

INTRODUCTION D'ALIMENT SOLIDE AU DEBUT DE LA VIE, UNE STRATEGIE DE PILOTAGE DU MICROBIOTE POUR PRESERVER LA SANTE DU LAPIN ?

Charlotte PAËS.^{1,2}, Thierry GIDENNE.¹, Karine BÉBIN.³, Joël DUPERRAY.⁴, Charly GOHIER.⁵, Emeline GUENÉ-GRAND.⁶, Gwénaél REBOURS.⁷, Patrick AYMARD.¹, Anne-Marie DEBRUSSE.¹, Laurence LAMOTHE.¹, Martin BEAUMONT.¹, Sylvie COMBES.¹

¹*GenPhySE, Université de Toulouse, INRAE, ENVT, 31326, Castanet-Tolosan, France*

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

³*CCPA, 35150, Janzé, France*

⁴*EVIALIS, Lieu dit Talhouët, Saint-Nolff, 56250, France*

⁵*MiXscience, Bruz, 35170, France*

⁶*Wisium, Chierry, 02400, France*

⁷*TECHNA, Couëron, 44220, France*

*Auteur correspondant : charlotte.paes@purpan.fr

Résumé – alimentation précoce du lapereau et orientation du microbiote digestif

L'importance du microbiote intestinal dans le maintien de la santé du lapin et l'occurrence des maladies digestives est désormais bien démontrée. Sa prise en compte apparaît aujourd'hui fondamentale dans la lutte contre les entéropathies dans un contexte de réduction de l'usage d'intrants médicamenteux en élevage cunicole. Plusieurs leviers d'action peuvent permettre à la filière de s'approprier cet « outil » de préservation de la santé qu'est le microbiote. Parmi ces leviers, l'apport précoce d'aliment solide dans le nid apparaît justifié au regard des caractéristiques d'installation du microbiote digestif, du comportement du jeune lapereau et de son développement physiologique. Dans cette synthèse, nous nous attacherons à présenter les fondements d'une stratégie alimentaire ciblée vers les très jeunes lapereaux. La mise en œuvre expérimentale de cette piste d'action sera alors présentée. Les conséquences de l'apport précoce d'aliment solide au nid sur la composition et l'activité du microbiote digestif ainsi que sur certains indicateurs de santé du lapereau seront enfin présentées. En s'inspirant d'un comportement naturel chez le lapereau, l'introduction d'aliment solide au début de la vie vise à mieux préparer la délicate période du sevrage.

Abstract –early life feeding of rabbit and modulation of the gut microbiota

The essential role of the gut microbiota in the promotion of rabbit health or in the prevalence of digestive disorders is now well proven. Efforts to reduce enteropathies while maintaining a low use of antimicrobials in rabbit farms thus rely on the consideration of the gut microbiota. The rabbit sector can use several levers of action to monitor the microbiota as a tool for health preservation. Among these, early provision of solid feed in the nest appears relevant considering the characteristics of implantation of the gut microbiota, the behaviour of the young rabbit, and its physiological development. In this synthesis, the arguments in favour of a targeted strategy to stimulate solid feeding in suckling rabbits will be developed. The experimental implementation of this dietary strategy will then be presented. The effects of early solid feeding in the nest on the composition and activity of the microbiota and on few health biomarkers will finally be outlined. By mimicking the natural feeding behaviour of the rabbit in the nest, early solid feeding is aimed at better preparing the animals for the sensitive period of the weaning.

Introduction

Le coût des traitements antimicrobiens et les enjeux d'antibiorésistance ont amené la filière cunicole à s'interroger sur ses pratiques de médication depuis plusieurs années, aboutissant à la mise en place d'une « Charte Interprofessionnelle de bonne maîtrise sanitaire et de bons usages des traitements médicamenteux en élevage cunicole » dès 2011. L'adoption de nouvelles pratiques d'élevage telles que la restriction temporaire de l'ingestion du lapin après le sevrage (Gidenne et al., 2012) ou encore une progression dans l'accompagnement technique des éleveurs ont abouti à une nette réduction de l'exposition des lapins aux antibiotiques (-44,7% ces 10 dernières années ; ANSES, 2022). L'amélioration des performances sanitaires de la filière reste toutefois fragile, en lien avec la fréquente survenue de troubles digestifs chez les lapins en période post-sevrage (Licois et Marlier, 2008). Entre 5 et 15% de mortalité sont attribuées à ces perturbations digestives, avec de fortes variations selon les élevages et les bandes (Nielsen et al., 2020). La poursuite de la démarche interprofessionnelle de démédication repose désormais sur l'établissement de nouvelles solutions thérapeutiques et sur l'amélioration des pratiques de prévention de la santé. Dans le cadre d'une gestion intégrée de la santé, des efforts de recherche ont été menés concernant la stimulation de l'ingestion précoce d'aliment solide chez le lapereau. Cette synthèse vise dans un premier temps à présenter les constats et hypothèses à l'origine de cette approche. Favoriser la consommation précoce de substrats solides chez le jeune lapereau permettrait d'orienter la construction de son microbiote digestif, en adéquation avec son comportement exploratoire au nid. Des travaux préliminaires relatifs à l'optimisation de l'ingestion précoce volontaire d'aliment solide seront ensuite présentés. Ces essais ont permis d'identifier les facteurs modifiant l'appétence d'aliments présentés aux lapereaux allaités et de construire un dispositif expérimental adapté. Les effets de cette stratégie alimentaire innovante sur l'orientation du microbiote digestif et certains paramètres de santé seront présentés dans un dernier temps.

1. Moduler le microbiote intestinal du lapereau pour sécuriser le sevrage

1.1. Le sevrage, une période de bouleversements qui survient dans un contexte d'immaturité digestive

Le déroulé du sevrage induit des bouleversements tant sur le plan alimentaire (arrêt de l'alimentation lactée) que social (séparation de la mère et établissement éventuel de nouveaux groupes). Le sevrage, généralement réalisé en élevage lorsque les lapereaux atteignent 35 jours d'âge, a en particulier pour conséquence l'arrêt des apports en lipides, oligosaccharides et autres composés

immunomodulateurs que le lait de lapine contient (Gallois et al. 2007). Il est important de noter que la réduction de l'ingéré lacté se fait toutefois de manière progressive avant le sevrage, en parallèle du démarrage d'une ingestion solide. De ce fait, les niveaux d'ingérés de lait et de granulés deviennent équivalents vers 27 jours, et même 22 jours si l'on considère l'ingestion de nutriments solides en matière sèche (Orengo et Gidenne, 2007). Au moment du sevrage, l'ingestion d'aliment solide est donc bien établie et les troubles digestifs rencontrés en engraissement semblent être en lien étroit avec l'immaturité structurale et fonctionnelle du tractus digestif du lapereau.

La croissance du tube digestif suit différentes cinétiques selon le segment considéré. En particulier, le développement du caecum, portion impliquée dans la digestion des fibres alimentaires, s'opère de façon plus tardive en comparaison des autres segments digestifs (Carabaño et al., 2010). Ce n'est véritablement qu'avec le démarrage de l'ingestion de solide que la croissance du caecum s'accélère (Beaumont et al., 2022). La différenciation de la muqueuse digestive demeure quant à elle partielle chez les lapereaux allaités, avec une morphologie des villosités et cryptes intestinales stabilisée après 8 semaines d'âge (Yu et Chiou, 1997). Les activités enzymatiques et fermentaires portées par le tractus digestif sont également fortement modulées autour du sevrage, de façon concomitante aux évolutions de régime alimentaire du lapereau. La réduction de la digestibilité de l'aliment constatée au moment où l'ingéré solide des lapereaux allaités devient majoritaire (Paës et al., 2021) traduit sans doute l'immaturité du système digestif du jeune lapereau exposé à un afflux important d'aliment solide.

Outre sa fonction de digestion, l'intestin remplit le rôle de premier organe de défense immunitaire des mammifères (Chassaing et al., 2014). Les défenses adaptatives (immunité acquise) des jeunes lapereaux apparaissent tout particulièrement 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 4 et 8 semaines d'âge dans les tissus lymphoïdes associés à la muqueuse digestive (Mage et al., 2006). Les réponses humores et systémiques (mesurées à travers des dosages d'immunoglobulines A et G) apparaissent faibles au moment du sevrage (Paës et al., 2020b ; Figure 1). Le relais entre l'immunité passive (transfert d'anticorps via le lait maternel) et l'immunité propre du lapereau ne s'effectue donc pas assez rapidement au moment du sevrage en conditions commerciales.

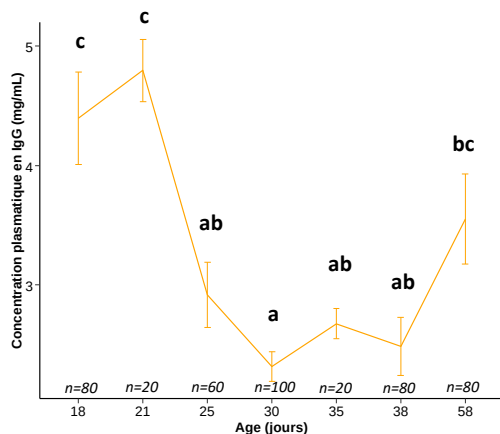


Figure 1 : Synthèse de relevés de concentrations plasmatiques en IgG effectués à différentes phases de développement

1.2 Rétablir l'équilibre microbien pour bénéficier de la protection offerte par le microbiote intestinal

Le microbiote digestif désigne un ensemble de communautés écologiques regroupant des micro-organismes commensaux, symbiotes et pathogènes partageant avec leur hôte l'espace digestif (Lederberg, 2001). Chez le lapin, le caecum et le côlon proximal abritent un microbiote particulièrement riche en bactéries. Résultat ou conséquence des fragilités fonctionnelles du tractus intestinal du lapereau, le microbiote digestif joue un rôle dans la vulnérabilité du lapereau au stress du sevrage. Les changements de populations microbiennes et de leur fonctionnalité (dysbiose) sont ainsi des caractéristiques des maladies digestives d'étiologie inconnue chez le lapin (Jin et al., 2018).

En situation d'homéostasie, le microbiote digestif est un allié du lapereau au service de sa robustesse en protégeant l'intestin de la colonisation de pathogènes et du passage de toxines dans le milieu intérieur. Par l'occupation de niches écologiques et la création d'un milieu défavorable aux autres micro-organismes, le microbiote installé et les métabolites sécrétés constituent une première ligne de défense. Le microbiote digestif contribue également au renforcement de la seconde ligne de défense portée par l'épithélium intestinal, via la promotion de ses fonctions barrières (physique, chimique et immunologique). La construction du répertoire d'anticorps du lapereau est en particulier sous la dépendance du microbiote intestinal (Lanning et al., 2000). Cette régulation s'inscrit dans un dialogue bidirectionnel : le microbiote étant lui-même modulé par l'action des cellules épithéliales et immunitaires (Bouskra et al., 2008). Le bon fonctionnement de l'intestin résulte d'un équilibre délicat entre l'absorption de nutriments et la protection de l'organisme vis-à-vis de certaines molécules et bactéries. Le microbiote digestif est ainsi pleinement

impliqué dans cet équilibre par le biais de mécanismes de défense variés.

1.3. Le début de vie du lapereau : une période optimale pour orienter la construction du microbiote digestif via le levier nutritionnel

Le tube 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). 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 caecal 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 du lapin suit une même trajectoire, avec un microbiote caecal peu diversifié à la naissance qui s'enrichit de façon significative jusqu'à 30-40 jours d'âge (Read et al., 2019).

Sur cette période d'évolution dynamique du microbiote du lapin, la colonisation bactérienne est 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) adaptées à la digestion des oligosaccharides du lait. Par la suite, le passage d'un régime presque exclusivement lacté (18 jours d'âge) à un régime mixte aliment-solide (28 jours d'âge) modifie profondément la structure et la composition des écosystèmes bactériens caecaux avec une augmentation notable du phylum Firmicutes, qui devient alors majoritaire (Read et al., 2019).

Au regard de la fragilité du lapin au moment du sevrage, une stimulation et une orientation précoce de la colonisation microbienne du tractus digestif apparaissent opportuns 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 (Le Floc'h et al., 2022), avec de possibles bénéfices rémanents pour le développement, la stimulation et l'éducation du système immunitaire (Torow et Hornef, 2017). Ceci s'explique par une certaine permissivité du microbiote du nouveau-né, colonisé de façon aléatoire par les méta-communautés qui l'entourent dès la naissance (Curtis et Sloan, 2004). Cette succession écologique a été confirmée chez le lapin (Combes et al., 2011 ; Read et al. 2019). Ainsi la période post-natale constitue une véritable fenêtre d'opportunité pour le pilotage du microbiote intestinal puisque durant cette période, l'installation de nouvelles espèces bactériennes bénéfiques et/ou la stimulation de leur croissance, seraient facilitées.

2. Stimuler l'ingestion précoce du lapereau dans une perspective de pilotage du microbiote intestinal : pertinence et optimisation

2.1 Ingestion d'aliment solide sous la mère : un comportement en adéquation avec le développement du lapereau

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 principalement, Bilkó et al., 2022) constaté dès 8 jours d'âge et en progression dans les jours qui suivent (Hudson et Distel, 1982). A cela s'ajoute le comportement de coprophagie précédemment décrit. 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 deuxième semaine de vie (Yardin 2009).

Ce comportement alimentaire précoce s'explique par les capacités des lapereaux à s'orienter très jeunes 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, sensoriel et moteur (Combes et al. 2011). Ce n'est qu'à partir de 10 jours d'âge que leurs yeux s'ouvrent et il faut attendre 13-15 jours d'âge pour que ces derniers se déplacent hors de la protection offerte par le nid en conditions naturelles (Broekhuizen et al., 1986) ou en élevage (Girardie et al., 2021). Le système chimiosensoriel du lapereau est en revanche complètement développé à la naissance (Coureaud et al. 2001). Ces connaissances sont autant d'indications pour adapter les dispositifs alimentaires à destination des lapereaux nouveau-nés : pour être efficaces, ces dispositifs doivent être à la fois accessibles dans le nid et stimulants d'un point de vue sensoriel.

Favoriser la consommation précoce d'aliment solide tout en maintenant les apports lactés s'inscrivent dans une démarche biomimétique reproduisant l'ingestion solide précoce et graduelle observée dans les terriers. A l'heure actuelle en élevage, aucun dispositif ou aliment n'est toutefois orienté vers ce comportement, et 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 leur mère.

2.2 Mise à disposition d'un aliment à destination des lapereaux avant 18 jours

De façon expérimentale, des premiers essais ont montré de façon concluante qu'il était possible de stimuler l'ingestion précoce d'aliment solide entre 3 et 15 jours d'âge en déposant des boulettes d'aliments directement au-dessus des nids de lapereaux (Kacsala et al., 2018). Ces études se heurtent toutefois à une absence de quantification de l'ingéré et requièrent des

adaptations pour faciliter la consommation volontaire d'aliment solide par le lapereau.

Un nouveau modèle expérimental de cage a récemment permis de quantifier précisément l'ingestion précoce de lapereaux au nid, indépendamment de l'ingestion des mères (Figure 2). Dans ce dispositif, la mangeoire de la lapine est surélevée tandis que celles des lapereaux demeurent inaccessibles à la femelle grâce à une séparation adaptée (Paës et al., 2019). Un aliment solide est apporté de 3 à 18 jours d'âge dans le nid, avec un retrait temporaire lors de l'allaitement. Cette évaluation des quantités d'aliments ingérés a été réalisée à l'échelle de la portée, les lapereaux étant élevés en groupe.

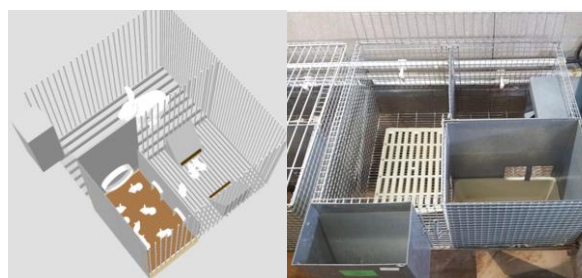


Figure 2 : Illustration d'un dispositif expérimental de cage visant à l'étude du comportement alimentaire précoce de lapereaux élevés en portée.

La synthèse des 7 essais expérimentaux menés avec un tel dispositif confirme la capacité d'ingestion précoce des lapereaux dès 7-8 jours d'âge, soit environ 10 jours plus tôt qu'en conditions commerciales (Paës, 2020). Cette ingestion augmente graduellement avec le développement des lapereaux, permettant d'aboutir à une ingestion de $1,3 \pm 0,2$ g de matières sèches entre 7 et 17 jours (soit 2% des apports secs, le reste étant issu du lait). Les profils d'ingestion solide au-delà de cette période ne sont par la suite pas affectés.

Bien qu'étant aveugles et partiellement mobiles, les lapereaux sont bien capables d'ingérer des substrats solides au début de leur vie en conditions d'élevage, avec de fortes variations selon les substrats testés. Ces écarts s'expliquent par le comportement alimentaire sélectif du lapin, précédemment mis en évidence autour du sevrage (Mattioli et al., 2019) ou chez des lapins plus âgés. Déterminer plus finement les préférences alimentaires du lapereau allaité s'avère donc primordial pour formuler des aliments suffisamment appétents pour être consommés en début de vie. Dans ce cadre, différentes modalités alimentaires (présentation et/ou composition) ont été testées avec le dispositif précédemment décrit.

3. Déterminants de la consommation précoce d'aliments solides par le lapereau

A dureté équivalente, les granulés les plus fins (diamètre de 2 mm) sont préférés face à des granulés de diamètres supérieurs, avec une orientation préférentielle marquée chez les lapereaux plus âgés (i.e. plus de 18 jours d'âge, Paës et al., 2019). Les

aliments plus tendres ont également induit une hausse de l'ingestion d'aliment solide au nid (Paës et al., 2020a). Des stimuli chémosensoriels comme l'odeur et les saveurs ont également été capables de moduler très précocement l'attrait de lapereaux envers un substrat alimentaire. L'arôme de vanille stimule ainsi l'ingestion d'aliment avant 18 jours comparativement à une matrice non odorante ou comportant des arômes de fruits rouges et bananes de mêmes intensités (Paës et al., 2020a).

Les ingrédients composant l'aliment au nid peuvent aussi susciter des niveaux d'ingestions solides différents, 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 substrats riches en eau (Paës et al., 2020a). Ce comportement est d'ailleurs partagé par d'autres jeunes animaux de rente, comme le porc pour lequel l'apport d'un aliment liquide type « soupe » ou « porridge » est fréquent en élevage. Cette appétence des jeunes mammifères pour des aliments hydratés pourrait s'expliquer par 1/ la capacité de ce type d'aliment à contourner l'apprentissage de l'ingestion de solide, 2/ une certaine ressemblance de ces aliments avec le lait et 3/ une satisfaction des besoins en eau (en général, pas de points d'abreuvements accessibles aux jeunes lapereaux). La perception sensorielle du lapereau (sens de l'olfaction développée, sensibilité aux textures et formes des aliments) et sa physiologie (capacités de préhension et de mastication en développement) expliquent les différents comportements rencontrés.

D'autres éléments sont susceptibles de moduler le comportement alimentaire du jeune lapereau comme son expérience pré-natale *in utero* et les contacts qui surviennent pendant l'allaitement (Coureaud et al. 2001). Les portées les plus lourdes à la naissance sont également celles qui consomment le plus d'aliments solides au nid, probablement en lien avec un comportement exploratoire accru (Paës, 2020).

Cette accumulation récente de connaissances relatives au comportement alimentaire de lapereaux âgés de moins de 18 jours montre l'importance de la perception sensorielle des aliments apportés au nid. 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 3). Les impacts 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.

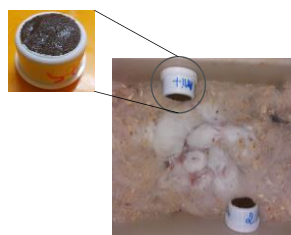


Figure 3 : Dispositif d'alimentation précoce au nid.

3. Consommation précoce d'aliment solide : impact sur la maturation du microbiote et le développement du lapereau

3.1. L'ingestion précoce de substrats solides permet de moduler la construction du microbiote intestinal

La mise à disposition d'aliment solide dès 3 jours après la naissance modifie principalement la composition du microbiote dans le jeune âge avec notamment une diversité spécifique accrue avant le sevrage (Paës et al., 2022).

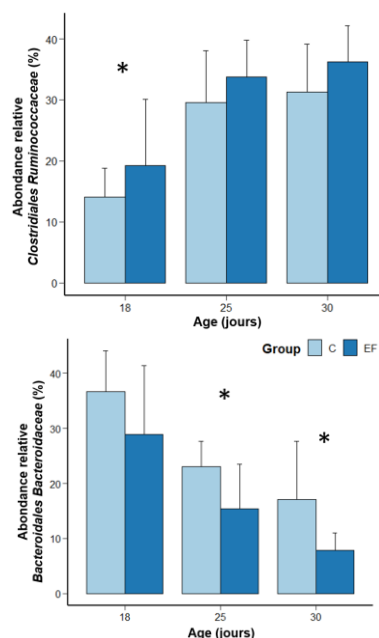


Figure 4 : Impact de l'ingestion précoce d'aliment solide sur l'implantation de deux familles majeures de l'écosystème caecal du lapin.

C : groupe contrôle recevant un aliment solide à partir de 15 jours en mangeoire. EF : groupe recevant un aliment solide à partir de 3 jours dans le nid puis à partir de 15 jours en mangeoire.

La consommation d'un aliment au nid favorise le développement de bactéries spécialisées dans la dégradation de glucides pariétaux complexes : les bactéries appartenant aux familles *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae* sont ainsi plus représentées dans le caecum de lapereaux bénéficiant précocement d'un aliment solide (Figure 4 ; 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).

Les observations faites 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 nature des polysaccharides inclus dans l'aliment module également le microbiote caecal, avec des effets plus marqués du facteur composition alimentaire après le sevrage (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. Étant donné le partage de mêmes fonctions par certaines bactéries (redondance fonctionnelle), l'étude des métabolites présents dans le tractus digestif est essentielle pour confirmer l'impact de stratégies nutritionnelles sur l'activité métabolique du microbiote. Les métabolites bactériens constituent un des supports moléculaires du dialogue microbiote/hôte. Nous avons ainsi mis en évidence une modification transitoire du métabolome caecal chez les animaux recevant précocement une alimentation solide. L'ingestion précoce d'aliment était en effet associée à une augmentation des teneurs lumineales de 7 acides aminés, ainsi que des niveaux d'acétate et butyrate digestifs chez des 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 (Beaumont et al., 2020; Zhang et al., 2023) Ainsi, l'ingestion de quelques grammes d'aliments solides en début de vie modifie la construction du microbiote et ses fonctionnalités.

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

Une approche multidimensionnelle apparaît fondamentale pour obtenir une image globale de la santé intestinale des animaux. Quatre piliers peuvent être identifiés pour caractériser les points d'équilibres nécessaires au maintien de la santé digestive, à savoir la préservation des fonctions barrière et digestives de l'épithélium, l'appétit immunitaire, l'homéostasie oxydative et l'équilibre bactérien (Chalvon-Demersay et al., 2021). L'utilisation d'indicateurs relatifs aux trois premiers piliers n'a jusqu'ici pas permis de mettre en évidence un bénéfice marqué d'une alimentation précoce en conditions expérimentales non challengantes (très faibles mortalités et morbidités pendant toutes les phases d'élevage ; Paës et al., 2022). L'installation plus rapide d'un microbiote digestif stable via l'apport de substrats alimentaires, combiné à la promotion de métabolites d'intérêt, joue toutefois en faveur d'une stratégie d'alimentation précoce. Les changements de profils microbiens induits par un aliment sous la mère ont ainsi permis d'améliorer le

statut sanitaire de porcelets (Choudhury et al., 2021). La transposition d'une stratégie alimentaire précoce en situation sanitaire dégradée, associée à 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 (fibres rapidement fermentescibles par exemple).

Conclusions

L'immatunité digestive du lapereau combinée au stress du sevrage favorisent la survenue de troubles digestifs en élevage. La construction de l'épithélium digestif et du microbiote intestinal étant interconnectés, le pilotage des écosystèmes digestif représente un levier d'action de préservation de la santé. Nous avons montré que la mise en place d'un système alimentaire destiné aux jeunes lapereaux avec un aliment accessible au nid et appétent favorise un comportement alimentaire solide précoce. Bien que représentant de faibles quantités d'ingérés, nous avons mis en évidence que l'ingestion précoce de nutriments permettait de moduler la maturation du microbiote digestif, confirmant ainsi la permissivité du microbiote du lapereau dans le jeune âge. 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 (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.

Notes

Ce document constitue une synthèse d'un article proposé à la revue INRAE Productions Animales sous le titre « 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 ».

Remerciements

Ces travaux de recherche ont été soutenus par le Groupe d'Expérimentation Cunicole (GEC), l'Institut Carnot Santé Animale et le métaprogramme INRAE eFedBiota. Les auteurs remercient l'ensemble du personnel des équipes NED, SYSED et PECTOUL de l'unité GenPhySE, et les plateformes GeT et Bioinfo de Genotoul INRAE, Toulouse pour leur implication tout au long de l'étude.

Références

- Beaumont, M., Mussard, E., Barilly, C., Lencina, C., Gress, L., Painteaux, L., Gabinaud, B., Cauquil, L., Aymard, P., Canlet, C., Paës, C., Knudsen, C., and Combes, S. 2022. Developmental Stage, Solid Food Introduction, and Suckling Cessation Differentially Influence the Comaturation of the Gut Microbiota and Intestinal Epithelium in Rabbits. *The Journal of Nutrition* **152**: 723–736. doi:10.1093/jn/nxab411.
- 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., and Combes, S. 2020. Gut microbiota derived metabolites contribute to intestinal barrier maturation at the suckling-to-weaning transition. *Gut Microbes*: 1–19. doi:10.1080/19490976.2020.1747335.
- Bilkó, Á., Petróczi, I., Bárdos, B., Nagy, I., and Altbacker, V. 2022. Composition of the Wild Rabbit Nest and Its Implication for Domestic Rabbit Breeding. *Applied Sciences* **12**: 1915. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. doi:10.3390/app12041915.
- Bouskra, D., Brézillon, C., Bérard, M., Werts, C., Varona, R., Boneca, I.G., and Eberl, G. 2008. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature* **456**: 507–510. doi:10.1038/nature07450.
- Broekhuizen, S., Bouman, E., and Went, W. 1986. Variation in timing of nursing in the Brown Hare (*Lepus europaeus*) and the European Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Mammal Review* **16**: 139–144. doi:10.1111/j.1365-2907.1986.tb00034.x.
- Carabaño, R., Piquer, J., Menoyo, D., and Badiola, I. 2010. The digestive system of the rabbit. Pages 1–18 in C. De Blas and J. Wiseman, eds. *Nutrition of the rabbit*. CABI; Wallingford; UK. doi:10.1079/9781845936693.0001.
- Chalvon-Demersay, T., Luise, D., Le Floch, N., Tesseraud, S., Lambert, W., Bosi, P., Trevisi, P., Beaumont, M., and Corrent, E. 2021. Functional Amino Acids in Pigs and Chickens: Implication for Gut Health. *Frontiers in Veterinary Science* **8**. [Online] Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fvets.2021.663727> [2022 May 18].
- Charbonneau, M.R., Blanton, L.V., DiGiulio, D.B., Relman, D.A., Lebrilla, C.B., Mills, D.A., and Gordon, J.I. 2016. Human developmental biology viewed from a microbial perspective. *Nature* **535**: 48–55. doi:10.1038/nature18845.
- Chassaing, B., Kumar, M., Baker, M.T., Singh, V., and Vijay-Kumar, M. 2014. Mammalian Gut Immunity. *Biomed J* **37**: 246–258. doi:10.4103/2319-4170.130922.
- Choudhury, R., Middelkoop, A., de Souza, J.G., van Veen, L.A., Gerrits, W.J.J., Kemp, B., Bolhuis, J.E., and Kleerebezem, M. 2021. Impact of early-life feeding on local intestinal microbiota and digestive system development in piglets. *Sci Rep* **11**: 4213. Nature Publishing Group. doi:10.1038/s41598-021-83756-2.
- Combes, S., Gidenne, T., Boucher, S., Fortun-Lamothe, L., Bolet, G., and Coureaud, G. 2018. Pour des lapereaux plus robustes au sevrage: des bases biologiques aux leviers d'action en élevage. **1** **31**: 105–116. doi:10.20870/productions-animales.2018.31.2.2283.
- Combes, S., Gidenne, T., Cauquil, L., Bouchez, O., and Fortun-Lamothe, L. 2014. Coprophagous behavior of rabbit pups affects implantation of cecal microbiota and health status. *Journal of Animal Science* **92**: 652–665. doi:10.2527/jas.2013-6394.
- Combes, S., Michelland, R.J., Monteils, V., Cauquil, L., Soulie, V., Tran, N.U., Gidenne, T., and Fortun-Lamothe, L. 2011. Postnatal development of the rabbit caecal microbiota composition and activity. *Fems Microbiology Ecology* **77**: 680–9. doi:10.1111/j.1574-6941.2011.01148.x.
- Coureaud, G., Schaal, B., Langlois, D., and Perrier, G. 2001. Orientation response of newborn rabbits to odours of lactating females: relative effectiveness of surface and milk cues. *Animal Behaviour* **61**: 153–162.
- Curtis, T.P., and Sloan, W.T. 2004. Prokaryotic diversity and its limits: microbial community structure in nature and implications for microbial ecology. *Curr. Opin. Microbiol.* **7**: 221–226. doi:10.1016/j.mib.2004.04.010.
- Gallois, M., Gidenne, T., Tasca, C., Caubet, C., Coudert, C., Milon, A., and Boullier, S. 2007. Maternal milk contains antimicrobial factors that protect young rabbits from enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *Clinical and Vaccine Immunology* **14**: 585–592.
- Gidenne, T., Combes, S., and Fortun-Lamothe, L. 2012. Restreindre l'ingestion du jeune lapin: de nouvelles stratégies pour renforcer sa santé digestive et améliorer son efficacité alimentaire. *INRA Prod Anim* **25**: 323–336.
- Girardie, O., Robert, R., Maupin, M., Luthaud, J., Joly, T.T., Ruesche, J., David, I., Garreau, H., and 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. [Online] Available: <https://hal.inrae.fr/hal-03416254> [2022 Jul. 22].
- Hudson, R., and Distel, H. 1982. The Pattern of Behaviour of Rabbit Pups in the Nest. *Behaviour* **79**: 255–271.
- 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., and Peng, Q.H. 2018. The underlying microbial mechanism of epizootic rabbit enteropathy triggered by a low fiber diet. *Sci Rep* **8**: 1–15. doi:10.1038/s41598-018-30178-2.
- Kacsala, L., Szendrő, Z., Gerencsér, Z., Radnai, I., Kovács, M., Kasza, R., Nagy, I., Odermatt, M., Atkari, T., and Matics, Z. 2018. Early solid additional feeding of suckling rabbits from 3 to 15 days of age.

- Animal **12**: 28–33. doi:10.1017/S1751731117001367.
- Langenbach, G.E., Weijs, W.A., Brugman, P., and van Eijden, T.M. 2001. A longitudinal electromyographic study of the postnatal maturation of mastication in the rabbit. *Arch. Oral Biol.* **46**: 811–820.
- Lanning, D., Sethupathi, P., Rhee, K.-J., Zhai, S.-K., and Knight, K.L. 2000. Intestinal Microflora and Diversification of the Rabbit Antibody Repertoire. *The Journal of Immunology* **165**: 2012–2019. doi:10.4049/jimmunol.165.4.2012.
- Le Floc'h, N., Achard, C.S., Eugenio, F.A., Apper, E., Combes, S., and Quesnel, H. 2022. Effect of live yeast supplementation in sow diet during gestation and lactation on sow and piglet fecal microbiota, health and performance. *J Anim Sci: skac209*. doi:10.1093/jas/skac209.
- Lederberg, J. 2001. 'Ome Sweet 'Omics-- A Genealogical Treasury of Words. [Online] Available: <https://www.the-scientist.com/commentary/ome-sweet-omics---a-genealogical-treasury-of-words-54889> [2019 Nov. 27].
- Orengo, J., and 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**: 106–118.
- Paës, C. 2020.July 2. 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. [Online] Available: <https://www.theses.fr/2020INPT0027> [2023 Jan. 30].
- 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., and 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. doi:10.1016/j.anifeedsci.2019.114223.
- 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., and Combes, S. 2020a. Insights into suckling rabbit feeding behaviour: acceptability of different creep feed presentations and attractiveness for sensory feed additives. *Animal*: 1–9. doi:10.1017/S1751731120000038.
- Paës, C., Gidenne, T., Bannelier, C., Bébin, K., Duperray, J., Gohier, C., Guené-Grand, E., Rebours, G., Aymard, P., and Combes, S. 2021. Suckling rabbit digestibility: effect of the age at introduction of a starter feed. Page in 12th World Rabbit Congress. Nantes, France. [Online] Available: <https://hal.inrae.fr/hal-03645260> [2022 May 9].
- 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., and Combes, S. 2022. Early Introduction of Plant Polysaccharides Drives the Establishment of Rabbit Gut Bacterial Ecosystems and the Acquisition of Microbial Functions. *mSystems. American Society for Microbiology*. doi:10.1128/msystems.00243-22.
- Paës, C., Gidenne, T., Bébin, K., Duperray, J., Gohier, C., Guené-Grand, E., Rebours, G., Bouchez, O., Barilly, C., Aymard, P., and Combes, S. 2020b. Early introduction of solid foods: ingestion level matters more than prebiotic supplementation for shaping gut microbiota. *Front. Vet. Sci.* **7**. Frontiers. doi:10.3389/fvets.2020.00261.
- Read, T., Fortun-Lamothe, L., Pascal, G., Le Boulch, M., Cauquil, L., Gabinaud, B., Bannelier, C., Balmissse, E., Destombes, N., Bouchez, O., Gidenne, T., and Combes, S. 2019. Diversity and Co-occurrence Pattern Analysis of Cecal Microbiota Establishment at the Onset of Solid Feeding in Young Rabbits. *Front. Microbiol.* **10**. doi:10.3389/fmicb.2019.00973.
- Torow, N., and 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**: 557–563. doi:10.4049/jimmunol.1601253.
- Yardin, M. 2009. Evolution des dents du jeune lapin. *Mammalia* **32**: 677–689. doi:10.1515/mamm.1968.32.4.677.
- Zhang, B., Liu, M., Yue, Z., Chen, X., Li, C., Liu, L., and Li, F. 2023. Combined Omics Analysis Further Unveils the Specific Role of Butyrate in Promoting Growth in Early-Weaning Animals. *International Journal of Molecular Sciences* **24**: 1787. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. doi:10.3390/ijms24021787.