Une première expérience de sélection a d'ailleurs montré qu'une simple sélection sur les mâles pouvait entraîner, dès la première génération, des différences significatives entre les animaux issus de verrats ayant une forte valeur de cortisol comparés à des animaux issus de verrats ayant des faibles valeurs de cortisol post-*ACTH*. Il est prévu de continuer cette expérience de sélection divergente, ce qui permettra notamment de déterminer les conséquences de cette sélection sur les caractères de robustesse, de santé et de comportement pour valider ce caractère comme critère de sélection pour améliorer la robustesse des porcs.

### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le personnel de l'unité expérimentale GenESI pour leur précieuse contribution et Raphaël Comte (INRA PEGASE Saint-Gilles) pour le dosage du cortisol par AIA. Ces études ont reçu le soutien financier du département de Génétique Animale de l'INRA et de l'ANR dans le cadre du projet SUSoSTRESS (ANR-12-ADAP-0008-01).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Brun J.M., Basso B., Arnaud I., Bernadet M.D., Couty M., Dubos F., Mialon M.M., Guy G., Guémené D., 2008. Programme canervosisme : paramètres génétiques des taux de corticostérone de base, après un stress et après une injection d'ACTH chez le canard commun. 3ème Journées Rech. Palmipèdes Foie Gras, Arcachon, 37-40.
- Brown K.I., Nestor K.E., 1973. Some physiological responses of turkeys selected for high and low adrenal responses to cold stress. *Poultry Sci.*, 52, 1948-1954.
- Daughaday W.H., Mariz I.K., Blethen S.L., 1980. Inhibition of access of bound somatomedin to membrane-receptor and immunobinding sites – A comparison of radioreceptor and radioimmunoassay of somatomedin in native and acid-ethanol-extracted serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51, 781-788.
- Cafe L.L., Ferguson D.M., McIntyre B.L., Geesink H.G., Greenwood P.L., 2011. Cattle temperament: persistence of assessments and associations with productivity, efficiency, carcass and meat quality traits. *J. Anim. Sci.*, 89, 1452-1455.
- Fevolden S., Roed K., Fjalestad K., Stien J., 1999. Poststress levels of lysozyme and cortisol in adult rainbow trout: heritabilities and genetic correlations. *Fish Biology*, 54, 900-910.
- Foury A., Devillers N., Sanchez M.P., Griffon H., Le Roy P., Mormède P., 2005. Stress hormones, carcass composition and meat quality in Large White x Duroc pigs. *Meat Sci.*, 69, 703-707.
- Foury A., Geverink N.A., Gil M., Gispert M., Hortos M., Font i Furnols M., Carrion D., Blott S.C., Plastow G.S., Mormède P., 2007. Stress neuroendocrine profiles in five pig breeding lines and the relationship with carcass composition. *Animal*, 1, 973-982.
- Foury A., Tribout T., Bazin C., Billon Y., Bouffaud M., Gogué J.M., Bidanel J.P., Mormède P., 2009. Estimation of genetic trends from 1977 to 2000 for stressresponsive systems in French Large White and Landrace pig populations using frozen semen. *Animal*, 3, 1681-1687.
- Geverink N., Foury A., Plastow G.S., Gil M., Gispert M., Hortos M., Font i Furnols M., Gort G., Moisan M.P., Mormède P., 2006. Cortisol-binding globulin and meat quality in five European lines of pigs. *J. Anim. Sci.*, 84, 204-211.
- Groeneveld E., Kovac M., 1990. A generalized computing procedure for setting up and solving mixed linear models, *J. Dairy Sci.*, 73, 513-531.
- Knott S.A., Cummins L.J., Dunshea F.R., Leury B.J., 2008. Rams with poor feed efficiency are highly responsive to an exogenous adrenocorticotropin hormone (ACTH) challenge. *Domestic Animal Endocrinology*, 34, 261-268.
- Leenhouwers J.I., Knol E.F., de Groot P.N., Vos H., van der Lende T., 2002. Fetal development in the pig in relation to genetic merit for piglet survival. *J. Anim. Sci.*, 80, 1759-1770.
- Louveau I., Bonneau M., 1996. Effect of a growth hormone infusion on plasma insulin-like growth factor-I in Meishan and Large-White pigs. *Reprod. Nutr. Devel.*, 36, 301-310.
- Mazziotti G., Giustina A., 2013. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nature Reviews endocrinology*, 9, 265-276.
- Michel V., Peinnequin A., Alonso A., Buguet A., Cespuglio R., Canini F., 2007. Decreased heat tolerance is associated with hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis impairment. *Neuroscience*, 147, 522-531.
- Moisan M.P. 2010. Genotype-phenotype associations in understanding the role of corticosteroid-binding globulin in health and disease animal models. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316, 35-41.
- Mormède P., Terenina E., 2012. Molecular genetics of the adrenocortical axis and breeding for robustness. *Domestic Animal Endocrinology*, 43, 116-131.
- O'riordain, M. G., Ross, J. A., Fearon, K. C. H., Maingay, J., Farouk, M., Garden, O. J. & Carter, D. C. 1995. Insulin and counter regulatory hormones influence acute-phase protein-production in human hepatocytes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 269, E323-E330
- Os'kina I.N., Shikhevich S.G., Gulevich R.G., 2003. Relationship between behavioral selection and primary and secondary immune response in wild gray rats. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 136, 404-407.
- Pottinger T.G., Carrick T.R., 2001. ACTH does not mediate divergent stress responsiveness in rainbow trout. *Comp. Bioch. Physiol. A*, 129, 399-404.
- Prunier A., Heinonen M., Quesnel H., 2010. High physiological demands in intensively raised pigs: impact on health and welfare. *Animal*, 4, 886-898.
- Prunier A., Le Floc'h N., Leclercq C., Merlot E., 2013. Response of blood hormones and nutrients to an ACTH challenge and to a physical stressor in pigs. EAAP-64<sup>th</sup> Annual Meeting, 26-30 August 013, Nantes, France, pp435.
- Satterlee D.G., Johnson W.A., 1988. Selection of Japanese quail for contrasting blood corticosterone response to immobilization. *Poultry Sci.*, 67, 25-32.
- Solberg L.C., Baum A.E., Ahmadiyah N., Shimomura K., Li R., Turek F.W., Takahashi J.S., Churchill G.A., Redei E.E., 2006. Genetic analysis of the stress-response adrenocortical axis. *Physiol. Genomics*, 27, 362-369.
- Zhang S.H., Hennessy D.P., McCauley I., Cranwell P.D., 1993. Adrenocortical ACTH receptors in pigs of differing in vivo response to adrenocorticotropin. *Comp. Biochem. Physiol. Part A: Physiology*, 104, 43-49.

