

Identification de variables sanguines impliquées dans la variabilité de la vitesse de croissance des porcs selon leur statut inflammatoire et métabolique

Nathalie LE FLOCH, Florence GONDRET, Rémi RESMOND

PEGASE, INRA, AGROCAMPUS OUEST, 35590 Saint-Gilles, France

Nathalie.lefloch@inra.fr

Identification de variables sanguines impliquées dans la variabilité de la vitesse de croissance des porcs selon leur statut inflammatoire et métabolique

La croissance et la santé des porcs sont affectées par les conditions d'hygiène du logement. Le ralentissement de la croissance en conditions dégradées s'explique par la baisse d'ingestion et des modifications métaboliques induites par l'activation des fonctions de défense. Une précédente étude a rapporté des réponses moyennes contrastées en termes de performances, métabolites sanguins et indicateurs immunitaires chez des porcs soumis à un challenge sanitaire durant leur croissance. L'objectif de cette étude est de prendre en compte la variabilité interindividuelle des réponses observées afin de déterminer, par des méthodes statistiques multivariées, si un profil sanguin particulier peut prédire la variabilité de croissance. Les données ont été collectées sur 160 porcs en croissance soumis pour la moitié d'entre eux à un challenge sanitaire pendant six semaines. Les animaux ont été pesés à jeun et des prises de sang effectuées à trois reprises : avant puis trois et six semaines après le début du challenge. Le jeu de données est constitué de 51 variables comprenant des métabolites et des indicateurs des statuts redox et immunitaires sanguins. La méthode des forêts aléatoires (Random Forest) a été utilisée pour identifier 22 variables constituant de bons prédicteurs du gain de poids (GMQ). Parmi ces variables, une recherche semi-exhaustive de modèles linéaires a permis d'identifier sept variables sanguines relatives à l'inflammation, aux défenses antioxydantes et des acides aminés, permettant de prédire le GMQ avec une précision de 63% environ (R^2 ajusté). Cette approche nous permet de proposer des métabolites sanguins indicateurs du ralentissement de la croissance et de mettre en exergue des modifications métaboliques en situation d'inflammation.

Identification of blood variables involved in the variability of the growth rate of pigs according to their inflammatory and metabolic status

Health and growth of pigs are affected by the hygienic conditions of housing. The lower growth rate observed in poor hygienic conditions is explained by reduced feed intake and metabolic changes caused by the activation of body defences. A previous study reported contrasting average values for growth performance, blood metabolites, redox and immune indicators in pigs subjected to a hygiene challenge during the growing period compared to pigs housed under good conditions. The objective of this study was to consider inter-individual variability in responses to determine, using a machine learning method and multivariate statistics, whether a particular blood profile can predict average daily gain (ADG). The data were collected from 160 growing pigs, half of which were subjected to a health challenge for six weeks. The animals were weighed in the fasted state, and blood samples were taken three times: before, and then three and six weeks after the beginning of the challenge. The dataset consisted of 51 variables including metabolites and immune indicators. The random forest method was used to identify 22 variables that were good predictors of ADG. Among these variables, a semi-exhaustive search of the best linear models made it possible to identify seven variables (indicators of inflammation and antioxidant status, amino acids) to predict ADG with an accuracy of about 63% (adjusted R^2). This approach allows us to propose blood metabolites as indicators of slower growth and to highlight metabolic changes in a situation of inflammation.

INTRODUCTION

L'état de santé des porcs est influencé par de nombreux facteurs relatifs à l'environnement d'élevage, aux animaux et à la présence d'agents biotiques (bactéries, virus ...) ou abiotiques (gaz, poussières...) dont le pouvoir pathogène peut ne s'exprimer qu'à la faveur d'un déséquilibre de l'organisme. Un état de santé non optimal affecte négativement la vitesse de croissance des porcs du fait d'une baisse de l'ingestion (Pastorelli *et al.*, 2012) mais également de modifications de la digestion et du métabolisme. En particulier, l'état inflammatoire qui accompagne la plupart des problèmes de santé, infectieux ou non, rencontrés en élevage se traduit par des changements métaboliques provoqués par l'action des cytokines proinflammatoires, et qui vont réorienter l'utilisation des nutriments vers les fonctions de défense au détriment de la croissance (Le Floch *et al.*, 2004).

Une précédente étude (Chatelet *et al.*, 2018) a rapporté des réponses moyennes contrastées en termes de performances de production et de concentrations plasmatiques en métabolites sanguins et indicateurs immunitaires, chez des porcs soumis à un challenge inflammatoire ou non durant leur croissance. Ces réponses étaient de surcroît influencées par la génétique des porcs puisque cette étude a été réalisée sur les lignées sélectionnées par l'INRA sur la consommation moyenne journalière résiduelle (CMJR) (Gilbert *et al.*, 2017). Au-delà des réponses moyennes contrastées, cette étude a également montré une variabilité interindividuelle des profils sanguins et des performances. L'objectif de la présente étude est de tirer parti de la variabilité des réponses individuelles afin de déterminer si des profils de métabolites et d'indicateurs des réponses immunitaires mesurés dans le sang pourraient prédire la variabilité de la vitesse de croissance des porcs. Il ne s'agit pas d'obtenir la prédiction la plus fiable possible mais plutôt d'identifier des marqueurs biologiques d'importance pour expliquer la vitesse de croissance journalière.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Description et origine des données

Les données utilisées sont des paramètres de croissance, des mesures de concentrations plasmatiques en métabolites, de formules sanguines et d'indicateurs du statut inflammatoire et du stress oxydant obtenus lors d'une étude réalisée sur des porcs en croissance soumis ou non à un challenge inflammatoire en entrée en engraissement (Chatelet *et al.*, 2018). Brièvement, 160 porcs Large-White (mâles et femelles) issus de lignées divergentes pour l'efficacité alimentaire (CMJR faible ou élevée) ont été choisis à l'âge de 11 semaines et soumis pour moitié d'entre eux à un challenge basé sur la dégradation de l'hygiène des conditions de logement pendant six semaines. L'autre moitié des porcs était logée dans une salle similaire mais nettoyée. Les porcs étaient logés en loge individuelle et nourris et abreuvés à volonté. L'aliment était un aliment croissance sous forme de granulés à 15,5% de MAT et 9,7 g/kg de lysine. Les refus alimentaires ont été pesés afin de calculer les consommations alimentaires individuelles. Les porcs ont été pesés individuellement après une nuit de jeûne au début de l'essai (S0) puis les trois et six semaines suivantes (S3 et S6). Une prise de sang a été effectuée au moment des

pesées sur l'ensemble des porcs et 83 paramètres ont été mesurés dans le sang total ou le plasma à S0 et S3. Au final, 51 paramètres ont été retenus (Tableau 1) pour l'étude après s'être assuré de la fiabilité des valeurs. Il s'agit de paramètres relatifs à la formule sanguine, de l'haptoglobine (une protéine inflammatoire), de la glycémie et des acides gras libres dont les mesures sont décrites par Chatelet *et al.* (2018). Les acides aminés libres plasmatiques et des métabolites des acides aminés ont été également dosés par chromatographie liquide haute pression (Waters Acquity Ultra Performance LC system, Waters, Guyancourt, France) par couplage avec un détecteur UV et un détecteur de masse. Enfin, la concentration en espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la capacité anti-oxydante totale du plasma (BAP) ont été mesurées comme décrit précédemment (Buchet *et al.*, 2017).

1.2. Analyse des données

L'objectif du travail est de déterminer si les variables plasmatiques mentionnées précédemment ou leurs variations entre S0 et S3 peuvent permettre de prédire la vitesse de croissance relative calculée entre S0 et S6 (GMQ_S0S6). Le fait d'utiliser le GMQ relatif au lieu du GMQ permet de standardiser les valeurs de vitesse de croissance en fonction du poids des porcs au démarrage de l'essai.

Les 51 variables sanguines (Tableau 1) ont été compilées dans un tableur (structure de fichier horizontale) en considérant une variable par semaine (S0 et S3), et les différences entre S0 et S3 pour ces mêmes variables, soit 153 variables au total. Après élimination des individus présentant des valeurs manquantes pour au moins une des variables, 136 porcs sur les 160 initiaux ont finalement été retenus.

Une recherche exhaustive des meilleurs modèles linéaires permettant de prédire la vitesse de croissance ou une sélection d'un modèle linéaire sur la base de procédures ascendantes ou descendantes (de type « stepwise ») n'étaient pas envisageables du fait du nombre trop élevé de variables explicatives par rapport au nombre d'individus. De ce fait, nous avons procédé par une pré-sélection d'un sous-ensemble de variables, en déterminant l'importance des variables dans la prédiction du GMQ_S0S6 par la méthode des forêts aléatoires d'arbres décisionnels (« random forests », RF ; Breiman, 2001). Cette méthode non-paramétrique ne requiert aucun postulat pour être appliquée. Elle se base sur les arbres de régression de la méthode CART (Breiman *et al.*, 1984), c'est-à-dire la construction d'arbres décisionnels binaires qui permettent de prédire une variable réponse (ici, le GMQ relatif) à partir de variables explicatives (les variables sanguines). La méthode RF utilise un grand nombre d'arbres de régression, construits avec un sous-échantillon des individus du jeu de données pour chaque construction d'arbre (2/3 apprentissage, 1/3 validation), et chaque nœud est construit en fonction d'un sous-ensemble des variables tirées au hasard. Tous les arbres sont ensuite moyennés pour obtenir la prédiction de la variable à expliquer. Genuer *et al.* (2015) ont développé un algorithme de sélection de variables (package R VSURF) utilisant le random forest (RF). L'algorithme commence par retirer les variables ayant des importances faibles. Ensuite, la méthode teste tous les modèles imbriqués possibles à partir des variables restantes. Les variables composant le modèle avec la plus faible erreur de prédiction sont retenues. Cette méthode a permis de retenir 22 variables d'intérêts sur les 153 variables initialement testées.

Tableau 1 – Description des paramètres mesurés au niveau sanguin

Catégories	Paramètres (unité)	Descriptif
Inflammation	Haptoglobine (g/L)	Protéine inflammatoire
Stress oxydant	dROM (CARRU) ¹ BAP (µM)	Espèces réactives à l'oxygène Capacité antioxydante du plasma
Formule sanguine	Globules rouges (10 ⁶ /mm ³) Hématocrite (%) Hémoglobine (g/dL) Globules blancs (10 ³ /mm ³) Lymphocytes (10 ³ /mm ³) Granulocytes neutrophiles (10 ³ /mm ³) Monocytes (10 ³ /mm ³) Plaquettes (10 ³ /mm ³)	Volume globules rouges/volume de sang
Métabolites	Glycémie (mg/L) Lactate (µM) Acides gras libres (µM) Triglycérides (mg/L) Phospholipides (g/L) Cholestérol (mg/L) Beta-hydroxybutyrate (µM) Albumine (g/L) Protéines totales (g/L) Ammoniaque (µM) Urée (mg/L) Arginine (µM) Histidine (µM) Isoleucine (µM) Leucine (µM) Lysine (µM) Méthionine (µM) Phénylalanine (µM) Thréonine (µM) Tryptophane (µM) Valine (µM) Alanine (µM) Asparagine (µM) Acide aspartique (µM) Glutamine (µM) Acide glutamique (µM) Glycine (µM) Ornithine (µM) Proline (µM) Serine (µM) Tyrosine (µM) Acide α-aminobutyrique (µM) Acide α-aminoadipique (µM) 1-méthyl histidine (µM) 3-méthyl histidine (µM) B-alanine (µM) Carnosine (µM) Citrulline (µM) Homocystéine (µM) Hydroxyproline (µM) Taurine (µM)	Teneur en glucose dans le plasma Métabolite du glucose (glycolyse anaérobie) Métabolite lipidique Métabolite lipidique Métabolite lipidique Métabolite lipidique Corps cétoniques Protéine plasmatique Protéine plasmatique Métabolite azoté Métabolite azoté Acide aminé essentiel Acide aminé non protéinogène Acide aminé non protéinogène Acide aminé non protéinogène Acide aminé non protéinogène Acide aminé non protéinogène Dipeptide Acide aminé non protéinogène Acide aminé non protéinogène Acide aminé non protéinogène Acide aminé non protéinogène

¹Unité Carratelli 1 CARRU= 0,08 mg H₂O₂/100 mL

La seconde étape a consisté à utiliser un algorithme de recherche semi-exhaustive de modèles linéaires à partir des 22 variables retenues à l'étape précédente, à l'aide du package R « glmulti » (Calcagno et de Mazancourt, 2010).

Tous les modèles de premier ordre sont testés (modèles sans interaction), et les meilleurs sont retenus, sur la base du critère d'information d'Akaike (« AIC » ; Akaike, 1974), l'AIC_{min} étant l'AIC du meilleur modèle retenu.

Tous les modèles dont l'AIC est compris dans l'intervalle [AIC_{min} - AIC_{min} + 2] sont retenus (Burnham et Anderson, 2002).

2. RESULTATS ET DISCUSSION

Au total, 14 modèles linéaires ont été obtenus comme prédisant le GMQ relatif avec une bonne performance, et avec sept variables sanguines présentes dans tous ces modèles. La distribution des valeurs de ces variables est représentée sur la figure 1.

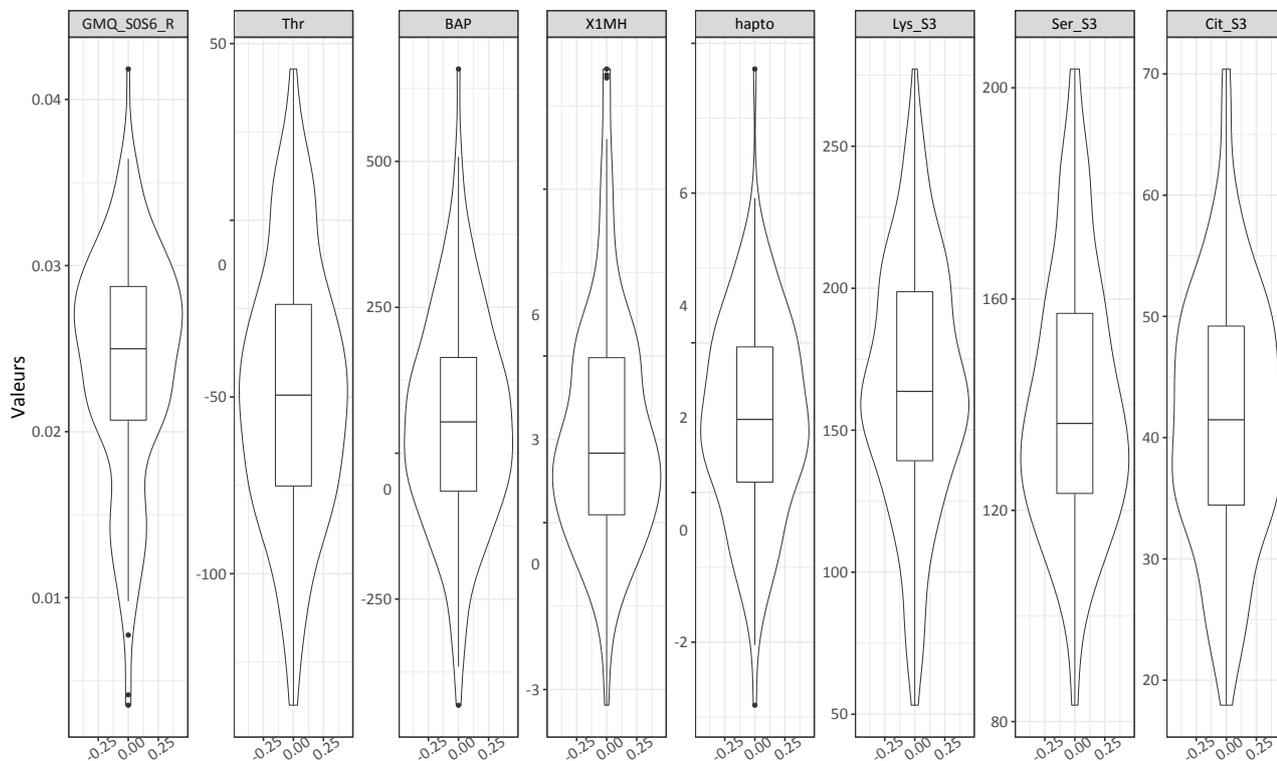


Figure 1 – Dispersion des valeurs du GMQ entre S0 et S6 ainsi que des sept variables explicatives

La forme en « violon » (violin-plot) représente la courbe de densité de probabilité des différentes valeurs à l'intérieur de laquelle se trouve le box-plot (médiane et écart interquartile). Hapto, X1MH, BAP et Thr : différence entre S0 et S3 des concentrations plasmatiques en respectivement haptoglobine, 1-méthylhistidine, BAP et thréonine. Ser S3, Cit S3 et Lys S3 : concentrations plasmatiques en sérine, citrulline et lysine mesurées à S3.

Le meilleur modèle est composé de ces sept variables, tandis que les modèles suivants intègrent successivement une variable supplémentaire, différente pour chaque modèle.

Comme l'ont souligné Burnham et Anderson (2004), si les modèles retenus ne diffèrent du meilleur modèle que par un seul paramètre et que leur AIC sont proches, les variables supplémentaires n'apportent en réalité que peu, voire pas d'information. On peut donc se satisfaire du choix du meilleur modèle, qui inclut seulement les variables importantes pour la prédiction du GMQ relatif. Parmi ces variables explicatives, figurent les variations entre S0 et S3 des concentrations plasmatiques en haptoglobine, BAP, thréonine et 1-méthylhistidine, ainsi que les concentrations plasmatiques à S3 en lysine, citrulline et sérine. Parmi ces sept variables, seules l'haptoglobine et la 1-méthylhistidine présentent des coefficients élevés en valeur absolue ($\approx 10^{-1}$) par rapport aux autres variables dont les coefficients sont de l'ordre de 10^{-3} . Ces deux variables sont donc les plus importantes pour prédire le GMQ_S0S6.

Conformément à notre objectif initial, nous nous attachons à discuter du signe des coefficients et non pas de leur valeur absolue dans la prédiction de la valeur du GMQ relatif.

Tableau 2 – Coefficients et statistiques du meilleur modèle de prédiction du GMQ relatif entre 0 et 6 semaines après le début d'un challenge sanitaire

Variables	Coefficients	Statistiques			
		Ecart-type	t-values	p-value	Signif
Intercept	2,26	0,346	6,53	$1,4 \cdot 10^{-9}$	***
Hapto	$-1,55 \cdot 10^{-1}$	0,032	-4,87	$3,24 \cdot 10^{-6}$	***
X1MH	$-1,01 \cdot 10^{-1}$	0,02	-5,07	$1,35 \cdot 10^{-6}$	***
Ser S3	$4,65 \cdot 10^{-3}$	0,002	2,67	$8,61 \cdot 10^{-3}$	**
BAP	$1,05 \cdot 10^{-3}$	<0,001	4,63	$8,80 \cdot 10^{-6}$	***
Cit S3	$8,43 \cdot 10^{-3}$	0,004	2,29	$2,32 \cdot 10^{-2}$	*
Thr	$3,12 \cdot 10^{-3}$	0,001	2,60	$1,04 \cdot 10^{-2}$	*
Lys S3	$-2,70 \cdot 10^{-3}$	0,001	3,04	$2,85 \cdot 10^{-3}$	**

¹R² ajusté = 0,63, AIC = 162,94. Hapto, X1MH, BAP Thr : différence entre S0 et S3 des concentrations plasmatiques en respectivement haptoglobine, 1-méthylhistidine, BAP et thréonine. Ser S3, Cit S3 et Lys S3 : concentrations plasmatiques en sérine, citrulline et lysine mesurées à S3.

La variation de concentration en haptoglobine plasmatique entre S0 et S3 est négativement corrélée au GMQ relatif calculé sur les six semaines de challenge. Chatelet *et al.* (2018) avaient montré que les valeurs moyennes en haptoglobine plasmatiques permettaient de discriminer les groupes

expérimentaux logés en salle propre et sale, et que les valeurs moyennes les plus élevées étaient observées chez les porcs dont les performances de croissance et la santé (lésions pulmonaires observées à l'abattage) avaient été le plus dégradées par le challenge. La présente étude confirme donc qu'à l'échelle de l'individu, une augmentation des concentrations en haptoglobine plasmatique peut être prédictive d'un ralentissement de la croissance. L'haptoglobine est une protéine inflammatoire qualifiée de mineure ou de modérée chez le porc : sa concentration plasmatique augmente modérément en réponse à un stimulus (Eckersall et Bell, 2010) pour atteindre une valeur maximale en deux à trois jours et persiste jusqu'à deux semaines (Petersen *et al.*, 2004). En élevage, elle augmente en réponse à de nombreuses situations où la santé est dégradée, que ce soit des maladies infectieuses ou non, avec des manifestations cliniques ou subcliniques (Petersen *et al.*, 2004).

Les variations de concentrations en 1-méthylhistidine entre S0 et S3 sont également négativement corrélées avec le GMQ relatif durant la période de test. La 1- et la 3-méthylhistidine résultent toutes deux de la méthylation post-traductionnelle de l'histidine. La 3-méthylhistidine plasmatique a été précédemment proposée comme un indicateur de la protéolyse musculaire chez le porc (Rathmacher *et al.*, 1996; Lohrke *et al.*, 2001). Chez la vache laitière, et contrairement à la 3-méthylhistidine, la 1-méthylhistidine ne semble pas corrélée à la mobilisation protéique (Houweling *et al.*, 2012). Très peu de choses sont rapportées dans la littérature sur la 1-méthylhistidine, hormis le fait que ce soit un constituant de l'ansérine, un dipeptide composé également de beta-alanine et abondant dans le muscle où il aurait des propriétés antioxydantes (Chan *et al.*, 1994). Des études complémentaires sont donc nécessaires pour explorer le rôle biologique de la 1-méthylhistidine et confirmer sa valeur prédictive de la croissance du porc.

Contrairement aux deux précédents indicateurs dont l'importance dans la prédiction est liée à la variation de leurs concentrations entre S0 et S3, ce sont les valeurs de concentrations en citrulline mesurées à S3 qui prédisent le mieux le GMQ relatif. La valeur du coefficient de la citrulline dans le modèle de prédiction est positive. La citrulline n'est pas un acide aminé constitutif des protéines. Précédemment, Merlot *et al.* (2016) ont rapporté des différences de concentrations plasmatiques en citrulline entre les porcs des deux lignées CMJR. Dans notre étude, la valeur prédictive de la croissance des concentrations plasmatiques en citrulline pourrait refléter le développement plus marqué du tube digestif. En effet, chez le porc sevré, la citrulline est synthétisée dans l'intestin qui possède l'équipement enzymatique pour synthétiser cet acide aminé à partir de la glutamine, l'acide glutamique et la proline (Flynn et Wu, 1996). Il est décrit en outre des effets antioxydants et stimulant de la synthèse protéique musculaire de cet acide aminé précurseur de l'arginine (Bahri *et al.*, 2013).

Les valeurs des coefficients des quatre autres variables (concentrations en thréonine et en BAP entre S0 et S3 et

concentrations plasmatiques à S3 en sérine et lysine), sont faibles, ce qui rend plus hypothétique l'affirmation d'un rôle prépondérant dans la prédiction du GMQ relatif. Il faut néanmoins souligner que ces quatre variables sont présentes dans les 14 meilleurs modèles retenus, soulignant la pertinence statistique et possiblement biologique de ces indicateurs. L'indicateur BAP mesure la capacité antioxydante totale du plasma (Buchet *et al.*, 2017). Les états inflammatoires sont souvent associés à un stress oxydant qui se définit par un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les capacités antioxydantes de l'organisme et qui peut provoquer des dommages cellulaires (Hussain *et al.*, 2016). Dans la présente étude, la corrélation positive entre la concentration en BAP et le GMQ relatif pourrait trouver son origine dans la mobilisation des défenses antioxydantes de l'individu (mesurées par le BAP) en réponse à l'inflammation induite par la dégradation des conditions d'hygiène du logement. Le coefficient négatif de la lysine dans les modèles de prédiction indique que les concentrations plasmatiques en lysine sont plus élevées quand la vitesse de croissance est plus faible, ce qui est en accord avec de précédents résultats (Le Floc'h *et al.*, 2006). La moindre utilisation de la lysine chez les porcs ayant une croissance plus faible pourrait se traduire par une augmentation de la concentration plasmatique d'autres acides aminés moins limitants, comme la thréonine. La thréonine et la sérine sont liées métaboliquement. En effet, la voie majoritaire du catabolisme de la thréonine produit de la glycine qui est à son tour précurseur de la sérine, ce qui pourrait expliquer la présence de la sérine dans les variables prédictives du GMQ relatif.

CONCLUSION

Cette étude montre qu'un petit nombre de variables sanguines peut prédire la variabilité de la vitesse de croissance des porcs, et ceci indépendamment des facteurs expérimentaux initialement testés. Parmi ces variables, certaines sont des indicateurs du statut inflammatoire dont on sait qu'il peut être affecté par de nombreuses conditions et pratiques d'élevage à risque pour la santé et le bien-être des animaux. D'autres sont des indicateurs métaboliques soulignant, d'une part, le rôle clé du métabolisme dans l'expression des performances et, d'autre part, les interrelations entre métabolisme et statut inflammatoire. A terme, cette approche devra être validée sur d'autres jeux de données et enrichie par la mesure d'autres indicateurs. Enfin, notre étude permet de suggérer le rôle de certains métabolites plasmatiques dont le rôle est encore peu décrit dans la littérature sur le porc et auxquels il faudrait s'intéresser dans de prochaines études.

REMERCIEMENTS

Ces travaux ont reçu le soutien financier du 7ème programme cadre européen (FP7, projet PROHEALTH, subvention no. 613574).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Akaike H., 1974. A new look at the statistical model identification. IEEE Trans. Automat. Contr., 19, 716-723.
- Bahri S., Zerrouk N., Aussel C., Moinard C., Crenn P., Curis E., Chaumeil J.C., Cynober L., Sfar S., 2013. Citrulline: from metabolism to therapeutic use. Nutrition, 29, 479-484.
- Breiman L., 2001. Random Forests. Mach. Learn., 45, 5-32.
- Breiman L., Friedman J., Stone C.J., Olshen R.A., 1984. Classification and Regression Trees. Eds, Taylor & Francis, 368 p.

- Buchet A., Belloc C., Leblanc-Maridor M., Merlot E., 2017. Effects of age and weaning conditions on blood indicators of oxidative status in pigs. *PLoS One*, 12, e0178487.
- Burnham K.P., Anderson D.R., 2002. Model selection and multimodel inference: A practical information-Theoretic approach. Eds, Springer-Verlag. 488 p.
- Burnham K.P., Anderson D.R., 2004. Multimodel inference: understanding AIC and BIC in model selection. *Sociol. Methods Res.* 33, 261-304.
- Calcagno V., de Mazancourt C., 2010. glmulti: An R Package for Easy Automated Model Selection with (Generalized) Linear Models. *J. Stat. Soft.*, 34, 1-29.
- Chan K.M., Decker E.A., Feustman C., 1994. Endogenous skeletal muscle antioxidants. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 34, 403-426.
- 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.
- Eckersall P.D., Bell R., 2010. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J*, 185, 23-27.
- Flynn N.E., Wu G., 1996. An important role for endogenous synthesis of arginine in maintaining arginine homeostasis in neonatal pigs. *Am. J. Physiol.*, 271, 1149-1155.
- Genuer R., Poggi J.-M., Tuleau-Malot C., 2015. VSURF: An R Package for Variable Selection Using Random Forests. *The R Journal*, R Foundation for Statistical Computing, 7, 19-33.
- Gilbert H., Billon Y., Brossard L., Faure J., Gatellier P., Gondret F., Labussiere E., Lebret B., Lefaucheur L., Le Floch N., Louveau I., Merlot E., Meunier-Salaun M.C., Montagne L., Mormede P., Renaudeau D., Riquet J., Rogel-Gaillard C., van Milgen J., Vincent A., Noblet J., 2017. Review: divergent selection for residual feed intake in the growing pig. *Animal*, 11, 1427-1439.
- Houweling M., van der Drift S.G., Jorritsma R., Tielens A.G., 2012. Technical note: quantification of plasma 1- and 3-methylhistidine in dairy cows by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Dairy. Sci.*, 95, 3125-3130.
- Hussain T., Tan B., Yin Y., Blachier F., Tossou M.C., Rahu N., 2016. Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us? *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2016, 1-9, doi: 10.1155/2016/7432797.
- Le Floch N., Melchior D., Obléd C., 2004. Modifications of protein and amino acid metabolism during inflammation and immune system activation. *Livest. Prod. Sci.*, 87, 37-45.
- Le Floch N., Jondreville C., Matte J.J., Sève B., 2006. Importance of sanitary environment for growth performance and plasma nutrient homeostasis during the post-weaning period in piglets. *Arch. Anim. Nutr.*, 60, 23-34.
- Lohrke B., Saggau E., Schadereit R., Beyer M., Bellmann O., Kuhla S., Hagemeister H., 2001. Activation of skeletal muscle protein breakdown following consumption of soyabean protein in pigs. *Br. J. Nutr.*, 85, 447-457.
- Merlot, E., Gilbert, H., Le Floch, N., 2016. Metabolic response to an inflammatory challenge in pigs divergently selected for residual feed intake. *J. Anim. Sci.*, 94, 563-573.
- Pastorelli H., van Milgen J., Lovatto P., Montagne L., 2012. Meta-analysis of feed intake and growth responses of growing pigs after a sanitary challenge. *Animal*, 6, 952-961.
- Petersen H.H., Nielsen J.P., Heegaard P.M., 2004. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res.*, 35, 163-187.
- Rathmacher J.A., Nissen S.L., Paxton R.E., Anderson D.B., 1996. Estimation of 3-methylhistidine production in pigs by compartmental analysis. *J. Anim. Sci.*, 74, 46-56.