

L'introduction précoce d'aliment solide au début de la vie, une stratégie de pilotage du microbiote digestif pour construire et préserver la santé du lapin

Charlotte PAËS^{1,2}, Thierry GIDENNE¹, Karine BÉBIN³, Joël DUPERRAY⁴, Charly GOHIER⁵, Emeline GUENÉ-GRAND⁶, Gwénaél REBOURS⁷, Patrick AYMARD¹, Anne-Marie DEBRUSSE¹, Laurence FORTUN-LAMOTHE¹, Martin BEAUMONT¹, Sylvie COMBES¹

¹GenPhySE, Université de Toulouse, INRAE, ENVT, 31320, Castanet-Tolosan, France

²INP-Purpan, Université de Toulouse, 31076, Toulouse, France

³CCPA, 35150, Janzé, France

⁴EVIALLIS, Lieu-dit Talhouët, Saint-Nolff, 56250, France

⁵MiXscience, Bruz, 35170, France

⁶Wisium, Chierry, 02400, France

⁷TECHNA, Couëron, 44220, France

Courriel : charlotte.paes@purpan.fr

■ Dans un contexte de moindre recours aux intrants médicamenteux en élevage, la recherche de solutions pour construire, puis préserver, la santé des animaux, apparaît aujourd'hui fondamentale pour la durabilité des filières d'élevage. Les nombreuses connaissances relatives à la physiologie digestive et à l'alimentation du lapin générées ces dernières années offrent à la filière l'opportunité de s'emparer de la « révolution du microbiote », afin d'optimiser la santé au moment du sevrage, période de transition critique pour le jeune lapereau.

Introduction

La viande de lapin fait partie intégrante de la cuisine traditionnelle des pays du bassin méditerranéen occidental. En 2020, un Français consommait en moyenne 445 g de viande de lapin soit 64 g de plus que la moyenne Européenne (ITAVI, 2021). L'élevage cunicole français représente aujourd'hui plus de 700 élevages professionnels conventionnels, faisant de la France un producteur majeur de viande de lapins (ITAVI, 2021). Toutefois, en France comme sur le continent européen, la consommation de lapins de chair diminue d'année en année et en moyenne ne représente que 0,5 %

de la consommation totale de viande. Des défis d'ordre sanitaire viennent s'ajouter à ces enjeux de consommation. Comme pour les autres mammifères d'élevage monogastrique, la période du sevrage se révèle sensible et critique chez le lapin d'élevage, avec la survenue de troubles digestifs encore trop fréquente après la séparation avec la mère (veau, porcelet ; Montagne *et al.*, 2003 ; lapereau ; Nielsen *et al.*, 2020). Des efforts d'amélioration des conduites et performances sanitaires des élevages cunicoles ont ainsi été menés depuis plusieurs dizaines d'années et se poursuivent aujourd'hui dans une perspective de réduction de ces troubles et de l'usage des antibiotiques en découlant. L'avancée des

connaissances de la physiologie digestive du lapin fournit des indications clés pour préserver la santé digestive du lapin d'élevage (Combes *et al.*, 2018). Ainsi, le microbiote digestif constitué par les micro-organismes peuplant le tractus digestif ressort comme un acteur central capable de contribuer à la santé comme à la maladie. Les communautés bactériennes ont été plus particulièrement étudiées dans le tractus digestif, permettant de mettre en lumière le fait que ces communautés ne sont pas figées et évoluent sous l'influence de différents facteurs parmi lesquels l'alimentation joue un rôle prépondérant. Cette synthèse présentera d'abord un résumé de ces connaissances récentes qui invitent à considérer

cet « infiniment petit » comme un outil de construction et de préservation de la santé. Ce constat pose alors de nouveaux questionnements : connaissant les capacités physiologiques du lapereau et son immaturité digestive, à quel âge est-il possible d'intervenir, et *via* quels leviers ? Nous tenterons ensuite d'apporter des éléments de réponse en présentant une méthode d'apport d'aliment solide s'inspirant d'un comportement naturel des jeunes lapereaux pour une orientation précoce de leur microbiote.

1. La délicate période du sevrage : vers une meilleure prise en compte du développement physiologique du lapereau

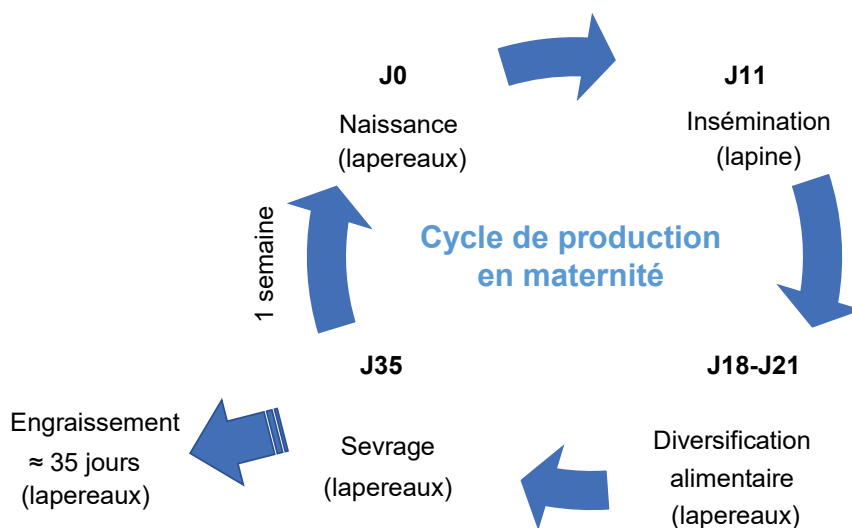
L'organisation actuelle des élevages français que nous connaissons est le résultat de profondes mutations initiées dans les années 1960. C'est par un processus de rationalisation et modernisation que des améliorations conséquentes ont été atteintes dans des domaines variés tels que les bâtiments, les équipements, la reproduction, l'alimentation ou encore l'organisation du travail (Fortun-Lamothe & Davoust, 2017). Les modifications de ces facteurs de production, combinées à une utilisation importante d'antimicrobiens (usage d'antibiotiques à titre métaglyactique¹), ont permis de réduire le risque sanitaire et de sécuriser la production à l'échelle des élevages cynicoles. Depuis 2011, l'interprofession cynicole française s'est engagée vers une démédiatation des élevages, avec les premiers résultats visibles concernant l'exposition aux antibiotiques des lapins d'élevage (– 45 % d'exposition aux antibiotiques par rapport à la biomasse totale entre 2011 et 2021 (Anses, 2022)). Malgré cette réduction, l'utilisation d'antimicrobiens reste fréquente en cyniculture conventionnelle (encadré 1 et figure 1), et le

1 Un traitement est dit métaglyactique lorsque l'ensemble des animaux d'un lot est traité dès lors qu'un des animaux de ce même lot est infecté, ceci afin de prévenir des contaminations.

Encadré 1. Fonctionnement général des élevages conventionnels français cynicoles.

L'élevage conventionnel de lapins s'effectue en bande, c'est-à-dire que les animaux sont conduits en lots de même stades physiologiques. Ce fonctionnement est facilité par le suivi d'un cycle de reproduction d'une durée de 42 jours (intervalle entre deux mises-bas), permis notamment par l'utilisation de l'insémination artificielle. Les lapines mettent bas en moyenne de 10,5 lapereaux vivants dans des nids, constitués de matériaux isolants pour les lapereaux. Les portées peuvent être mélangées par l'éleveur dans les premiers jours de vie pour obtenir des groupes de taille homogène, sans impact sur le comportement des lapines. Les lapereaux restent ensuite au sein de leur portée avec leur mère (mère biologique ou adoptive) et sortent progressivement de leur nid pour explorer leur environnement. Le sevrage correspond à la séparation physique de la mère et des jeunes et survient généralement à 35 jours d'âge. Lors du sevrage, des mélanges de portées peuvent avoir lieu bien que le maintien des groupes sociaux soit privilégié par les éleveurs. Les lapereaux sont vendus après une trentaine de jours d'engraissement. En cyniculture professionnelle, l'éleveur achète un aliment complet granulé avec une stratégie alimentaire adaptée aux besoins de l'animal. La majorité des élevages conventionnels français fonctionne selon un système d'élevage naisseur-engraisseur qualifié de « tout vide – tout plein » où seules les lapines sont déplacées vers un nouvel espace au moment du sevrage. Cette pratique vise à réduire le stress d'un changement d'environnement pour les lapereaux en début d'engraissement et favorise la mise en place de mesures de biosécurité comme la réalisation d'un vide sanitaire entre chaque bande. Le système d'élevage en cages à sol grillagé, sans accès à l'extérieur, est historiquement privilégié bien que de nouveaux dispositifs de logement des animaux se développent.

Figure 1. Représentation schématique d'un cycle de production en élevage cynicole conventionnel. L'organisation de l'élevage est fondée sur un séquençement précis en maternité avec un cycle de production échelonné sur 42 jours (Paës, 2023).



lapin demeure l'animal d'élevage le plus exposé aux antibiotiques devant le porc et la volaille (Anses, 2021). Ainsi l'indice IFTA (Index de Fréquence des Traitements par les Antibiotiques), qui représente le nombre de traitement reçu par animal et par jour sur une période de référence (Fortun-Lamothe et al., 2011), atteint en moyenne 0,47 point pour les animaux reproducteurs sur un cycle de reproduction et 0,21 point chez les animaux en croissance sur la durée de vie de l'animal

(étude Cunimieux de 2020). La filière cynicole biologique, pour laquelle la prévention est la règle prioritaire, se distingue toutefois avec des traitements antibiotiques beaucoup moins fréquents. Les conséquences sanitaires de cette nouvelle approche devront être clarifiées dans les prochaines années en prenant en compte la diversité des systèmes de production ainsi que les référentiels techniques récemment construits.

L'amélioration des performances sanitaires de la filière conventionnelle reste donc fragile, en lien avec la fréquente survenue de troubles digestifs chez les lapins en période post-sevrage (Licois & Marlier, 2008). Les troubles gastro-intestinaux (ou troubles digestifs) correspondent à une altération des fonctions du tractus digestif aboutissant à une perte d'appétit, une perte de poids, des fèces de consistance anormale ou l'observation d'une rigidité au niveau de l'abdomen. Ces troubles digestifs présentent des causes multiples et cumulatives. Si des agents pathogènes peuvent déclencher ces troubles, d'autres éléments (stress, alimentation...) constituent des facteurs de risque (Marlier *et al.*, 2003 ; Nielsen *et al.*, 2020). Parmi ces pathologies, on distingue notamment l'entéropathie épizootique du lapin (EEL), une maladie dont les symptômes sont bien décrits mais dont l'agent pathogène reste encore mal identifié (Marlier *et al.*, 2003). Si l'usage d'antibiotiques à titre métabolique permettait une certaine prévention de ces pathologies digestive péri-sevrage, la politique de réduction d'usage des antimicrobiens conduit à une augmentation de la proportion de ces troubles digestifs non spécifiques (Cadudal, 2018). Les performances de croissance et d'efficacité alimentaire des lapins sont affectées par ces troubles gastro-intestinaux (Gidenne, 2015) et entre 5 et 15 % de mortalité sont attribués à ces perturbations digestives (Nielsen *et al.*, 2020). Il apparaît donc fondamental de mieux comprendre comment prévenir l'apparition de ces troubles digestifs pour construire des stratégies de lutte pertinentes.

■ 1.1. Le sevrage : une période critique pour la santé digestive

En élevage conventionnel, les difficultés rencontrées autour du sevrage trouvent en partie leur origine dans son déroulé, source de bouleversements à la fois sur le plan alimentaire (arrêt de l'alimentation lactée) et social (séparation de la mère et éventuellement établissement de nouveaux groupes sociaux *via* le mélange de portées). En systèmes conventionnels, les lapins sont généralement sevrés à 35 jours d'âge, ce choix

de conduite étant défini par le rythme de reproduction des lapines. En conditions naturelles, le moment du sevrage dépend également de l'état physiologique de la lapine : si elle n'est pas de nouveau gestante (maintien de la lactation), le sevrage des lapereaux peut avoir lieu jusqu'à 42 jours d'âge alors que dans le cas contraire, le sevrage intervient autour de 21 jours d'âge (fréquent au printemps avec le démarrage d'une nouvelle gestation ; Gidenne *et al.*, 2010).

D'un point de vue nutritionnel, le sevrage induit une réduction des apports en lipides, oligosaccharides et autres composés immunomodulateurs que le lait de lapine contient (Gallois *et al.*, 2007 ; Skrivanova *et al.*, 2009). Le régime alimentaire du lapin sevré devient alors majoritairement constitué de fractions glucidiques (fibres et amidon) (Fortun-Lamothe & Gidenne, 2003). Ces évolutions de régimes sont prises en compte par les formulateurs nutritionnistes pour assurer à la fois des objectifs de sécurité et d'efficacité alimentaires (Gidenne, 2015).

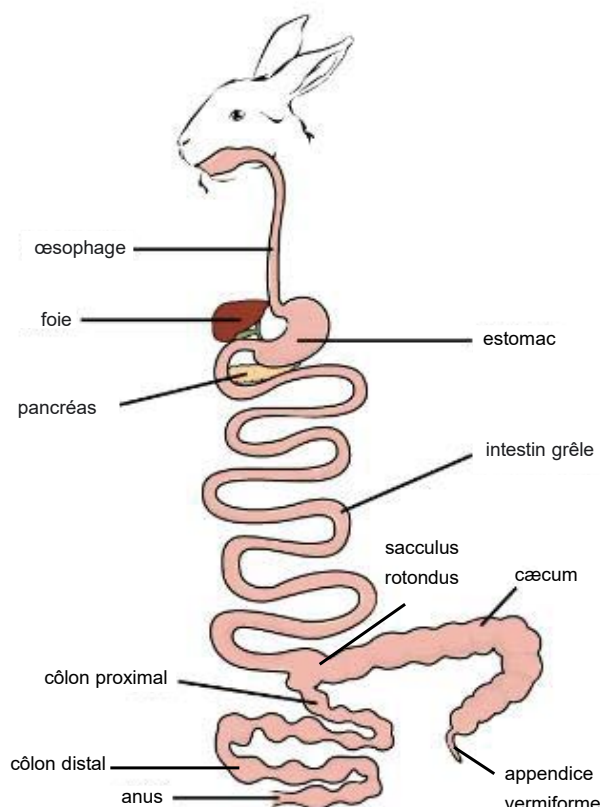
En élevage dit standard, il est important de noter que la réduction de l'ingéré lacté se fait de manière progressive avant le sevrage en parallèle du démarrage de l'ingéré solide. En effet, les lapereaux commencent à consommer des aliments solides (granulés de la lapine) dès qu'ils sont capables de quitter le nid (13-20 jours avec des variations selon les lignées ; Girardie *et al.*, 2021) et d'accéder à la mangeoire de leur mère. L'ingestion journalière de granulés augmente alors rapidement : inférieure à 2 grammes par lapereau à 20 jours d'âge, elle est multipliée par 5 à 25 jours, et atteint près de 60 grammes lors d'un sevrage à 35 jours (Scapinello *et al.*, 1999 ; Gallois *et al.*, 2005). La croissance quasi-exponentielle de l'ingéré solide concordant avec une décroissance plus lente de la consommation laitière, les niveaux d'ingérés de lait et de granulés deviennent équivalents vers 27 jours, et même 22 jours si l'on considère l'ingestion en matière sèche (Orengo & Gidenne, 2007). Finalement, le lapin présente une ingestion d'aliment solide bien établie au moment du sevrage à 35 jours avec une proportion

d'ingéré solide supérieure à celle du lait (86 % de l'ingéré brut total à 35 jours ; Orengo & Gidenne, 2007). L'aliment consommé par les lapereaux alors qu'ils sont encore avec leurs mères ne répond toutefois pas parfaitement à leurs besoins nutritionnels puisqu'en général seule une mangeoire est disponible par cage en maternité. Cet aliment granulé se veut comme un compromis entre les besoins de la mère et de ses lapereaux (Combes *et al.*, 2018). En engraissement, la gestion des apports alimentaires et la composition en fibres de l'aliment sont optimisés pour les lapereaux et ces méthodes permettent en partie de prévenir des maladies digestives. Malgré ces pratiques visant à faciliter la transition alimentaire, le changement de régime alimentaire qui survient au moment du sevrage demeure associé à des troubles digestifs en conditions d'élevage. L'immaturation du système digestif du lapereau pourrait expliquer en partie sa sensibilité à la transition alimentaire du sevrage (Gutiérrez *et al.*, 2002).

■ 1.2. Contexte physiologique des troubles entourant le sevrage : un appareil digestif encore en construction

Après la naissance, la croissance (taille et poids) des organes digestifs du lapin suit un gradient cranio-caudal (Carabaño *et al.*, 2010). Le cæcum, segment du gros intestin abritant la population bactérienne la plus riche et la plus dense de l'appareil digestif du lapin (figure 2), présente ainsi un développement tardif en comparaison des autres segments digestifs et sa croissance ne s'accélère notablement qu'après le démarrage de l'ingestion d'aliment solide (figure 3 ; Beaumont *et al.*, 2022). Avant le sevrage, la muqueuse intestinale est morphologiquement et fonctionnellement en construction. Cela se traduit par des villosités fines en début de vie, qui s'allongent et s'aplatissent avec l'apparition de nutriments issus des aliments solides (Yu & Chiou, 1997). Les structures et fonctionnalités de l'estomac, du pancréas et de l'intestin se développent autour du sevrage avec des capacités enzymatiques de digestion qui augmentent sur cette

Figure 2. Tractus digestif du lapin adulte. Adapté et traduit de Clark et al., 2018 – OpenStax, publié sous licence CC-BY.



période. Les activités des sucrares et maltases de la muqueuse du duodénum et du jéjunum s'élèvent fortement jusqu'à 28 jours d'âge pour atteindre celles de lapins sevrés (Gallois et al., 2008a). Toutefois, les activités amylasiques de la glande pancréatique demeurent à des niveaux faibles avant sevrage (Gutiérrez et al., 2002). Chez le lapin, cette première digestion par les enzymes de l'hôte au niveau du tractus digestif supérieur est suivie d'une digestion microbienne dans le tractus inférieur, en particulier dans le segment cæcum-côlon proximal (Combes et al., 2011). L'activité fermentaire cæcale augmente à partir de 7 jours d'âge parallèlement à l'introduction d'aliment solide avec une hausse marquée de la production d'acides gras volatils dans les jours précédant le sevrage (Read et al., 2019).

Une synthèse de l'ensemble des remaniements digestifs (croissance des organes, évolutions des activités enzymatiques et fermentaires) survenant lors de la transition alimentaire conduisant au sevrage est présentée en figure 3. Les conséquences de ces

bouleversements digestifs ont ensuite été évaluées par des analyses de digestibilité de l'aliment chez les lapereaux élevés en groupe. La digestibilité de l'aliment est réduite au moment où l'ingéré solide des lapereaux devient prédominant (entre 25 et 27 jours d'âge ; Paës et al., 2021a). Nous faisons alors l'hypothèse que, lors de transitions alimentaires, ce tractus digestif en construction pourrait être submergé transitoirement par l'afflux important d'aliment non digéré, expliquant les troubles digestifs rencontrés autour du sevrage.

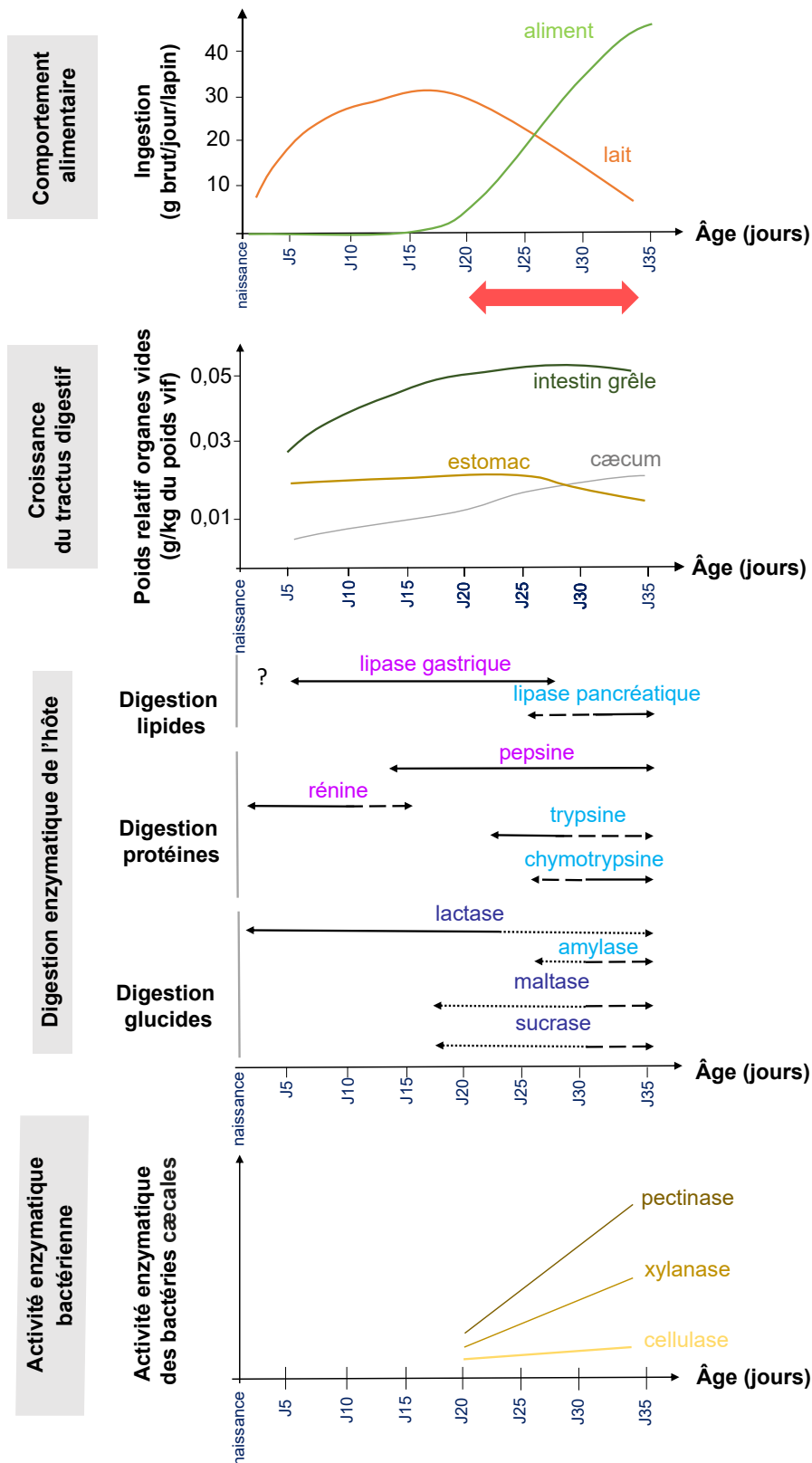
■ 1.3. Des défenses immunitaires encore incomplètes au moment du sevrage

Outre sa fonction première de digestion, l'intestin remplit le rôle de premier organe de défense immunitaire des mammifères et abrite à ce titre la majorité des lymphocytes et autres cellules immunitaires effectrices (Chassaing et al., 2014). L'évolution dynamique de la fonction immunitaire intestinale est bien décrite chez le lapin autour de la

période du sevrage. Comme démontré chez un modèle murin, le sevrage représente un événement clé bénéfique à la construction du système immunitaire, à condition d'être réalisé lors d'une fenêtre temporelle adéquate (Al Nabhani et al., 2019).

Un remaniement de l'expression de gènes impliqués dans la fonction barrière intestinale (jonctions serrées et productions de mucines) ainsi que dans l'immunité innée (production de cytokines et peptides antimicrobiens) a ainsi été mis en évidence entre 18 et 30 jours d'âge, traduisant une construction de la fonction barrière de l'épithélium digestif dans les jours précédant le sevrage (Beaumont et al., 2020). Tout comme les composantes de l'immunité innée, les défenses adaptatives (immunité acquise) des lapereaux apparaissent limitées face au stress du sevrage. En effet, la prolifération de lymphocytes (globules blancs) et l'acquisition d'un répertoire d'anticorps primaire, fournissant un socle de défenses pour le reste de la vie, ne se déroule qu'entre 28 et 56 jours d'âge dans les tissus lymphoïdes associés à la muqueuse digestive (Mage et al., 2006). D'autres espèces d'élevage comme le porc présentent un déficit immunitaire similaire en début de vie. En raison de la réduction progressive des apports d'immunoglobulines A d'origine lactée, nous avons pu montrer que la réponse humorale digestive du lapereau (capacité à produire des anticorps, et plus particulièrement les IgA) chutait entre 18 et 29 jours d'âge pour ne finalement remonter qu'à partir de 57 jours (Paës et al., 2020b). L'immunité systémique du jeune lapin analysée *via* le suivi des concentrations en immunoglobulines G suit la même cinétique avant le sevrage, reflétant le relais entre immunité passive (issue de la mère) et immunité active du lapereau (figure 4). Ainsi, les défenses immunitaires propres des lapereaux autour du sevrage apparaissent insuffisantes pour pallier la réduction puis l'arrêt des apports en composants immunoprotecteurs du lait (Gallois et al., 2007 ; Skrivanova et al., 2009). Il est intéressant de constater qu'en élevage conventionnel, le sevrage des lapereaux a lieu au moment où les défenses générées par les anticorps sont à leur plus bas niveau.

Figure 3. Représentation schématique de l'évolution des capacités digestives du lapereau allaité (d'après Orengo & Gidenne 2007 ; Gallois et al., 2008a ; Gallois et al., 2008b ; Carabaño et al., 2010 ; Read et al., 2019 ; Paës, 2020a).



La flèche rouge du premier graphique représente la transition alimentaire amorcée avant le sevrage, à 35 jours d'âge. Sur le troisième graphique, les flèches en pointillés ou avec des tirets correspondent respectivement à des activités enzymatiques très faibles ou avec des niveaux intermédiaires. Les flèches en trait plein correspondent à des activités enzymatiques élevées. En violet sont indiquées les enzymes du suc stomacal, en bleu clair, les enzymes produites par le pancréas, et en bleu foncé les enzymes produites au niveau de l'épithélium intestinal.

Finalement, il ressort que le développement physiologique progressif du lapereau n'apparaît pas suffisant pour faire face aux bouleversements du sevrage tel que pratiqué en élevage. Une meilleure connaissance du microbiote intestinal, partenaire jouant un rôle clé dans le développement des fonctions digestives et immunitaires, semble fondamentale pour une meilleure préservation de la santé.

2. Le microbiote intestinal comme allié pour construire et préserver la santé digestive du lapereau

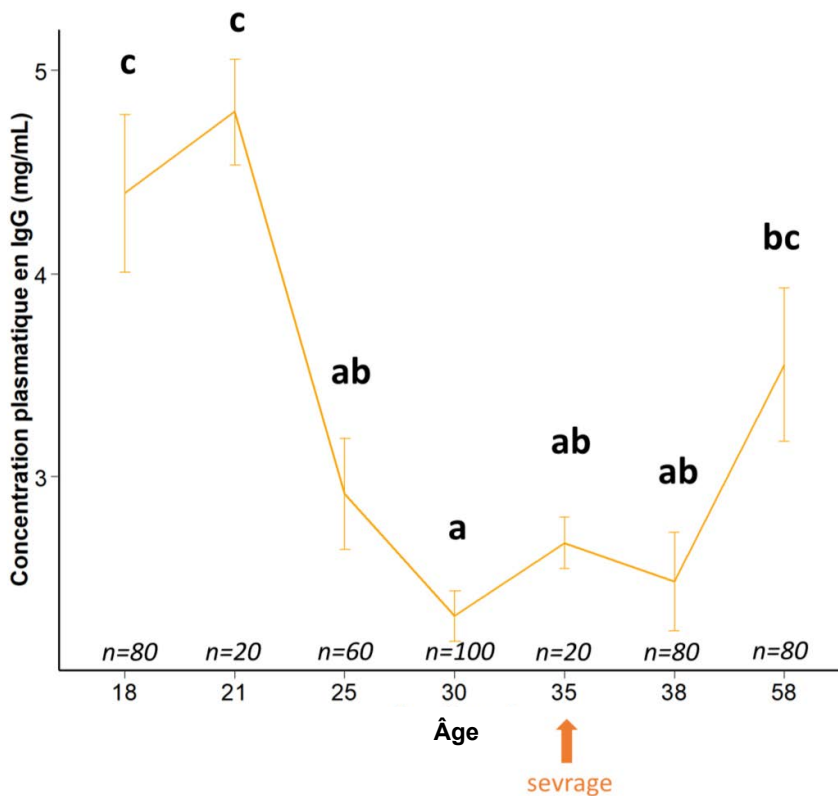
Désormais considérés comme des holobiontes, les animaux voient leur phénotype sous la double dépendance de leur génome et de celui de l'ensemble des microorganismes qu'ils hébergent (Rosenberg & Zilber-Rosenberg, 2018). Ces différents microorganismes contribuent à la santé ou à la maladie selon qu'ils soient commensaux, symbiotiques ou pathogènes (encadré 2). Chez le lapin, l'appareil digestif, et plus particulièrement le caecum et le colon proximal, abritent un microbiote particulièrement riche. Nous présenterons comment le microbiote contribue aux défenses du lapin à la fois par son effet direct contre les bactéries pathogènes, et par la promotion de la barrière intestinale (physique, chimique et immunologique), appelé effet barrière.

■ 2.1. Importance de l'équilibre microbien pour une homéostasie digestive

a. Un microbiote intestinal préservé pour le maintien de la santé

Différents mécanismes permettent aux communautés microbiennes de protéger l'intestin de la colonisation de pathogènes et du passage de toxines dans le milieu intérieur. En créant un milieu défavorable aux micro-organismes non implantés, le microbiote installé assure une partie de cette protection. Ainsi, les bactéries commensales déjà implantées limitent

Figure 4. Évolution des teneurs plasmatiques en immunoglobulines G au cours de la croissance du lapin, mettant en évidence un profil immunitaire défaillant autour du sevrage (d'après Paës *et al.*, 2020a).



n = 20 – 100 individus analysés selon l'âge.

l'accès aux nutriments et aux sites d'attachement des bactéries opportunistes, bactéries potentiellement pathogènes chez les sujets aux défenses immunitaires altérées (Abt & Pamer, 2014).

Cette barrière est également de nature biochimique par la sécrétion de métabolites, des produits bactériens de faible masse moléculaire, disposant de propriétés antimicrobiennes tels que

Encadré 2. Microbiote digestif et méthodologie générique d'étude et d'analyse de sa composition.

Les animaux sont composés de leurs propres cellules mais aussi des micro-organismes qu'ils hébergent (microbiote). L'hôte et son microbiote se façonnent respectivement, et constitue ensemble un « supra-organisme » ou holobionte. Les associations biologiques entre hôte et microbiote peuvent être neutres pour l'hôte (commensalisme), bénéfique (symbiose) ou préjudiciable à ce dernier (parasitisme).

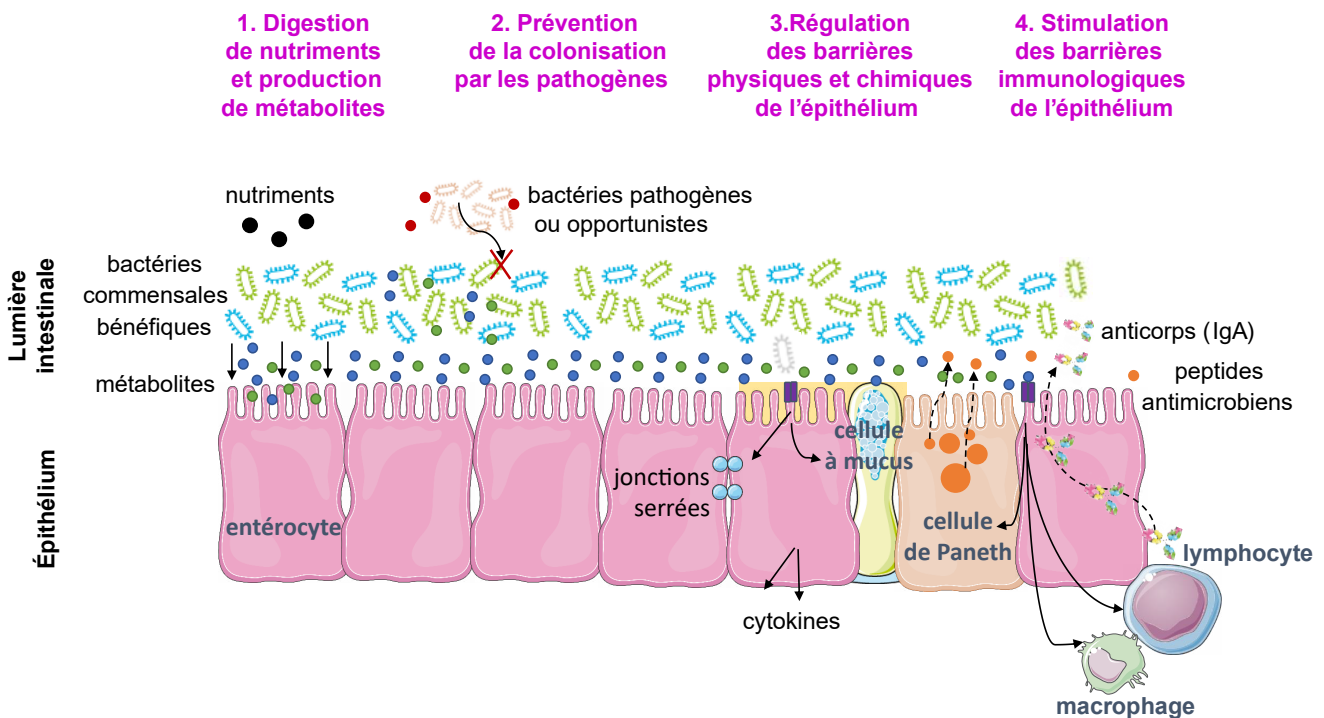
L'analyse de la composition du microbiote digestif se fait depuis une quinzaine d'années sans étape de culture, par des méthodes de séquençage permettant d'identifier les micro-organismes. Pour les bactéries et les archées, le gène codant pour l'ARNr 16S sert en particulier de « code-barre » permettant d'identifier et quantifier ces micro-organismes colonisant l'intestin (identification de taxons). L'étude de la composition de communautés microbiennes permet d'évaluer leur diversité, que l'on peut caractériser par leur richesse (nombre de taxons présents), leur diversité spécifique (prend en compte le nombre de taxons présents et leur distribution) ou encore leur diversité taxonomique (qui intègre les degrés de proximités phylogénétiques entre taxons). Cette lecture des communautés en présence par le séquençage de l'ARNr 16S ne mesure toutefois pas directement les fonctions réalisées par le microbiote.

Le microbiote étant un écosystème complexe, les éléments capables de le moduler peuvent agir à différents niveaux (composition ou encore activité du microbiote, et ceci à différentes temporalités). L'état d'un écosystème microbien à un instant t peut être le résultat de différentes trajectoires, chacun de ces itinéraires étant susceptible d'affecter l'hôte au cours de son développement.

certaines peroxydes, acides gras volatils ou peptides (McKenney & Kendall, 2016).

La protection de l'intestin par le microbiote commensal passe également par un dialogue entre les micro-organismes et l'épithélium digestif. Ce dialogue est en partie orchestré par les métabolites d'origine bactérienne qui peuvent contribuer au renforcement de la cohésion des entérocytes. Il a notamment pu être démontré que le butyrate produit par les bactéries après introduction de l'alimentation solide joue un rôle clé dans le développement de la barrière épithéliale *in vitro* (Beaumont *et al.*, 2020). Les acides gras volatils jouent également un rôle nutritif fondamental pour les entérocytes, qui métabolisent la grande majorité du butyrate produit par le microbiote. D'autres composantes de l'immunité innée sont stimulées par la présence de bactéries. La reconnaissance de motifs bactériens (PAMP pour Pathogen Associated Molecular Pattern) par des récepteurs de l'épithélium (PRR : Pattern Recognition Receptor) favorise la sécrétion de cytokines (molécules pilotant l'inflammation), l'autophagie, la formation de vésicules intra-cellulaires, les mécanismes de réparation et peut également induire la production de peptides antimicrobiens ou encore de mucus par l'épithélium (Thaiss *et al.*, 2016). Le développement même du tissu lymphoïde associé aux muqueuses digestives et la construction d'un répertoire d'anticorps sont également sous la dépendance du microbiote intestinal (Lanning *et al.*, 2000). Cette régulation de l'immunité adaptative et innée de l'hôte par le microbiote s'inscrit dans un dialogue bidirectionnel, le microbiote étant lui-même modulé par les cellules épithéliales (Bouskra *et al.*, 2008) et par les immunoglobulines de l'hôte (Mantis *et al.*, 2011).

Finalement, le bon fonctionnement de l'intestin résulte d'un équilibre délicat entre ses fonctions d'absorption des éléments nutritifs présents dans la lumière et son obligation de protection de l'organisme vis-à-vis de certaines molécules et bactéries. La symbiose muqueuse digestive-microbiote permet d'assurer cet équilibre *via* la mise en œuvre de mécanismes résumés en figure 5.

Figure 5. Représentation schématique des rôles du microbiote intestinal dans la préservation de la santé digestive.

Sont illustrés les différents rôles du microbiote dans la préservation de la santé par la production de métabolites (1), une action dirigée contre les pathogènes (2), une capacité à renforcer les lignes de défense de l'épithélium (3) et à stimuler la réponse immunitaire de la muqueuse digestive (4). Différents types cellulaires de la muqueuse digestive (lymphocytes, cellules de Paneth...) sont impliqués dans ce dialogue.

Les bactéries commensales bénéfiques sont représentées en vert et bleu, tout comme leurs métabolites (ronds) (utilisation du service Servier Medical Art <https://smart.servier.com/> pour les représentations schématiques).

b. Le « double jeu » du microbiote intestinal : implication dans la survenue de maladies

Si les bactéries commensales mettent en œuvre une machinerie positive à destination de l'hôte, les bactéries pathogènes sont capables, dans certains contextes, de contourner ces dispositifs. L'exploitation de métabolites bactériens ubiquitaires et non-compétitifs (métabolisables par de nombreuses bactéries) comme certains sucres fait par exemple partie de ces déviations possibles (McKenney & Kendall, 2016) qui aboutissent à un changement des populations microbiennes résidentes et de leurs fonctionnalités, phénomène appelé dysbiose. Ces dysbioses sont communément observées chez le lapin dans le contexte de maladies digestives d'étiologie inconnue (Bäuerl *et al.*, 2014 ; Jin *et al.*, 2018).

Il a été montré chez les rongeurs que les défenses mises en œuvre par l'épithélium pour contenir la charge microbienne globale sont compromises lors d'épisodes de stress induits (aug-

mentation de la perméabilité intestinale ou inflammation par exemple ; Söderholm *et al.*, 2002 ; Silva *et al.*, 2014). Les phénomènes de stress associés au sevrage seraient donc susceptibles de créer un terreau propice au développement de micro-organismes pathogènes. Les perturbations du microbiote digestif rendent à leur tour l'hôte plus susceptible aux infections d'espèces potentiellement pathogènes (Sekirov et Finlay, 2009).

■ 2.2. Un microbiote digestif en évolution et partiellement modulable

a. Acquisition et évolution du microbiote digestif chez le lapin de chair

L'appareil digestif du lapereau est considéré comme stérile *in utero* et sa colonisation débute à la naissance par contact avec la mère et l'environnement proche (Combes *et al.*, 2018). Cette transmission verticale du microbiote de la lapine vers ses nouveau-nés passe par une colonisation d'origine génitale (Kovács *et al.*, 2006) et très probable-

ment *via* d'autres vecteurs telle que la voie fécale (comme démontré chez l'homme, Ferretti *et al.*, 2018). Avec le temps, le nombre de bactéries abritées par le tractus digestif augmente, passant de 10^8 à 10^{11} copies de gènes d'ARNr 16S par gramme de contenu cæcal entre la naissance et 21 jours d'âge. Cette densité bactérienne se stabilise par la suite au cours de la carrière productive des lapins (Combes *et al.*, 2011). La diversité microbienne suit une même trajectoire, avec un microbiote cæcal peu diversifié à la naissance qui s'enrichit de façon significative jusqu'à 30-40 jours d'âge (Mattioli *et al.*, 2019 ; Read *et al.*, 2019).

Sur cette période d'évolution dynamique du microbiote du lapin, la colonisation bactérienne apparaît particulièrement impactée par l'ingestion de substrats solides. Cette ingestion prend plusieurs formes : tout d'abord *via* un comportement de coprophagie au nid (ingestion des fèces maternelles) qui stimule l'implantation des bactéries fibrolytiques *Ruminococcaceae* et favorise la réduction des *Bacteroidaceae* (Combes

et al., 2014), bactéries spécialisées dans la consommation d'oligosaccharides du lait maternel. Par la suite, le passage d'un régime presque exclusivement lacté (18 jours d'âge) à un régime mixte à base d'aliment solide riche en polysaccharides végétaux (28 jours d'âge) modifie profondément la structure et la composition des écosystèmes bactériens cœcaux avec une augmentation notable du phylum *Firmicutes*, qui devient alors majoritaire (Read *et al.*, 2019). Par ailleurs, nous avons récemment montré que le microbiote de lapereaux exclusivement allaités jusqu'à 25 jours suit une trajectoire qui lui est propre (abondances de certains taxons modifiées comparés à des lapereaux allaités de 18 jours ou de 25 jours recevant une alimentation solide sur cette période, Beaumont *et al.*, 2022), probablement en réponse à la maturation des réponses immunitaires de l'hôte.

b. Pourquoi moduler le microbiote digestif au début de la vie ?

Le microbiote intestinal joue un rôle clé dans le développement, la stimulation et l'éducation du système immunitaire chez de nombreuses espèces animales comme le lapin (Mage *et al.*, 2006 ; Thaiss *et al.*, 2016). Au regard de la sensibilité de ce dernier au moment du sevrage, une orientation ciblée précoce de la colonisation microbienne apparaît opportune pour un couple microbiote/hôte optimisé en début de vie. Qui plus est, les interventions qui visent à moduler le microbiote des mammifères apparaissent plus efficaces en période post-natale comparativement à des interventions réalisées chez la mère gestante et allaitante (Le Floc'h *et al.*, 2022), avec de possibles bénéfices rémanents sur le long terme (Torow & Hornef, 2017). Ceci s'explique par une certaine permisivité du microbiote du nouveau-né (encadré 3), colonisé de façon aléatoire par les méta-communautés qui l'entourent dès la naissance (Curtis & Sloan, 2004 ; Combes *et al.*, 2012). Cette permisivité se traduit par une faible diversité microbienne à l'échelle de l'individu et s'illustre au niveau des populations animales par une forte diversité phylogénétique interindividuelle des microbiotes des nouveau-nés, visible chez de

nombreuses espèces comme l'homme (Yatsunenkov *et al.*, 2012), le porc (Luo *et al.*, 2022), le veau (Rey *et al.*, 2014) et le lapin (Combes *et al.*, 2011 ; Read *et al.*, 2019) (figure 6). Au contraire, les adultes présentent une composition microbienne plus homogène, de moindre diversité phylogénétique (Mackie *et al.*, 1999). Ainsi la période post-natale constitue une véritable fenêtre d'opportunité pour le pilotage du microbiote puisque durant cette période, l'introduction de nouvelles espèces bactériennes bénéfiques et/ou la stimulation de leur croissance, seraient facilitées.

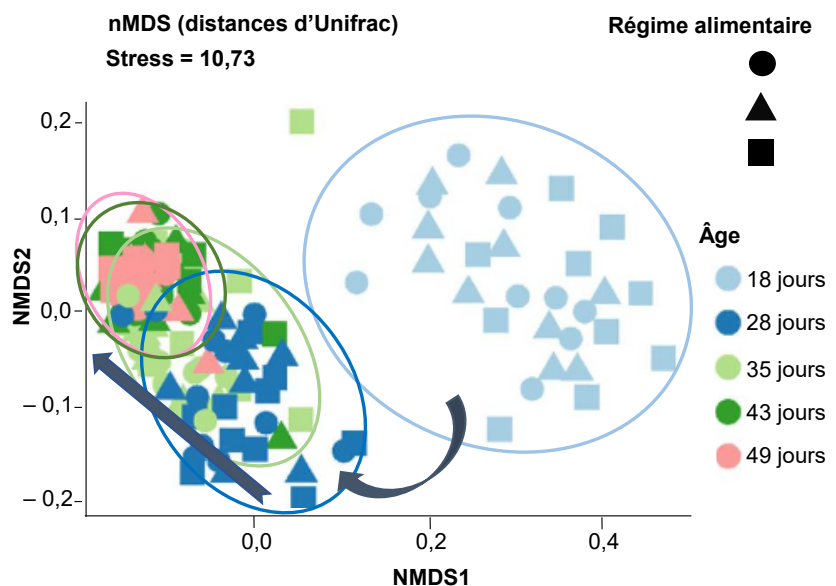
Compte tenu de ces données, le résumé suivant peut être formulé : *i)* le microbiote est un partenaire symbiotique essentiel à l'homéostasie intestinale du lapin ; *ii)* le début de la vie est une période de construction du microbiote intestinal, propice à une orientation ciblée de ce dernier ; *iii)* le sevrage est une période critique tant du point de vue de l'hôte (défenses

Encadré 3. Définition du concept de permisivité du microbiote, pré-requis pour une orientation ciblée.

La permisivité du microbiote s'entend par sa faculté à évoluer dans le temps en termes de composition et/ou de structure. Cette permisivité est d'autant plus importante que la richesse et diversité du microbiote sont faibles et que la pression de sélection exercée par l'hôte sur son microbiote est réduite (mécanismes d'immunité mucoale en cours d'acquisition chez les nouveau-nés par exemple). À l'échelle d'une population, la permisivité se traduit par une plus grande diversité phylogénétique entre les individus d'une même espèce.

incomplètes) que de son microbiote (risques de dysbiose). Ces éléments permettent de conclure qu'une orientation précoce du microbiote digestif, c'est-à-dire avant le sevrage, représente un outil potentiel de construction et de préservation de la santé.

Figure 6. Illustration du concept de permisivité du microbiote digestif par l'observation de distances phylogénétiques entre lapins de différents âges (adapté et traduit de Read *et al.* (2019) publié sous licence CC-BY).



Ce graphique projette en deux dimensions une matrice de proximité où les distances entre les points correspondent le plus fidèlement possible aux distances phylogénétiques entre les microbiotes d'individus. Chez des animaux jeunes, les distances phylogénétiques entre individus sont élevées. On observe un gradient décroissant de ces distances avec l'âge (se traduisant par des ellipses de plus en plus petites), indiquant une moindre permisivité microbienne.

nMDS : MDS (multidimensional scaling) non-métrique.

L : régime destiné aux lapereaux faiblement concentré en énergie et protéine.

H : régime destiné aux lapereaux fortement concentré en énergie et protéine.

R : aliment maternel.

LL : aliment L de 18 à 49 jours d'âge.

HH : aliment H de 18 à 49 jours d'âge.

RL : aliment R de 18 à 28 jours d'âge puis aliment L de 28 à 49 jours d'âge.

3. Raisonner la transition alimentaire en amont du sevrage dans une perspective de pilotage du microbiote intestinal

■ 3.1. L'intérêt d'un apport précoce d'aliment solide pour orienter l'implantation du microbiote

Différents facteurs sont susceptibles d'influencer l'installation du microbiote digestif du lapereau qui a lieu avant le sevrage. L'étude longitudinale de cette colonisation bactérienne (2. 2. a.) montre en particulier deux éléments structurants : *i*) l'influence maternelle *via* le phénomène de transmission verticale du microbiote, notamment permis par le comportement de coprophagie et *ii*) l'effet marqué de l'ingestion d'aliments solides, sources de nutriments nécessaires à la croissance bactérienne (composés fibreux issus de parois végétales notamment).

L'environnement microbien maternel, chez les mammifères, affecte particulièrement les premières communautés bactériennes qui s'implantent dans le tractus digestif du jeune. Cette transmission maternelle impliquerait différentes voies (vaginale, fécale, orale, cutanée et possible-ment *via* le lait maternel, Combes *et al.*, 2014 ; Ferretti *et al.*, 2018). En effet, il a été démontré chez l'homme que si des souches bactériennes sont transmises par la mère, elles auront plus de chance de persister au début de la vie que des souches acquises indépendamment de la transmission maternelle (Ferretti *et al.*, 2018). Toutefois, les effets maternels sur la structure du microbiote de leur progéniture s'estompent avec le temps (Bian *et al.*, 2016 ; Ferretti *et al.*, 2018). L'étude de Combes *et al.* (2014) souligne cependant l'importance du comportement de coprophagie des lapereaux contribuant à la cinétique d'implantation du microbiote cæcal et la santé à long terme des lapereaux (augmentation de la mortalité en engraissement quand ce comportement est empêché). L'excrétion de pelotes fécales (crottes dures) étant

variable selon les femelles (Combes *et al.*, 2014), nous supposons que ces variations d'ingérés solides riches en fibres en début de vie peuvent contribuer à créer de la variabilité entre animaux en termes de santé.

Outre les suivis temporels des profils microbiens chez le lapin, différentes démarches expérimentales montrent une influence forte de la consommation d'aliments solides sur l'établissement du microbiote digestif et son activité fermentaire avant le sevrage (Padilha *et al.*, 1999 ; Read *et al.*, 2019). Un schéma expérimental modulant la période d'introduction d'aliment pour différencier les effets ontogéniques (liés à l'âge) de ceux liés à l'ingestion de substrats solides, a permis de montrer que la maturation du microbiote digestif (acquisition d'un microbiote plus proche d'un état adulte) entre 18 et 25 jours était principalement pilotée par le démarrage de l'ingestion d'aliment solide, avec de moindres effets de l'âge et une absence d'effet de l'arrêt de l'allaitement sur les paramètres microbiens (Beaumont *et al.*, 2022). Ces modifications de l'écosystème digestif étaient associées à une modulation de l'expression de gènes impliqués dans les mécanismes de défense de l'épithélium digestif de l'hôte. Une stratégie pertinente de manipulation post-natale du microbiote digestif repose donc sur l'utilisation raisonnée du tryptique alimentation solide précoce – hôte – microbiote.

■ 3.2. Leviers d'action pour stimuler l'ingestion précoce d'aliment solide

a. Mise en œuvre d'une stratégie de stimulation de l'ingestion d'aliment solide

Puisqu'un lien étroit existe entre les quantités volontaires d'ingéré lacté et solide du lapereau, réduire la disponibilité en lait à partir de 21 jours permet de déclencher une prise alimentaire solide significative chez les lapereaux (Kovács *et al.*, 2012). Il est vrai que de telles stimulations de la prise de granulés permettent de promouvoir l'activité fermentaire du microbiote cæcal (Xiccato *et al.*,

2003 ; Kovács *et al.*, 2012). Néanmoins, comme vu précédemment, une stratégie pertinente de manipulation du microbiote s'inscrit dans une fenêtre temporelle plus précoce, fenêtre pour laquelle la consommation de lait des lapereaux apparaît fondamentale pour leur croissance et leur santé, notamment *via* l'immunité passive (Fortun-Lamothe & Gidenne, 2000 ; Kovács *et al.*, 2012). Stimuler l'ingestion d'aliment solide dès le plus jeune âge (avant les 18 jours d'âge observés en élevage) tout en maintenant la consommation de lait suppose de connaître les capacités sensorielles et motrices du jeune lapin pour adapter l'aliment à ce dernier.

b. Stimuler l'ingestion d'aliment solide sous la mère en élevage pour mobiliser un comportement propre à l'espèce

L'observation de lapereaux en conditions naturelles révèle leur capacité à ingérer très tôt des substrats solides. Ce comportement alimentaire prend tout d'abord la forme d'un « grignotage » des éléments naturels constitutifs du nid (herbes sèches, mousse, feuilles...) constaté dès 8 jours d'âge (Hudson & Distel 1982) et en progression dans les jours qui suivent. À cela s'ajoute le comportement de coprophagie dans le nid bien décrit dans la littérature et également constaté vers 8 jours d'âge (Hudson & Distel, 1982 ; Kovács *et al.*, 2006 ; Combes *et al.*, 2014). Ces comportements sont associés à des prémices de mouvements de mastication (Langenbach *et al.*, 2001) et à la présence d'une denture lactéale dès la naissance (Yardin, 2009).

Ce comportement alimentaire précoce s'explique par les capacités des lapereaux à s'orienter très jeune vers certains stimuli en dépit d'aptitudes exploratoires limitées à la naissance. En effet, les lapereaux naissent en partie immatures en termes de développement physiologique et moteur (Combes *et al.*, 2018). Ce n'est qu'à partir de 10 jours d'âge que leurs yeux s'ouvrent (Hudson & Distel, 1982) et il faut attendre 13-15 jours d'âge pour que ces derniers se déplacent hors de la protection offerte par le nid (espèce

dite nidicole ; Broekhuizen *et al.*, 1986). Le système chimiosensoriel du lapereau est en revanche complètement développé à la naissance comme montré lors de l'exposition à des odeurs maternelles (Coureaud *et al.*, 2001). Les jeunes lapins orientent ainsi leur comportement alimentaire en fonction des substrats disponibles à partir de 18 jours d'âge (Mattioli *et al.*, 2019). À l'état sauvage, cet odorat développé permet de discriminer les végétaux comestibles, capacité essentielle à la survie (Slotnick, 2001).

Ces connaissances sont autant d'indications pour adapter les dispositifs alimentaires à destination des lapereaux nouveau-nés : pour être efficaces, ces dispositifs devront être à la fois accessibles dans le nid et stimulants d'un point de vue sensoriel.

Stimuler la consommation précoce d'aliment solide sans perturber la consommation de lait maternel représente un levier d'action de modulation du microbiote mais aussi un défi. En élevage, cette stratégie en cours de recherche s'inscrit dans une démarche biomimétique, reproduisant l'ingestion précoce et graduelle observée dans les terriers. Mais à l'heure actuelle, aucun dispositif ou aliment n'est orienté vers ce comportement naturel en élevage, où l'ingestion solide ne peut démarrer qu'à condition que les lapereaux soient en mesure de quitter le nid pour accéder à la mangeoire. De façon expérimentale, des premiers essais ont montré de façon concluante qu'il était possible de stimuler cette ingestion entre 3 et 15 jours d'âge sans adaptation des systèmes (dépôt de boulettes d'aliments directement au-dessus du nid, Kacsala *et al.*, 2018). Comme nous allons le détailler par la suite, cette piste prometteuse a été développée pour orienter précocement le microbiote digestif du lapin dans une perspective de préservation de la santé².

2 Cette piste a été explorée dans le cadre du projet eFeedIT (2017-2020) bénéficiant du support et de l'appui du groupe d'expérimentation cynicole (GEC) et de l'Institut Carnot Santé Animale (AAP Carnot F2E 2015 - <https://www.instituts-carnot.eu/fr/institut-carnot/france-futur-elevage>).

4. Mise en œuvre d'une stratégie d'apport d'aliment précoce pour orienter le microbiote intestinal : premiers éléments d'application

■ 4.1. Optimiser la présentation et la mise à disposition d'un aliment à destination des lapereaux avant 18 jours

a. Quantifier l'ingestion solide volontaire des lapereaux en période post-natale

Si les essais préliminaires dans le domaine de la nutrition précoce du lapereau ont permis de confirmer sa capacité à ingérer un aliment solide en système d'élevage conventionnel, ces études se heurtent toutefois à une méconnaissance de ce comportement en lien avec une absence de quantification de l'ingéré. Cette absence de mesure ne permet pas de déterminer des préférences alimentaires et d'évaluer précisément les effets de l'alimentation solide sur le microbiote et son activité. Cette problématique de quantification est observée par ailleurs chez le porcelet, pour lequel des stratégies alimentaires sous la mère existent et font partie de la pratique (Blavi *et al.*, 2021). Les études réalisées chez le porc révèlent une importante variation de l'ingestion d'aliment solide en début de vie au sein des portées (Pajor *et al.*, 1991) qui impactent la structuration et l'évolution du microbiote du jeune (Choudhury *et al.*, 2021). Jusqu'ici seules des méthodes d'observations vidéo ou de marquage de l'aliment ont permis d'intégrer de façon qualitative les variations d'ingestion de porcelets (Bruininx *et al.*, 2004 ; Choudhury *et al.*, 2021).

Pour pallier ces difficultés, une première phase du projet eFeedIT a consisté à développer un modèle expérimental de cage permettant de quantifier précisément l'ingestion précoce de lapereaux sous la mère au nid. Cet objectif a été en partie atteint grâce à un contrôle de l'allaitement (qui ne contraint pas le comportement naturel de l'espèce ; Zarrow *et al.*, 1965) et une adaptation des systèmes de mangeoires des lapines et lapereaux (Paës *et al.*, 2019). Cette

évaluation des quantités ingérées était toutefois faite à l'échelle de la portée et non individuellement, les lapereaux étant élevés en groupe. Une synthèse de 7 essais expérimentaux menés avec un tel dispositif révèle une cinétique d'ingestion d'aliment solide au nid concordante inter-essais. Il a été observé de façon constante un démarrage de l'ingestion d'aliment solide chez les lapereaux dès 7-8 jours d'âge, soit 10 jours plus tôt qu'en conditions commerciales (Paës *et al.*, 2019 ; Paës *et al.*, 2020b, c). L'ingestion solide précoce augmentait progressivement avec l'âge et s'élevait à $1,3 \pm 0,2$ g de matières sèches soit 2 % des apports secs entre 7 et 17 jours (le reste étant issu du lait). Bien qu'étant aveugles et seulement partiellement mobiles, les lapereaux sont bien capables d'ingérer des substrats solides au début de leur vie en conditions d'élevage, avec cependant, de fortes variations selon les substrats testés.

b. Comprendre les déterminants d'une alimentation précoce

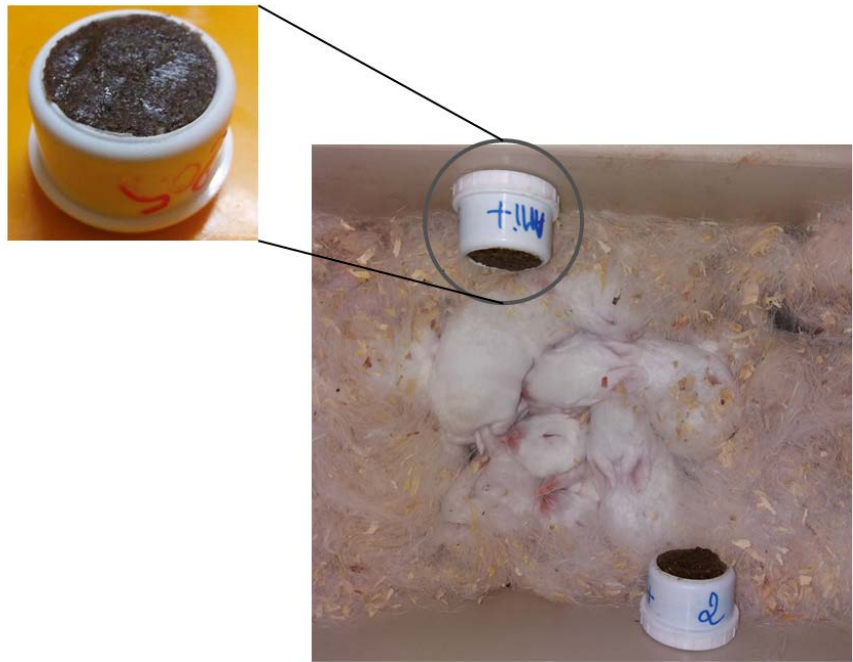
Différents essais évaluant les préférences alimentaires des lapereaux allaités (tests en double choix) ainsi que l'acceptabilité de supports alternatifs aux granulés (aliments hydratés, miettes de granulés...) ont permis de mettre en lumière les déterminants sensoriels de l'alimentation post-natale chez les lapereaux. À dureté équivalente, les granulés les plus fins (diamètre de 2 mm) sont préférés à des granulés de diamètres supérieurs, avec une orientation préférentielle marquée chez les lapereaux allaités plus âgés (Paës *et al.*, 2019). Les aliments plus tendres (granulé moins durs, betterave fourragère) induisent également une hausse de l'ingestion d'aliment solide au nid (Paës *et al.*, 2020c) et en dehors (Travel *et al.*, 2009), ce qui est cohérent avec le jeune âge des animaux qui ne disposent pas de capacités de préhension et de mastication pleinement fonctionnelles (Langenbach *et al.*, 2001). Des stimuli chémosensoriels comme l'odeur et les saveurs sont également capables de moduler très précocement l'attrait de lapereaux pour un substrat alimentaire. L'arôme de vanille³ stimule ainsi l'ingestion d'aliment

3 Choisi parmi les arômes disponibles en alimentation animale.

avant 18 jours comparativement à une matrice non odorante ou comportant des arômes de fruits rouges et bananes de mêmes intensités (Paës *et al.*, 2020c). Le comportement alimentaire du jeune lapereau peut également être orienté par son expérience pré-natale *in utero* et les signaux olfactifs qui surviennent pendant l'allaitement (lait, abdomen maternel...) (Coureaud *et al.*, 2001). Les ingrédients composant l'aliment solide peuvent aussi stimuler son ingestion par les lapereaux allaités, même pour des éléments ne composant qu'une minorité de la fraction alimentaire comme montré lors de l'incorporation de prébiotiques (Paës *et al.*, 2020b). La teneur en eau de l'aliment se révèle également déterminante dans l'attrait du lapereau, avec une orientation préférentielle pour les aliments riches en eau (Paës *et al.*, 2020c). Ce comportement est d'ailleurs partagé par d'autres jeunes animaux de rente, comme le porcelet pour lequel l'apport d'un aliment liquide type « soupe » ou « porridge » est fréquent en élevage (Pluske *et al.*, 2005 ; Xiao *et al.*, 2020). Cette appétence des jeunes mammifères pour des aliments hydratés pourrait s'expliquer par *i*) la capacité de ce type d'aliment à faciliter l'apprentissage de l'ingestion de solide ; *ii*) une certaine ressemblance de ces aliments avec le lait et *iii*) une satisfaction des besoins en eau (pas de points d'abreuvements accessibles aux jeunes lapereaux). La prise en compte de ces comportements alimentaires dans le jeune âge, en lien avec la perception sensorielle du lapereau (sens de l'olfaction développé, sensibilité aux textures et formes des aliments), se révèle essentielle pour augmenter la consommation volontaire de l'aliment et son attractivité. Le démarrage d'une alimentation précoce et les quantités consommées apparaissent également sous la dépendance de facteurs relatifs aux portées. Une analyse des 7 essais réalisés dans le cadre du projet eFeedIT met en évidence que les portées les plus lourdes à la naissance sont également celles qui consomment le plus d'aliments solides au nid, possiblement en lien avec un comportement exploratoire accru.

Les connaissances relatives au comportement alimentaire de lapereaux

Figure 7. Dispositif d'alimentation précoce au nid à destination de lapereaux allaités élevés en conditions expérimentales (Paës, 2018).



L'aliment est suspendu aux parois du nid dans des coupelles et se présente sous forme d'un gel constitué de poudre de granulé, d'eau, de gélifiant (agar) et d'un arôme de vanille.

âgés de moins de 18 jours montre qu'un travail autour de l'accessibilité et de l'attractivité d'un aliment destiné aux lapereaux allaités est essentiel pour favoriser son ingestion. Dans le cadre de nos études expérimentales, un support hydraté de type « gel », produit à partir d'aliments complets et aromatisé à la vanille, a été retenu pour combiner nécessité de quantification et optimisation de l'ingéré (figure 7). Les effets de l'arrivée précoce de tels substrats alimentaires dans le tractus digestif ont ensuite été évalués à plusieurs échelles, du microbiote aux phénotypes des individus, en passant par une analyse du fonctionnement des muqueuses digestives.

■ 4.2. Démarrage précoce d'une alimentation solide : orientation du microbiote et réponses de l'hôte

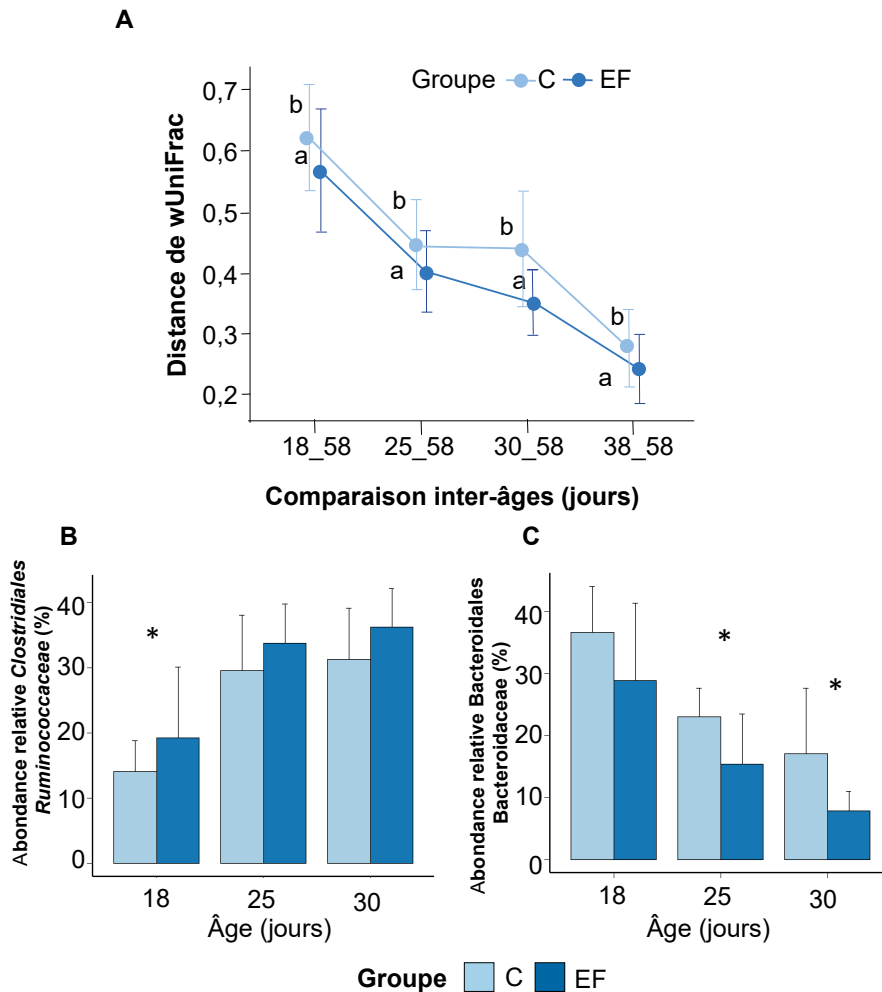
a. Effet d'un aliment destiné aux lapereaux allaités sur le microbiote digestif

Le microbiote de lapereaux ayant consommé un aliment au nid mis à disposition dès 3 jours après la naissance se caractérise par une diversité

bactérienne spécifique⁴ accrue avant le sevrage (Paës *et al.*, 2021b). Ces observations traduisent une accélération de la maturation du microbiote comme récemment observé chez les porcelets ingérant précocement un aliment solide (Choudhury *et al.*, 2021). Ce phénomène s'explique par un ensemencement dirigé des écosystèmes digestifs en début de vie. La mise à disposition d'un aliment au nid favorise également le développement de bactéries spécialisées dans la dégradation de glucides pariétaux complexes, parfois plusieurs dizaines de jours après la supplémentation au nid. Les bactéries appartenant aux familles *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae* sont ainsi plus représentées dans le microbiote de lapereaux bénéficiant précocement d'un aliment solide dans les jours précédant le sevrage (Paës *et al.*, 2020b, 2022). Ce développement est compensé par une diminution de l'abondance des *Bacteroidaceae* (Paës *et al.*, 2022), caractéristique des écosystèmes digestifs d'animaux allaités (Charbonneau *et al.*, 2016). La nature des polysaccharides végétaux inclus

⁴ Nombre d'espèces présentes dans un milieu et répartition mesurés par l'indice de diversité Inverse de Simpson.

Figure 8. La mise à disposition précoce d'un aliment solide dans le nid de lapins allaités permet d'accélérer la maturation du microbiote cœcal (Paës *et al.*, 2020a).



C : groupe contrôle recevant un aliment solide à partir de 15 jours en mangeoires.

EF (early feeding) : groupe recevant un aliment solide à partir de 3 jours dans le nid.

Le graphique A présente les distances de wUniFrac (métrique permettant de comparer les différences de structures entre deux communautés microbiennes) entre les microbiotes de lapins âgés de 18, 25, 30 ou 38 jours et ceux de lapins de 58 jours, disposant d'un statut sanitaire stable. Une distance réduite indique un microbiote plus mature. Les graphiques B et C représentent les abondances relatives de deux familles bactériennes majeures affectées par l'apport précoce d'aliment solide.

dans deux types de gels d'aliment complet (modulation des teneurs en fibres rapidement fermentescibles⁵ et amidon) modifie également le microbiote, traduisant une adaptation rapide des communautés bactériennes, malgré le fait que le niveau des ingérés de gel soit en réalité très faible en quantité (2 % de l'ingéré en matière sèche) et que la consommation lactée soit maintenue (Paës *et al.*, 2022).

Grâce à la plasticité de l'écosystème digestif, stimuler précocement la prise d'aliment solide permet d'orienter plus

rapidement le microbiote digestif vers un état mature, avec une sélection de bactéries qui semblent plus adaptées à la digestion d'aliments solides (figure 8). Étant donné le partage de mêmes fonctions par certaines bactéries (redundance fonctionnelle), l'étude des métabolites présents dans le tractus digestif est essentielle pour confirmer les effets de stratégies nutritionnelles sur l'activité métabolique du microbiote. De plus, les métabolites bactériens constituent un des supports moléculaires du dialogue microbiote/hôte. Nous avons ainsi mis en évidence une modification transitoire du métabolome cœcal chez les animaux recevant précocement une

alimentation solide. L'ingestion précoce d'aliment était en effet associée à une augmentation des teneurs de 7 acides aminés (pouvant être issus de l'aliment ou bien du métabolisme de l'hôte ou de son microbiote), ainsi que des niveaux d'acétate et butyrate dans la lumière intestinale de lapereaux de 18 jours d'âge (Paës *et al.*, 2022). Ce résultat est particulièrement intéressant car le butyrate régule l'homéostasie énergétique et favorise le maintien de la barrière intestinale (Nicholson *et al.*, 2012 ; Beaumont *et al.*, 2020). Ainsi, l'ingestion de quelques grammes d'aliments solides en début de vie semble modifier la construction du microbiote et ses fonctionnalités. On peut toutefois se demander si des changements de concentrations lumineales en métabolites, intermédiaires du dialogue microbiote/hôte, sont suffisants pour affecter le lapereau et mieux le préparer au sevrage.

b. Conséquences d'une introduction précoce d'aliment solide sur la santé des lapereaux

Une approche multidimensionnelle apparaît fondamentale pour obtenir une image globale de la santé des animaux. Quatre piliers peuvent être identifiés pour caractériser les points d'équilibre nécessaires au maintien de la santé digestive, une composante clé de la santé du lapereau : la préservation des fonctions barrière et digestives de l'épithélium, l'aptitude immunitaire, l'homéostasie oxydative et l'équilibre bactérien (Chalvon-Demersay *et al.*, 2021). L'utilisation de quelques indicateurs relatifs aux trois premiers piliers (expression de gènes du tissu digestif, dosages d'anticorps ou marqueurs de radicaux libres sanguins...) n'a jusqu'ici pas permis de mettre en évidence un bénéfice marqué d'une alimentation précoce en conditions expérimentales avec un risque sanitaire maîtrisé (Paës *et al.*, 2022). L'installation d'un microbiote digestif stable et la promotion de métabolites d'intérêt permises par l'alimentation précoce devraient contribuer à préserver la santé des animaux en conditions d'élevage. Ainsi, chez le porcelet, les changements de profils microbiens induits par un aliment sous la mère ont permis de réduire

⁵ Les fibres rapidement fermentescibles regroupent les pectines insolubles, hémicellulose et fibres solubles.

les diarrhées et d'améliorer les performances de croissance (Choudhury *et al.*, 2021). La transposition d'une stratégie alimentaire précoce en situation sanitaire dégradée, avec une évaluation fine des ingérés solides précoces et une évaluation de biomarqueurs de santé variés, permettra *in fine* de conclure quant à l'intérêt du pilotage des écosystèmes digestifs permis par le dispositif développé. De plus, la composition nutritionnelle des aliments solides ingérés précocement devra être optimisée, par exemple en incorporant des nutriments ciblant des espèces bactériennes d'intérêt (polyphénols par exemple).

Conclusion

Comme nous avons pu le constater, l'action du microbiote intestinal n'est pas seulement limitée à son effet « barrière », car ce dernier est en interaction étroite avec l'épithélium digestif et joue un rôle clé dans le développement, la stimulation et la capacitation du système immunitaire du lapin. Le jeune âge, c'est-à-dire les trois premières

semaines de vie, constitue une période clé de cette co-construction de l'hôte et de son microbiote et représente de ce fait une véritable fenêtre d'action pour moduler les phénotypes animaux. Mettre à disposition des lapereaux allaités un aliment solide au début de la vie représente une voie effective de pilotage du microbiote digestif, avec une accélération notable de sa maturation. Ces premières données vont dans le sens d'une meilleure préparation des lapereaux à la transition alimentaire du sevrage mais les conséquences pour la santé de telles modulations restent à éclaircir à l'échelle de la vie de l'animal. Si ces bénéfices sont confirmés, l'outil expérimental développé dans ce cadre devra alors être adapté aux conditions d'élevage commercial. Apporter des granulés directement dans le nid des lapereaux, en veillant à adapter leur présentation, pourrait ainsi être envisagé. Remplacer les litières peu nutritives (copeaux de bois...) qui recouvrent les nids pour des substrats plus riches en nutriments (foin, paille) pourrait également faciliter le comportement d'ingestion solide

précoce des lapereaux. Finalement, de nombreuses approches et ressources restent à développer pour utiliser au mieux la plasticité des écosystèmes digestifs et ainsi accompagner la réduction des intrants médicamenteux en élevage.

Remerciements

La mise en œuvre d'une stratégie d'apport d'aliment précoce est issue d'un projet de thèse réalisé avec l'appui du GEC (Groupe d'Expérimentation Cunicole) et de l'Institut Carnot Sciences Animale (eFeedIT-ICSA-2015). Merci à l'ensemble du personnel des équipes NED, SYSED et PECTOUL de l'UMR1388 GenPhySE Génétique Physiologie et Systèmes d'Élevage INRAE, Toulouse pour leur implication au cours des essais menés dans le cadre de cette étude. Nous remercions également la plateforme Bioinfo GenoToul pour son aide dans la gestion des ressources bio-informatiques (<https://doi.org/10.15454/1.5572369328961167E12>).

Références

- Abt, M. C., & Pamer, E. G. (2014). Commensal bacteria mediated defenses against pathogens. *Current opinion in immunology*, 0, 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.03.003>
- Al Nabhani, Z., Dulauroy, S., Marques, R., Cousu, C., Al Bounny, S., Déjardin, F., Sparwasser, T., Bérard, M., Cerf-Bensussan, N., & Eberl, G. (2019). A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity*, 50(5), 1276-1288.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.014>
- Bäuerl, C., Collado, M. C., Zúñiga, M., Blas, E., & Pérez Martínez, G. (2014). Changes in cecal microbiota and mucosal gene expression revealed new aspects of enteropathogenic rabbit enteropathy. *PLoS ONE*, 9(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105707>
- Beaumont, M., Paës, C., Mussard, E., Knudsen, C., Cauquil, L., Aymard, P., Barilly, C., Gabinaud, B., Zemb, O., Fourre, S., Gautier, R., Lencina, C., Eutamène, H., Theodorou, V., Canlet, C., & Combes, S. (2020). Gut microbiota derived metabolites contribute to intestinal barrier maturation at the suckling-to-weaning transition. *Gut Microbes*, 1-19. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1747335>
- Beaumont, M., Mussard, E., Barilly, C., Lencina, C., Gress, L., Pinteaux, L., Gabinaud, B., Cauquil, L., Aymard, P., Canlet, C., Paës, C., Knudsen, C., & Combes, S. (2022). Developmental stage, solid food introduction, and suckling cessation differentially influence the maturation of the gut microbiota and intestinal epithelium in rabbits. *The Journal of Nutrition*, 152(3), 723-736. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab411>
- Bian, G., Ma, S., Zhu, Z., Su, Y., Zoetendal, E. G., Mackie, R., Liu, J., Mu, C., Huang, R., Smidt, H., & Zhu, W. (2016). Age, introduction of solid feed and weaning are more important determinants of gut bacterial succession in piglets than breed and nursing mother as revealed by a reciprocal cross-fostering model. *Environmental Microbiology*, 18(5), 1566-1577. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13272>
- Blavi, L., Solà-Oriol, D., Llonch, P., López-Vergé, S., Martín-Orúe, S. M., & Pérez, J. F. (2021). Management and feeding strategies in early life to increase piglet performance and welfare around weaning: A Review. *Animals: An Open Access Journal from MDPI*, 11(2), 302. <https://doi.org/10.3390/ani11020302>
- Bouskra, D., Brézillon, C., Bérard, M., Werts, C., Varona, R., Boneca, I. G., & Eberl, G. (2008). Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*, 456(7221), 507-510. <https://doi.org/10.1038/nature07450>
- Broekhuizen, S., Bouman, E., & Went, W. (1986). Variation in timing of nursing in the Brown Hare (*Lepus europaeus*) and the European Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Mammal Review*, 16(3-4), 139-144. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2907.1986.tb00034.x>
- Bruininx, E. M. a. M., Schellingerhout, A. B., Binnendijk, G. P., Peet-Schwering, C. M. C. van der, Schrama, J. W., Hartog, L. A. den, Everts, H., & Beynen, A. C. (2004). Individually assessed creep food consumption by suckled piglets: Influence on post-weaning food intake characteristics and indicators of gut structure and hind-gut fermentation. *Animal Science*, 78(1), 67-75. <https://doi.org/10.1017/S1357729800053856>
- Cadudal, F. (2018). Démédication dans la filière lapin française: Des avancées significatives dans un contexte sanitaire difficile. *Cuniculture Magazine*, 45(31-46). <https://www.cuniculture.info/Docs/Magazine/Magazine2018/mag45-31-Journee-Lapin-Itavi.html#4>
- Carabaño, R., Piquer, J., Menoyo, D., & Badiola, I. (2010). The digestive system of the rabbit. In C. De Blas & J. Wiseman (Eds.), *Nutrition of the rabbit* (CABI:20103205028; p. 1-18). CABI; Wallingford; UK. <https://doi.org/10.1079/9781845936693.0001>
- Chalvon-Demersay, T., Luise, D., Le Floch, N., Tesseraud, S., Lambert, W., Bosi, P., Trevisi, P., Beaumont, M., & Corrent, E. (2021). Functional amino acids in pigs and chickens: implication for gut health. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fvets.2021.663727>

- Charbonneau, M. R., Blanton, L. V., DiGiulio, D. B., Relman, D. A., Lebrilla, C. B., Mills, D. A., & Gordon, J. I. (2016). Human developmental biology viewed from a microbial perspective. *Nature*, 535(7610), 48-55. <https://doi.org/10.1038/nature18845>
- Chassaing, B., Kumar, M., Baker, M. T., Singh, V., & Vijay-Kumar, M. (2014). Mammalian gut immunity. *Biomedical journal*, 37(5), 246-258. <https://doi.org/10.4103/2319-4170.130922>
- Choudhury, R., Middelkoop, A., Boekhorst, J., Gerrits, W. J. J., Kemp, B., Bolhuis, J. E., & Kleerebezem, M. (2021). Early life feeding accelerates gut microbiome maturation and suppresses acute post-weaning stress in piglets. *Environmental Microbiology*, 23(11), 7201-7213. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15791>
- Combes, S., Michelland, R. J., Monteils, V., Cauquil, L., Soulié, V., Tran, N. U., Gidenne, T., & Fortun-Lamothe, L. (2011). Postnatal development of the rabbit caecal microbiota composition and activity. *FEMS Microbiology Ecology*, 77(3), 680-689. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2011.01148.x>
- Combes, S., Fortun-Lamothe, L., Cauquil, L., & Gidenne, T. (2012). *Controlling the rabbit digestive ecosystem to improve digestive health and efficacy* (A. Daader & G. Xiccato, Éd.; p. 475-494). Egyptian Rabbit Science Association (ERSA), Le Caire.
- Combes, S., Gidenne, T., Cauquil, L., Bouchez, O., & Fortun-Lamothe, L. (2014). Coprophagous behavior of rabbit pups affects implantation of cecal microbiota and health status. *Journal of Animal Science*, 92(2), 652-665. <https://doi.org/10.2527/jas.2013-6394>
- Combes, S., Gidenne, T., Boucher, S., Fortun-Lamothe, L., Bolet, G., & Coureaud, G. (2018). Pour des lapereaux plus robustes au sevrage : Des bases biologiques aux leviers d'action en élevage. *INRA Productions Animales*, 31(2), 105-116. <https://doi.org/10.20870/productions-animales.2018.31.2.2283>
- Coureaud, G., Schaal, B., Langlois, D., & Perrier, G. (2001). Orientation response of newborn rabbits to odours of lactating females : Relative effectiveness of surface and milk cues. *Animal Behaviour*, 61(Part 1), 153-162. <https://doi.org/10.1006/anbe.2000.1563>
- Curtis, T. P., & Sloan, W. T. (2004). Prokaryotic diversity and its limits : Microbial community structure in nature and implications for microbial ecology. *Current Opinion in Microbiology*, 7(3), 221-226. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2004.04.010>
- Ferretti, P., Pasolli, E., Tett, A., Asnicar, F., Gorfer, V., Fedi, S., Armanini, F., Truong, D. T., Manara, S., Zolfo, M., Beghini, F., Bertorelli, R., De Sanctis, V., Bariletti, I., Canto, R., Clementi, R., Cologna, M., Crifo, T., Cusumano, G... Segata, N. (2018). Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host & Microbe*, 24(1), 133-145.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.005>
- Fortun-Lamothe, L., & Gidenne, T. (2000). The effect of size of suckled litter on intake behaviour, performance and health status of young and reproducing rabbits. *Annales de Zootechnie*, 49, 517-529. <https://doi.org/10.1051/animres:2000142>
- Fortun-Lamothe, L., & Gidenne, T. (2003). Besoins nutritionnels du lapereau et stratégies d'alimentation autour du sevrage. *INRA Production Animale*, 16(1), 39-47. <https://doi.org/10.20870/productions-animales.2003.16.1.3643>
- Fortun-Lamothe, L., & Davoust, C. (2017). *Innovations en Élevage cunicole : Des réussites d'hier aux défis de demain*. 205 p. <https://hal.inrae.fr/hal-02733485>
- Fortun-Lamothe, L., Courtadon, H., Croisier, A., Combes, S., Gidenne, T., Le Bouquin, S., & Chauvin, C. (2011). *L'index de fréquence des traitements par les antibiotiques (IFTA) : Un indicateur de durabilité des ateliers d'élevage*. (G. Bolet, Éd., 135-138). ITAVI, Paris, France.
- Gallois, M., Gidenne, T., Fortun-Lamothe, L., Le Huerou-Luron, I., & Lallès, J.-P. (2005). An early stimulation of solid feed intake slightly influences the morphological gut maturation in the rabbit. *Reproduction Nutrition Development*, 45(1), 109-122. <https://doi.org/10.1051/rnd:2005008>
- Gallois, M., Gidenne, T., Tasca, C., Caubet, C., Coudert, C., Milon, A., & Boullier, S. (2007). Maternal milk contains antimicrobial factors that protect young rabbits from enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *Clinical and Vaccine Immunology*, 14(5), 585-592. <https://doi.org/10.1128/CVI.00468-06>
- Gallois, M., Huërou-Luron, I. L., Fortun-Lamothe, L., Lallès, J. P., & Gidenne, T. (2008a). Adaptability of the digestive function according to age at weaning in the rabbit: I. Effect on feed intake and digestive functionality. *Animal*, 2(4), 525-535. <https://doi.org/10.1017/S1751731108001729>
- Gallois, M., Fortun-Lamothe, L., Michelan, A., & Gidenne, T. (2008b). Adaptability of the digestive function according to age at weaning in the rabbit : II. Effect on nutrient digestion in the small intestine and in the whole digestive tract. *Animal*, 2(04), 536-547. <https://doi.org/10.1017/S1751731108001730>
- Gidenne, T. (2015). Dietary fibres in the nutrition of the growing rabbit and recommendations to preserve digestive health: A review. *Animal*, 9(02), 227-242. <https://doi.org/10.1017/S1751731114002729>
- Gidenne, T., Lebas, F., & Fortun-Lamothe, L. (2010). Feeding behaviour of rabbits. In C. De Blas & J. Wiseman (Éds.), *Nutrition of the rabbit* (CABI:20103205007; p. 233-252). CABI; Wallingford; UK. <https://doi.org/10.1079/9781845936693.0233>
- Girardie, O., Robert, R., Maupin, M., Hurtaud, J., Joly, T. T., Ruesche, J., David, I., Garreau, H., & Canario, L. L. (2021). *Genetic trends in doe and kit behaviour and performances assessed with comparison of old and modern-type lines in a crossfostering design*. 12th World Rabbit Congress. <https://hal.inrae.fr/hal-03416254>
- Gutiérrez, I., Espinosa, A., García, J., Carabaño, R., & De Blas, J. C. (2002). Effect of levels of starch, fiber, and lactose on digestion and growth performance of early-weaned rabbits. *Journal of Animal Science*, 80(4), 1029-1037. <https://doi.org/10.2527/2002.8041029x>
- Hudson, R., & Distel, H. (1982). The Pattern of Behaviour of Rabbit Pups in the Nest. *Behaviour*, 79(2/4), 255-271. <https://doi.org/10.1163/156853982X00292>
- ITAVI (2021). Note de conjoncture Lapins. <https://www.itavi.asso.fr/publications/note-de-conjoncture-lapins-mars-2021>
- Jin, D. X., Zou, H. W., Liu, S. Q., Wang, L. Z., Xue, B., Wu, D., Tian, G., Cai, J., Yan, T. H., Wang, Z. S., & Peng, Q. H. (2018). The underlying microbial mechanism of enteropathogenic *Escherichia coli* infection triggered by a low fiber diet. *Scientific Reports*, 8(1), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30178-2>
- Kacsala, L., Szendrő, Z., Gerencsér, Z., Radnai, I., Kovács, M., Kasza, R., Nagy, I., Odermatt, M., Atkári, T., & Matics, Z. (2018). Early solid additional feeding of suckling rabbits from 3 to 15 days of age. *Animal: An International Journal of Animal Bioscience*, 12(1), 28-33. <https://doi.org/10.1017/S1751731117001367>
- Kovács, M., Szendrő, Zs., Milisits, G., Biro-Nemeth, E., Radnai, I., Posa, R., Bonai, A., Kovacs, F., & Horn, P. (2006). Effect of nursing method and faeces consumption on the development of bacteroides, lactobacillus and coliform flora in the caecum of the newborn rabbits. *Reprod. Nutr. Dev.*, 46, 205-210. <https://doi.org/10.1051/rnd:2006010>
- Kovács, M., Bonai, A., Szendro, Z., Milisits, G., Lukacs, H., Szabo-Fodor, J., Tornyo, G., Matics, Z., Kovacs, F., & Horn, P. (2012). Effect of different weaning ages (21, 28 or 35 days) on production, growth and certain parameters of the digestive tract in rabbits. *Animal : an international journal of animal bioscience*, 6(6), 894-901. <https://doi.org/10.1017/S1751731111002254>
- Langenbach, G. E., Weijts, W. A., Brugman, P., & van Eijden, T. M. (2001). A longitudinal electromyographic study of the postnatal maturation of mastication in the rabbit. *Archives of Oral Biology*, 46(9), 811-820. [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(01\)00043-7](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(01)00043-7)
- Lanning, D., Sethupathi, P., Rhee, K.-J., Zhai, S.-K., & Knight, K. L. (2000). Intestinal Microflora and Diversification of the Rabbit Antibody Repertoire. *The Journal of Immunology*, 165(4), 2012-2019. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.4.2012>
- Le Floch, N., Achard, C. S., Eugenio, F. A., Apper, E., Combes, S., & Quesnel, H. (2022). Effect of live yeast supplementation in sow diet during gestation and lactation on sow and piglet fecal microbiota, health and performance. *Journal of Animal Science*, skac209. <https://doi.org/10.1093/jas/skac209>
- Licois, D., & Marlier, D. (2008). Pathologies infectieuses du lapin en élevage rationnel. *INRA Prod. Anim.*, 21(3), 257-268. <https://doi.org/10.20870/productions-animales.2008.21.3.3400>
- Luo, Y., Ren, W., Smidt, H., Wright, A.-D. G., Yu, B., Schyns, G., McCormack, U. M., Cowieson, A. J., Yu, J., He, J., Yan, H., Wu, J., Mackie, R. I., & Chen, D. (2022). Dynamic distribution of gut microbiota in pigs at different growth stages : composition and contribution. *Microbiology Spectrum*, e0068821. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00688-21>
- Mackie, R. I., Sghir, A., & Gaskins, H. R. (1999). Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(5), 1035S-1045S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.5.1035s>

- Mage, R. G., Lanning, D., & Knight, K. L. (2006). B cell and antibody repertoire development in rabbits: The requirement of gut-associated lymphoid tissues. *Developmental & Comparative Immunology*, 30(1), 137-153. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2005.06.017>
- Mantis, N. J., Rol, N., & Corthésy, B. (2011). Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunology*, 4(6), 603-611. <https://doi.org/10.1038/mi.2011.41>
- Marlier, D., Dewree, R., Delleur, V., Licois, D., Lassence, C., Poulipoulis, A., & Vindevoel, H. (2003). A review of the major causes of digestive disorders in the European rabbit. *Annales de Médecine Veterinaire*, 147(6), 385-392.
- Mattioli, S., Dal Bosco, A., Combes, S., Moscati, L., Crotti, S., Cartoni Mancinelli, A., Cotozzolo, E., & Castellini, C. (2019). Dehydrated alfalfa and fresh grass supply in young rabbits: effect on performance and caecal microbiota biodiversity. *Animals*, 9(6), 341. <https://doi.org/10.3390/ani9060341>
- McKenney, E. S., & Kendall, M. M. (2016). Microbiota and pathogen 'pas de deux': Setting up and breaking down barriers to intestinal infection. *Pathogens and Disease*, 74(5). <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw051>
- Montagne, L., Pluske, J. R., & Hampson, D. J. (2003). A review of interactions between dietary fibre and the intestinal mucosa, and their consequences on digestive health in young non-ruminant animals. *Animal Feed Science and Technology*, 108(1-4), 95-117. [https://doi.org/10.1016/S0377-8401\(03\)00163-9](https://doi.org/10.1016/S0377-8401(03)00163-9)
- Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., & Pettersson, S. (2012). Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science (New York, N.Y.)*, 336(6086), 1262-1267. <https://doi.org/10.1126/science.1223813>
- Nielsen, S. S., Alvarez, J., Bicout, D. J., Calistri, P., Depner, K., Drewe, J. A., Garin-Bastuji, B., Rojas, J. L. G., Schmidt, C. G., Michel, V., Chueca, M. Á. M., Roberts, H. C., Sihvonen, L. H., Spoolder, H., Stahl, K., Calvo, A. V., Viltrop, A., Buijs, S., Edwards, S., ... Winckler, C. (2020). Health and welfare of rabbits farmed in different production systems. *EFSA Journal*, 18(1), e05944. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.5944>
- Orengo, J., & Gidenne, T. (2007). Feeding behaviour and caecotrophy in the young rabbit before weaning: An approach by analysing the digestive contents. *Applied Animal Behaviour Science*, 102(1-2), 106-118. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2006.03.010>
- Padilha, M. T. S., Licois, D., Gidenne, T., & Carré, B. (1999). Caecal microflora and fermentation pattern in exclusively milk-fed young rabbits. *Reproduction Nutrition Development*, 39, 223-230. <https://doi.org/10.1051/rnd:19990207>
- Paës, C., Fortun-Lamothe, L., Bébin, K., Duperray, J., Gohier, C., Guené-Grand, E., Rebours, G., Aymard, P., Bannelier, C., Debrusse, A.-M., Gidenne, T., & Combes, S. (2019). Onset of feed intake of the suckling rabbit and evidence of dietary preferences according to pellet physical properties. *Animal Feed Science and Technology*, 255, 114223. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2019.114223>
- Paës, C. (2020a). *Stimulation de l'ingestion d'aliment solide chez le lapereau allaité et conséquences sur l'implantation du microbiote intestinal et la santé digestive*. [These de doctorat, Toulouse, INPT]. <https://www.theses.fr/2020INPT0027>
- Paës, C., Gidenne, T., Bébin, K., Duperray, J., Gohier, C., Guené-Grand, E., Rebours, G., Bouchez, O., Barilly, C., Aymard, P., & Combes, S. (2020b). Early introduction of solid foods: Ingestion level matters more than prebiotic supplementation for shaping gut microbiota. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00261>
- Paës, C., Fortun-Lamothe, L., Coureaud, G., Bébin, K., Duperray, J., Gohier, C., Guené-Grand, E., Rebours, G., Aymard, P., Bannelier, C., Debrusse, A. M., Gidenne, T., & Combes, S. (2020c). Insights into suckling rabbit feeding behaviour: Acceptability of different creep feed presentations and attractiveness for sensory feed additives. *Animal*, 1-9. <https://doi.org/10.1017/S1751731120000038>
- Paës, C., Gidenne, T., Bannelier, C., Bébin, K., Duperray, J., Gohier, C., Guené-Grand, E., Rebours, G., Aymard, P. & Combes, S. (2021a). Suckling rabbit digestibility: effect of the age at introduction of a starter feed. *12th World Rabbit Congress*. <https://hal.inrae.fr/hal-03645260>
- Paës, C., Gidenne, T., Barilly, C., Bébin, K., Duperray, J., Gohier, C., Guené-Grand, E., Rebours, G., Aymard, P., Beaumont, M. & Combes, S. (2021b). *Stimulation of early solid feed ingestion in the nest accelerates the maturation of the rabbits caecal microbiota*. 5.
- Paës, C., Gidenne, T., Bébin, K., Duperray, J., Gohier, C., Guené-Grand, E., Rebours, G., Barilly, C., Gabinaud, B., Cauquil, L., Castinel, A., Pascal, G., Darbot, V., Aymard, P., Debrusse, A.-M., Beaumont, M., & Combes, S. (2022). Early introduction of plant polysaccharides drives the establishment of rabbit gut bacterial ecosystems and the acquisition of microbial functions. *MSystems*. <https://doi.org/10.1128/msystems.00243-22>
- Pajor, E. A., Fraser, D., & Kramer, D. L. (1991). Consumption of solid food by suckling pigs: Individual variation and relation to weight gain. *Applied Animal Behaviour Science*, 32(2), 139-155. [https://doi.org/10.1016/S0168-1591\(05\)80038-3](https://doi.org/10.1016/S0168-1591(05)80038-3)
- Pluske, J. R., Payne, H. G., Williams, I. H., & Mullan, B. P. (2005). *Early feeding for lifetime performance of pigs. Recent advances in animal nutrition in Australia*, 15, 171-181.
- Read, T., Fortun-Lamothe, L., Pascal, G., Le Boulch, M., Cauquil, L., Gabinaud, B., Bannelier, C., Balmissé, E., Destombes, N., Bouchez, O., Gidenne, T., & Combes, S. (2019). Diversity and co-occurrence pattern analysis of caecal microbiota establishment at the onset of solid feeding in young rabbits. *Frontiers in Microbiology*, 10(973). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00973>
- Rey, M., Enjalbert, F., Combes, S., Cauquil, L., Bouchez, O., & Monteils, V. (2014). Establishment of ruminal bacterial community in dairy calves from birth to weaning is sequential. *Journal of Applied Microbiology*, 116(2), 245-257. <https://doi.org/10.1111/jam.12405>
- Rosenberg, E., & Zilber-Rosenberg, I. (2018). The hologenome concept of evolution after 10 years. *Microbiome*, 6. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0457-9>
- Scapinello, C., Gidenne, T., & Fortun-Lamothe, L. (1999). Digestive capacity of the rabbit during the post-weaning period, according to the milk/solid feed intake pattern before weaning. *Reproduction Nutrition Development*, 39, 423-432. <https://doi.org/10.1051/rnd:19990402>
- Sekirov, I., & Finlay, B. B. (2009). The role of the intestinal microbiota in enteric infection. *The Journal of Physiology*, 587(17), 4159-4167. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.172742>
- Silva, S. D., Robbe-Masselot, C., Ait-Belgnaoui, A., Mancuso, A., Mercade-Loubière, M., Salvador-Cartier, C., Gillet, M., Ferrier, L., Loubière, P., Dague, E., Theodorou, V., & Mercier-Bonin, M. (2014). Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift: Prevention by a probiotic treatment. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 307(4), G420-G429. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00290.2013>
- Skrivanova, E., Molatova, Z., Skrivanova, V., & Marounek, M. D.-.:10. 1016/j. vetmic. 2008. 09. 083. (2009). Inhibitory activity of rabbit milk and medium-chain fatty acids against enteropathogenic Escherichia coli O128. *Veterinary Microbiology*, 135(3-4), 358-362. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.083>
- Slotnick, B. (2001). Animal cognition and the rat olfactory system. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(5), 216-222. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01625-9](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01625-9)
- Söderholm, J. D., Yang, P.-C., Ceponis, P., Vohra, A., Riddell, R., Sherman, P. M., & Perdue, M. H. (2002). Chronic stress induces mast cell-dependent bacterial adherence and initiates mucosal inflammation in rat intestine. *Gastroenterology*, 123(4), 1099-1108. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36019>
- Thaiss, C. A., Zmora, N., Levy, M., & Elinav, E. (2016). The microbiome and innate immunity. *Nature*, 535(7610), 65-74. <https://doi.org/10.1038/nature18847>
- Torow, N., & Hornef, M. W. (2017). The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. *The Journal of Immunology*, 198(2), 557-563. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601253>
- Travel, A., Mirabito, L., Chanay, I., Souchet, C., Galliot, P., Weissman, D., Corrent, E., & Davoust, C. (2009). *Préférences alimentaires du lapereau selon le diamètre du granulé, dans le cadre d'une alimentation séparée mère-jeunes* (G. Bolet, Éd.). ITAVI, Paris.
- Xiao, J., Alugongo, G. M., Li, J., Wang, Y., Li, S., & Cao, Z. (2020). Review: how forage feeding early in life influences the growth rate, ruminal environment, and the establishment of feeding behavior in pre-weaned calves. *Animals*, 10(2), 188. <https://doi.org/10.3390/ani10020188>

Xiccato, G., Trocino, A., Sartori, A., & Queaque, P. I. (2003). Effect of weaning diet and weaning age on growth, body composition and caecal fermentation of young rabbits. *Animal Science*, 77(1), 101-111. <https://doi.org/10.1017/S1357729800053704>

Yardin, M. (2009). Evolution des dents du jeune lapin. *Mammalia*, 32(4), 677-689. <https://doi.org/10.1515/mamm.1968.32.4.677>

Yatsunenkov, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., Anokhin, A. P., Heath, A. C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J. G., Lozupone, C. A., Lauber, C., Clemente, J. C., Knights, D., Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486(7402), 222-227. <https://doi.org/10.1038/nature11053>

Yu, B., & Chiou, P. W. (1997). The morphological changes of intestinal mucosa in growing rabbits. *Laboratory animals*, 31(3), 254-263. <https://doi.org/10.1258/00236779780596301>

Zarrow, M. X., Denenberg, V. H., & Anderson, C. O. (1965). Rabbit: Frequency of suckling in the pup. *Science (New York, N.Y.)*, 150(3705), 1835-1836. <https://doi.org/10.1126/science.150.3705.1835>

Résumé

En réponse aux enjeux de durabilité des filières animales, la filière cunicole française poursuit activement ses engagements de réduction de l'usage des antimicrobiens. Les antibiotiques en particulier sont généralement utilisés pour traiter les affections digestives en post-sevrage et l'arsenal préventif permettant de garantir la qualité sanitaire des élevages reste à développer. En conséquence, les troubles digestifs survenant après le sevrage des lapereaux restent une source de préoccupation. Pour améliorer la conduite des élevages, la filière peut s'appuyer sur les résultats des recherches menées en nutrition et physiologie digestive du lapin pendant cette période de vie des animaux. Nous présentons tout d'abord dans cet article un état des lieux des connaissances relatives au fonctionnement digestif du lapereau autour du sevrage, dont découle les fondements d'une stratégie alimentaire innovante au début de la vie, détaillés par la suite. Au regard des connaissances actuelles, la prise en compte des caractéristiques d'installation du microbiote bactérien digestif apparaît fondamentale pour construire la santé digestive du lapin en croissance. Le caractère particulièrement modulable du microbiote au début de la vie offre des possibilités de pilotage, en particulier *via* l'alimentation. L'une des pistes identifiées pour orienter la mise en place du microbiote consiste à introduire, dès la première semaine d'âge, des aliments solides dans le régime alimentaire du lapereau, tout en maintenant l'allaitement, cette piste s'inspirant d'un comportement naturel des jeunes lapereaux. Les résultats de récentes études mettant en œuvre cette stratégie en conditions expérimentales sont présentés. Moduler l'installation du microbiote intestinal des lapins d'élevage représente une démarche prometteuse dont la mise en œuvre en élevage reste à concrétiser.

Abstract

Early introduction of solid feed and modulation of the gut microbiota: a nutritional strategy to build and preserve rabbit health

In response to the challenges surrounding the sustainability of livestock systems, French rabbit farming actively pursues its efforts towards demedication. Antibiotics are generally used to treat digestive disorders in the post-weaning period and the preventive arsenal to guarantee the sanitary quality of farms remains to be developed. Therefore, digestive troubles around weaning remain a matter of concern. To tackle this challenge, the sector can benefit from active research on nutrition and rabbit digestive physiology. This paper first aims to give a picture of the current knowledge regarding the rabbit digestive system around weaning, which leads to the pillars of early-life nutritional strategies, described more in details later. In the light of recent research, it appears essential to take into account the gut microbiota establishment to preserve rabbit gut health. The plasticity of the microbiota, especially in early life, provides opportunities to modulate it, notably through biomimetic dietary interventions. Early introduction of solid feed in the suckling rabbits diet represents an avenue of research to modify the microbiota trajectories. The results of recent studies that tested this strategy in experimental conditions are presented herein. Modulation of the intestinal microbiota establishment in farmed rabbits represents a promising approach that needs to be implemented.

PAËS, C., GIDENNE, T., BÉBIN, K., DUPERRAY, J., GOHIER, C., GUENÉ-GRAND, E., REBOURS, G., AYMARD, P., DEBRUSSE, A. M., FORTUN-LAMOTHE, L., BEAUMONT, M., & COMBES, S. (2023). L'introduction précoce d'aliment solide au début de la vie, une stratégie de pilotage du microbiote pour construire et préserver la santé du lapin. *INRAE Productions Animales*, 36(3), 7731.

<https://doi.org/10.20870/productions-animales.2023.36.3.7731>



Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY 4.0).

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>

La citation comme l'utilisation de tout ou partie du contenu de cet article doit obligatoirement mentionner les auteurs, l'année de publication, le titre, le nom de la revue, le volume, les pages et le DOI en respectant les informations figurant ci-dessus.