



## Mémoire de fin d'études

Présenté pour l'obtention du Diplôme d'ingénieur agronome

Année de Soutenance : 2020

Tuteur INRAE :

Hervé Garreau

Tuteurs ENSAT :

Zulma Vitezica et Hervé Rémignon



# Relations génétiques entre le microbiote et l'efficacité alimentaire chez le lapin

Organisme d'accueil : GenPhySE, centre INRAE Occitanie-Toulouse

---

Quentin Le Graverand  
Spécialité : Systèmes et produits de l'élevage





## Remerciements

---

Je tiens tout particulièrement à remercier M. Hervé Garreau, qui a été un encadrant extraordinaire au cours de ce stage. Il a été très agréable de travailler avec une personne aussi pédagogue et accessible. Je le remercie sincèrement pour sa patience, sa disponibilité et sa bienveillance y compris au cours du confinement, qui fut une période si particulière. Je suis aussi très reconnaissant pour tout ce qu'il m'a appris, tous ses conseils, tous ses encouragements et toutes ses relectures attentives.

Je remercie aussi vivement l'équipe ModGen pour son accueil chaleureux.

Je remercie également Mme Hélène Gilbert, Mme Christel Marie-Etancelin, M. Hervé Chapuis, M. Yann Labrune, M. Laurent Cauquil et M. Olivier Zemb pour tous leurs conseils qui ont permis d'améliorer considérablement ma compréhension du sujet et d'étoffer les analyses.

Je remercie aussi Mme Julie Delmars pour sa formation à l'utilisation de la base de données Ensembl, qui fut un outil indispensable pour interpréter les résultats d'analyses d'association pangénomique.

Je suis reconnaissant envers l'équipe de l'unité expérimentale, qui m'a accueilli au sein de l'élevage et permis de participer à un chantier de prélèvements très enrichissant. Je remercie également l'équipe qui a permis au dispositif Microrabbit de fonctionner, en élevant les animaux et en enregistrant les données. Sans ces données, le stage n'aurait pas eu lieu.

Pour leur accueil, toutes leurs petites astuces et le trafic de scripts informatiques, je tiens à remercier Rim, Vanille, Claire, Audrey, Tiphaine, Guillermo et Amir.

Enfin je remercie Mme Zulma Vitezica et M. Hervé Rémignon d'avoir accepté d'encadrer ce stage pour le compte de l'ENSAT.



# Sommaire

---

## REMERCIEMENTS

## SOMMAIRE

## TABLES DES ILLUSTRATIONS

## RESUME

## ABSTRACT

## Liste des abréviations

## INTRODUCTION ..... 1

## I LA SÉLECTION DE L'EFFICACITÉ ALIMENTAIRE, UN ENJEU EN CUNICULTURE..... 3

### I.A L'IMPORTANCE DE L'EFFICACITÉ ALIMENTAIRE POUR LA DURABILITÉ DE LA CUNICULTURE .....3

### I.B L'AMÉLIORATION DE L'EFFICACITÉ ALIMENTAIRE GRÂCE À LA SÉLECTION GÉNÉTIQUE .....5

#### I.B.1 *Les principes de l'amélioration génétique animale* .....5

#### I.B.2 *Les stratégies de sélection existantes et leur impact sur l'efficacité alimentaire chez le lapin en croissance* 6

#### I.B.3 *L'étude de l'efficacité alimentaire selon différents caractères zootechniques*.....9

### I.C LE MICROBIOTE, UNE NOUVELLE PISTE QUI RESTE À EXPLORER POUR AMÉLIORER L'EFFICACITÉ ALIMENTAIRE CHEZ LE LAPIN 13

#### I.C.1 *Le lapin, un hôte hébergeant des communautés microbiennes* .....13

#### I.C.2 *Le rôle clé du microbiote lors de la digestion chez le lapin*.....14

#### I.C.3 *Est-il possible de sélectionner selon la composition du microbiote ?*.....16

## II ÉTUDE DU DISPOSITIF EXPERIMENTAL MICRORABBIT ..... 18

### II.A MATÉRIEL ET MÉTHODES .....18

#### II.A.1 *Les caractéristiques du dispositif Microrabbit*.....18

#### II.A.2 *Les analyses statistiques et génétiques*.....24

#### II.A.3 *Études d'association pangénomique pour trouver des QTL liés à la composition du microbiote*...31

### II.B RESULTATS ET DISCUSSION .....34

#### II.B.1 *Les résultats des analyses descriptives*.....34

#### II.B.2 *Les estimations d'héritabilité* .....42

#### II.B.3 *Les caractères zootechniques et la composition du microbiote sont-ils corrélés génétiquement ?* .....49

#### II.B.4 *L'identification de QTL liés à la composition du microbiote* .....54

## CONCLUSION ..... 57

## ANNEXES ..... 61

## REFERENCES ..... 70

## TABLE DES MATIÈRES ..... 86



## Tables des illustrations

---

### ► Figures

Figure 1 : Evolution de l'indice de consommation économique globale de 1995 à 2017 .....	3
Figure 2 : Schéma de sélection à double étage et à quatre voies .....	8
Figure 3 : Les sources d'erreur possibles : de la préparation des échantillons jusqu'au séquençage .....	22
Figure 4 : Diagrammes en boîtes représentant la répartition des observations pour les caractères zootechniques : A) poids au sevrage, B) poids à 63 jours, C) indice de consommation, D) GMQ, E) consommation et F) consommation résiduelle en fonction du lot .....	35
Figure 5 : A) DAPC discriminant les groupes (lignée de la mère adoptive x lignée du lapereau) selon la composition de leur microbiote ; B) Proportion de la variance expliquée selon le nombre de composantes principales retenues pour la DAPC .....	38
Figure 6 : A) Courbe de raréfaction : nombre d'OTU observés selon la profondeur de séquençage. B) Diagrammes en boîtes représentant la répartition du nombre d'OTU observés en fonction du lot : lignée de la mère adoptive x lignée du lapereau C) Distribution de l'indice de Shannon selon le lot. D) Distribution de l'indice de Simpson en fonction des lots .....	40
Figure 7 : Distribution des estimations d'héritabilité des 859 OTU .....	44
Figure 8 : Manhattan plot pour l'OTU NR2381 .....	56

### ► Tableaux

Tableau 1 : Facteurs significatifs pour les caractères zootechniques étudiés .....	28
Tableau 2 : Phyla et nombre d'OTU retenus selon la fiabilité de la classification pour les analyses .....	31
Tableau 3 : Genres et nombre d'OTU retenus selon la fiabilité de la classification pour les analyses .....	31
Tableau 4 : Estimations d'héritabilité pour les caractères zootechniques .....	42
Tableau 5 : Les 20 OTU ayant l'une des plus fortes héritabilités et leur classification .....	45
Tableau 6 : Héritabilité de différents phyla bactériens .....	47
Tableau 7 : Héritabilité de différents genres bactériens .....	48

Tableau 8 : Héritabilité des indices d'alpha-diversité .....	49
Tableau 9 : Corrélations génétiques estimées entre les caractères zootechniques .....	50
Tableau 10 : Nombre de corrélations génétiques non-nulles entre les caractères zootechniques et les 99 OTU avec une héritabilité significative (différente de 0 selon le test du ratio de vraisemblance) .....	51
Tableau 11 : Héritabilités des OTU, corrélations génétiques entre OTU et caractères zootechniques et affiliation taxonomique des 18 OTU ayant au moins une corrélation non-nulle .....	53
Tableau 12 : Nombre et position (en paire de bases sur le chromosome) des 21 QTL détectés pour 17 OTU parmi les 99 dont l'héritabilité était significativement différente de 0 .....	55



## Résumé

---

En cuniculture, l'efficacité alimentaire est un enjeu important pour la durabilité de la filière, notamment d'un point de vue économique : l'alimentation est l'un des premiers postes de dépenses et représente à elle seule environ 60% des coûts de production (Drouilhet *et al.*, 2013).

Un des objectifs du stage réalisé au centre INRAE Occitanie-Toulouse, est de déterminer si la génétique du lapin détermine la composition du microbiote. Plusieurs autres questions sont aussi abordées dans ce rapport : quelles régions du génome participent au déterminisme génétique du microbiote ? Et existe-t-il un effet conjoint du microbiote et de la génétique de l'hôte sur son efficacité alimentaire ?

Pour cela, les données du dispositif expérimental Microrabbit ont été analysées. Ce dispositif inclut des animaux issus de dix générations de sélection pour une consommation résiduelle plus faible (G10) et des animaux témoins, non sélectionnés (G00). Un design factoriel a été utilisé. Celui-ci reposait sur un système d'adoptions croisées permettant d'identifier au mieux les effets maternels.

Les performances zootechniques et le microbiote ont été analysés pour mettre en évidence l'impact de la sélection et celui de la lignée d'adoption. La sélection pour la consommation résiduelle a significativement amélioré celle-ci (diminution moyenne de 514,84 g par animal entre le sevrage à 32 jours et l'âge de 63 jours). Des réponses indirectes ont été observées : l'indice de consommation mais aussi les performances de croissance ont significativement diminué (gain moyen quotidien, poids au sevrage et à 63 jours). L'estimation des paramètres génétiques permet d'éclairer ces réponses à la sélection.

Le microbiote a été étudié à l'échelle des unités taxonomiques opérationnelles (OTU), des phyla et genres bactériens. Avec les OTU, une analyse discriminante des composantes principales de la composition du microbiote a mis en évidence les effets de la sélection et maternels.

L'existence d'un déterminisme génétique a aussi été mise en évidence grâce aux calculs de paramètres génétiques. Sur 859 OTU, 99 ont une héritabilité significativement différente de zéro et l'héritabilité maximale estimée est de 0,229 ( $\pm 0,094$ ). De plus, pour la composition du microbiote, 21 loci de caractères quantitatifs ont été identifiés et deux gènes candidats sont proposés. Des corrélations génétiques très élevées existent entre l'abondance de certains OTU et des caractères zootechniques : jusqu'à -0,951 ( $\pm 0,373$ ) entre un OTU et la consommation résiduelle. Cela confirme l'existence d'un effet conjoint entre le génome et le microbiote sur l'efficacité alimentaire.

**Mots clés** : Génétique, microbiote, efficacité alimentaire, lapin



## Abstract

---

Feed efficiency is an important stake in rabbit production sustainability. For breeders, its economic impact is significant: feed represents around 60% of the production costs (Drouilhet *et al.*, 2013).

The internship was done in the INRAE center of Occitanie-Toulouse and had several goals: does the rabbit genetics affect its microbiota composition? What genomic regions are implicated? Does a joint effect of the host genetics and its microbiota exist on feed efficiency?

Data of the experimental project Microrabbit were analyzed to answer these queries. This project included rabbits from a line selected during ten generations for a decreased residual feed intake (G10) and non-selected ones (G00). A factorial design was used and included a cross-fostering system, enabling an improvement of maternal effects identification.

Zootechnical performances and microbiota composition were analyzed to highlight the selection and foster doe line impacts. The selection for feed efficiency, significantly improved it: we observed an average individual decrease of the feed intake (-514.84 g) during the fattening period (from weaning at 32 days, to slaughtering at 63 days). Indirect responses to selection were also observed: the feed conversion ratio decreased but growth traits were also reduced (average daily gain, weaning weight and weight at 63 days). Genetic parameters were estimated to assess the selection responses.

The microbiota composition was analyzed at various scales: at the operational taxonomic unit (OTU), at the bacterial phyla and genera levels. With OTUs, a discriminant analysis of principal components was conducted and highlighted selection and maternal effects on the rabbit microbiota composition.

The genetic determinism of the microbiota composition was assessed by genetic parameters estimations. Among the 859 OTUs, 99 heritabilities are significantly greater than zero and the maximum is 0.229 ( $\pm 0.094$ ). In addition, 21 quantitative trait loci were identified, and two putative genes are proposed. Finally, high genetic correlations between some OTU abundances and zootechnical traits were found: down to -0.951 ( $\pm 0.373$ ) between one OTU abundance and the feed residual intake. It confirms a joint effect of host genetics and its microbiota composition on feed efficiency.

**Keywords:** Genetics, microbiota, feed efficiency, rabbit.



## Liste des abréviations

---

AD : Analyse discriminante

ADN : Acide désoxyribonucléique

APC : Analyse en composantes principales

ARN : Acide ribonucléique

DAPC : Analyse discriminante des composantes principales (Discriminant analysis of principal components)

GenPhySE : Unité de recherche : Génétique Physiologie et Systèmes d'Elevage

GMQ : Gain moyen quotidien

IC : Indice de consommation

ICg : Indice de consommation économique global

ICt : Indice de consommation technique

IFIP : Institut du porc

ITAVI : Institut technique des filières avicole, cunicole et piscicole

OTU : Unité taxonomique opérationnelle (Operational taxonomic unit)

PCR : Réaction en chaîne par polymérase (Polymerase chain reaction)

QTL : Locus de caractère quantitatif (Quantitative Locus Trait)

REML : Maximum de la vraisemblance restreinte (Restricted maximum likelihood)

TEC : Tonne équivalent-carcasse

UMR : Unité mixte de recherche



## Introduction

---

La filière cunicole française fait partie des leaders européens avec 54 000 tonnes équivalent-carcasse (TEC) produites en 2015, derrière l'Espagne avec 63 000 TEC produites et devant l'Italie avec 45 000 TEC (ITAVI, 2017). La consommation nationale française est légèrement plus faible que la production nationale, ce qui explique un taux d'autosuffisance estimé à 109% en 2017 (ITAVI, 2018). Cependant, ses chiffres ne reflètent pas les difficultés que rencontrent la filière.

En effet, alors que la consommation de produits carnés a diminué en France de 6,8% entre 2000 et 2015 (FranceAgriMer, 2019), celle de viande de lapin s'est effondrée de 53,3% sur la même période (ITAVI, 2018). Les français consommaient en 2017, en moyenne 85 kg équivalent-carcasse de viande toutes espèces confondues (FranceAgriMer, 2019), pour seulement 0,69 kg équivalent-carcasse de viande de lapin (ITAVI, 2018). Cette baisse de la demande constitue une menace économique pour la cuniculture, alors même que les attentes sociétales évoluent. L'ITAVI (2017) répertorie différentes sources d'inquiétude : une évolution possible des normes de bien-être animal, des possibles restrictions sur l'utilisation des antibiotiques, une demande des consommateurs pour des systèmes alternatifs alors que la France a accumulé du retard sur l'élaboration et l'évaluation de ces systèmes d'élevage à travers des démarches collectives.

Pour préserver la filière malgré les difficultés, la sécurisation de la rémunération des cuniculteurs est donc un enjeu essentiel. Un des points clés est l'alimentation puisque la marge par rapport au prix des aliments s'est dégradée en 30 ans : la marge sur le coût aliment<sup>1</sup> atteignait 1,53 €/kg produit en 1985 contre 0,88 €/kg produit en 2015 (ITAVI, 2017). Une piste est d'améliorer l'efficacité alimentaire dans les élevages pour réduire les achats d'aliments par rapport au volume de production.

Dans le cadre du programme Horizon 2020, différents projets de recherche liés à l'agriculture ont été lancés pour répondre à trois enjeux : sécuriser la production d'aliments pour répondre aux besoins d'une population croissante, assurer une gestion durable des ressources et contribuer au développement équilibré des territoires (Commission Européenne, en ligne). Parmi ces projets, Feed-a-gene a pour objectif d'améliorer l'efficacité globale des élevages de monogastriques et de réduire leur impact environnemental grâce à une meilleure adaptation des systèmes d'élevage (Feed-a-gene, s.d. a). Ce projet européen inclut des recherches de nouveaux caractères et de modèles pour estimer le potentiel génétique de l'efficacité alimentaire, ainsi que pour développer des stratégies de sélection innovantes (Feed-a-gene, s.d. b).

---

<sup>1</sup> Marge sur coût aliment : différence entre le prix d'achat du lapin et le prix de l'aliment, exprimée en euros par kilogramme de poids vif produit

C'est dans ce contexte que le stage a été effectué dans l'Unité Mixte de Recherche GenPhySE (Génétique, Physiologie, Systèmes d'élevage), dans l'équipe ModGen (Modélisation Génétique et amélioration génétique des monogastriques). La sélection génétique a permis d'améliorer l'efficacité alimentaire selon la génétique de l'animal, cependant la métagénomique prenant en compte la composition du microbiote n'a pas encore été exploitée. Or ce microbiote participe à la digestion chez le lapin et des variations de sa composition pourraient modifier l'efficacité alimentaire. La problématique du stage est de savoir s'il est possible de sélectionner des lapins selon leur potentiel génétique et leur potentiel métagénomique à travers l'étude conjointe de ces deux éléments. Les objectifs du stage pour y répondre sont les suivants :

- Savoir s'il existe un déterminisme génétique de l'hôte sur la composition du microbiote et quelles sont les régions impliquées du génome.
- Estimer les effets conjoints du génome de l'individu et de la composition microbienne sur l'efficacité alimentaire.
- Déterminer si des perspectives de sélection à l'aide des informations sur le microbiote sont possibles.

Dans un premier temps, une synthèse bibliographique est proposée. L'objectif est de rappeler l'importance de l'efficacité alimentaire, de distinguer les différents caractères utilisés pour sélectionner les animaux selon leur potentiel et enfin d'expliquer pourquoi s'intéresser au microbiote pourrait améliorer la sélection des lapins.

Ensuite le rapport développera les analyses réalisées à partir du dispositif expérimental Microrabbit. Une première partie détaillera le matériel et les méthodes mis en œuvre pour les effectuer et une seconde se concentrera sur une présentation des résultats accompagnée d'une discussion afin de les mettre en perspective. Pour chaque partie, nous nous pencherons tout d'abord sur l'estimation des paramètres génétiques de caractères zootechniques couramment utilisés par les sélectionneurs et corrélés à l'efficacité alimentaire. Ensuite, le rapport se concentrera sur l'étude de la composition du microbiote et plus particulièrement sur l'estimation de paramètres génétiques liés à la composition du microbiote. Enfin, nous nous pencherons sur la recherche des régions du génome du lapin influençant la composition du microbiote.



## I.A L'importance de l'efficacité alimentaire pour la durabilité de la cuniculture

L'alimentation est un enjeu essentiel pour la rentabilité des exploitations cunicoles. En effet, les coûts d'alimentation correspondent à environ 60% des coûts de production pour une exploitation française (Drouilhet *et al.*, 2013) et à 51 % du prix de vente d'un lapin (Lebas, 2018). Afin d'améliorer sa rentabilité en diminuant les coûts, à production égale, une piste est d'améliorer l'efficacité alimentaire. En élevage cunicole, cette notion d'efficacité alimentaire est souvent associée à un paramètre zootechnique et économique : l'indice de consommation économique global<sup>2</sup> (ICg) ou à l'indice de consommation technique<sup>3</sup> (ICt).

L'efficacité alimentaire a été nettement améliorée : dans les exploitations conventionnelles fonctionnant en bande avec un sevrage à 35 jours et un cycle de production de 42 jours, l'estimation de l'ICt moyen est passé de 4,4 en 1981 à moins de 3,3 en 2013 (Gidenne *et al.*, 2019). Cette évolution a été presque linéaire jusqu'en 2013 (voir [figure 1](#)).

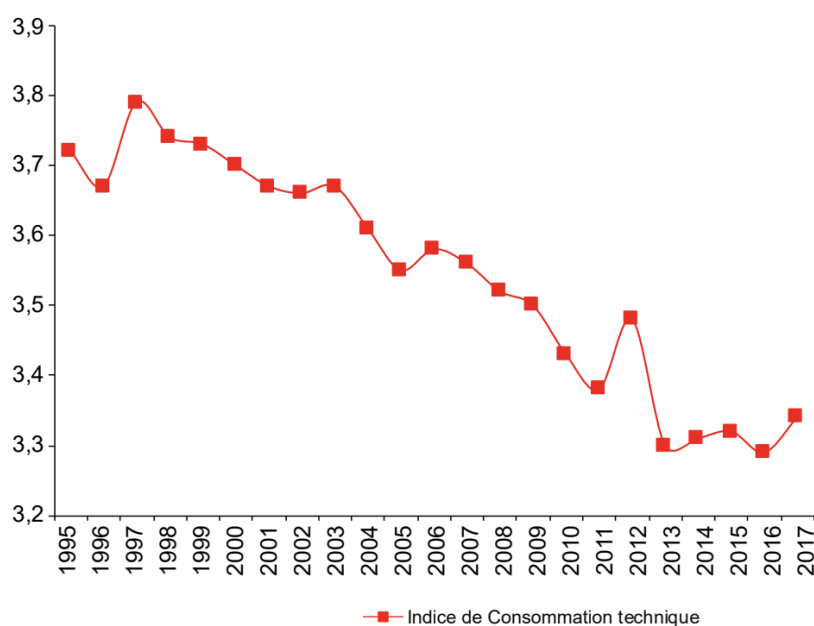


Figure 1 : Evolution de l'indice de consommation économique globale de 1995 à 2017 (Gidenne *et al.*, 2019 d'après ITAVI)

L'amélioration de l'efficacité alimentaire n'est pas uniquement intéressante d'un point de vue économique, il existe aussi des retombées positives sur l'impact environnemental des élevages. II

<sup>2</sup> Indice de consommation économique global : rapport entre l'ensemble des aliments consommés (reproductrices et lapereaux) et le croît total qui est valorisé (les poids vifs produits, les animaux perdus ne sont pas retenus dans le calcul). (IFIP, 2010)

<sup>3</sup> Indice de consommation technique : rapport entre la quantité totale d'aliments consommée (reproductrices et lapereaux) et le croît technique (ensemble des poids vifs des animaux valorisés et perdus) (IFIP, 2018)

est par exemple possible de diminuer la consommation de ressources alimentaires grâce à une alimentation restreinte (Zened *et al.*, 2013) ou de réduire les rejets et effluents produits grâce à la sélection pour la consommation résiduelle (Gidenne *et al.*, 2017).

L'un des leviers les plus importants pour améliorer l'efficacité alimentaire est l'alimentation. Nourri sans restriction et à l'instar d'autres monogastriques, le lapin adapte sa consommation en consommant une quantité variable d'aliments tout en conservant un niveau stable d'énergie digestible ingérée (Xicato et Trocino, 2010). Cette assertion reste vérifiée pour le lapin en croissance tant que la concentration énergétique de l'aliment reste comprise entre 1910 et 2975 kcal d'ED/kg et qu'il n'y a pas d'apport de lipides (Xicato et Trocino, 2010). Ainsi, augmenter la concentration en énergie digestible de l'aliment permet d'améliorer l'efficacité alimentaire, c'est-à-dire le rapport entre la quantité d'aliment et le gain de poids, chez le lapin en croissance (Gidenne *et al.*, 2019a). Xicato et Trocino (2010) ont observé au cours de leur étude, qu'augmenter la concentration en énergie digestible d'environ 240 kcal/kg réduit la consommation alimentaire de 12 g/j et cela se traduisait par une baisse de l'ICg de 0,29 point. Cela est en accord avec Maertens (2009) qui a signalé une diminution de 0,30 à 0,40 point de l'ICt.

Cependant le lapin étant un herbivore avec des besoins en fibres plus importants que les porcins et les volailles, on ne peut pas proposer en cuniculture des aliments avec une concentration énergétique aussi élevée que pour les autres monogastriques cités précédemment (Gidenne *et al.*, 2019). En effet, pour augmenter cette concentration on peut réduire la proportion des fibres indigestibles ou difficiles à digérer. Lorsque le taux de fibres insolubles dans un détergent acide (ADF : acid detergent fibre) devient inférieur à 18%, les lapins sont plus sujets aux maladies digestives et si ce taux est inférieur à 13% la croissance est aussi réduite de l'ordre de 10 à 20% bien que l'efficacité alimentaire soit améliorée (Perez *et al.*, 2000 ; Bennegadi *et al.*, 2001). Une autre possibilité pour accroître la concentration énergétique tout en préservant une partie des fibres, est de substituer des lipides à l'amidon. Cependant cette incorporation est limitée de 2 à 4 % dans les granulés pour préserver les propriétés technologiques des aliments, notamment leur texture et leur durée de conservation (Gidenne, *et al.* 2019).

La modification de la formulation des aliments est donc utilisée pour améliorer l'efficacité alimentaire, cependant ce levier reste limité. La distribution peut aussi être restreinte après le sevrage comme le font la majorité des élevages conventionnels (Lebas, 2018) pour améliorer l'indice de consommation. Ces méthodes ont des limites et la sélection génétique est donc une approche complémentaire intéressante pour améliorer l'efficacité alimentaire. Cette approche peut être mise en œuvre par l'utilisation de différents critères de sélection, avec des résultats sensiblement variables.

## I.B L'amélioration de l'efficacité alimentaire grâce à la sélection génétique

Plusieurs méthodes ont permis d'améliorer le potentiel génétique des animaux afin d'augmenter l'efficacité alimentaire. Au cours de l'étude des caractères zootechniques développée dans ce mémoire, plusieurs indicateurs seront analysés : l'indice de consommation des lapereaux (IC), le gain moyen quotidien (GMQ) ou encore la consommation résiduelle. La synthèse bibliographique suivante a pour objectif de mettre en perspective les différents caractères qui sont observés et mesurés afin d'estimer cette efficacité.

### I.B.1 Les principes de l'amélioration génétique animale

Pour améliorer un caractère par la sélection génétique, il faut avant tout qu'une transmission héréditaire existe pour celui-ci (Minvielle, 1990). En effet, le phénotype  $P$  d'un caractère quantitatif est influencé par des effets génétiques  $G$  et des effets environnementaux  $E$  :

$$P = G + E$$

Afin d'évaluer cette transmission d'origine génétique, un paramètre permet d'estimer l'importance de cette hérédité : l'héritabilité  $h^2$  correspond à la proportion de la variance phénotypique totale expliquée par la variance génétique :

$$h^2 = \frac{Var(G)}{Var(P)} = \frac{Var(G)}{Var(G) + Var(E)}$$

La valeur de l'héritabilité est comprise entre 0 et 1. Plus sa valeur est élevée et plus la transmission héréditaire est importante par rapport aux effets environnementaux.

Si un caractère quantitatif est héritable, l'amélioration génétique des animaux est possible et peut être divisée en quatre étapes (Minvielle, 1990) :

- des objectifs d'amélioration sont formulés
- la population est décrite à l'aide de paramètres génétiques (incluant l'héritabilité et les corrélations génétiques)
- le potentiel génétique des reproducteurs (Indice génétique ou génomique) est évalué
- la stratégie d'amélioration est définie (sélection, croisements, gestion de la consanguinité ...)

Souvent les objectifs d'amélioration génétique comprennent plusieurs caractères, il est alors important de connaître les corrélations génétiques entre ceux-ci. Cette corrélation existe lorsque la valeur génétique d'un caractère n'est pas indépendante de celle d'un autre caractère (Minvielle, 1990). Connaître ces corrélations permet d'anticiper les effets de la sélection pour un caractère sur les autres caractères qui lui sont corrélés. L'intérêt est alors d'estimer les bénéfices et inconvénients

d'une stratégie de sélection. Soit deux caractères (1 et 2) et A la valeur génétique additive, la corrélation entre 1 et 2 est calculée comme suit (Minvielle, 1990) :

$$r_{A\ 1,2} = \frac{Cov(A_1, A_2)}{\sqrt{Var(A_1) Var(A_2)}}$$

Afin d'évaluer l'amélioration génétique pour un caractère au sein d'une population après  $t$  années de sélection, il est possible d'utiliser la notion de progrès génétique annuel  $\Delta G$  (Minvielle, 1990) :

$$\Delta G = \frac{i R \sigma_A}{t}$$

Avec : -  $i$  l'intensité de sélection, qui dépend de la pression de sélection (proportion d'individus gardés comme reproducteurs parmi les candidats)

- $R$  la précision de la sélection, égale à la racine carrée du coefficient de détermination
- $\sigma_A$  l'écart-type des valeurs génétiques additives

L'estimation des paramètres génétiques est donc une étape essentielle pour établir les stratégies d'amélioration génétique.

## I.B.2 Les stratégies de sélection existantes et leur impact sur l'efficacité alimentaire chez le lapin en croissance

### I.B.2.a La diversité des caractères étudiés

Blasco *et al.* (2018) ont recensé plusieurs caractères couramment utilisés dans la littérature scientifique afin d'étudier l'efficacité alimentaire en croissance. Le plus couramment cité est l'indice de consommation (IC), qui requiert l'enregistrement de la quantité de nourriture consommée et le gain de poids associé. L'IC correspond au rapport entre la quantité totale ingérée du sevrage jusqu'à l'abattage et le gain de poids au cours de cette période.

Le gain moyen quotidien (GMQ) est aussi utilisé pour améliorer indirectement l'efficacité alimentaire et représente la vitesse de croissance. Pour cela la différence entre le poids à la fin de la période d'engraissement et celui au sevrage, est divisé par le nombre de jours séparant ces deux poids.

Blasco *et al.* (2018) relèvent que récemment de plus en plus d'articles mentionnent la consommation résiduelle. Celle-ci est obtenue par la résiduelle d'une régression linéaire multiple de la consommation totale d'aliment d'un animal  $i$  sur son poids métabolique moyen et sur son gain moyen quotidien (GMQ). (Koch *et al.*, 1963 ; Molette *et al.*, 2016 ; Gidenne *et al.*, 2019). Le poids

métabolique moyen étant défini comme le poids moyen entre le sevrage et la fin de la croissance (PM) à la puissance 0,75 :

$$\text{Consommation d'aliments } i = \mu + \alpha \times \text{GMQ } i + \beta \times (\text{PM } i)^{0,75} + \text{consommation résiduelle } i$$

La consommation résiduelle correspond donc à la quantité d'aliments consommée qui n'est pas imputable aux besoins de croissance ( $\alpha \times \text{GMQ } i$ ) ou aux besoins d'entretien ( $\beta \times (\text{PV } i)^{0,75}$ ) et qu'il convient de réduire (Gidenne *et al.*, 2019). Ce caractère défini par Koch *et al.* (1963) permet donc de comparer la consommation attendue selon les besoins de l'animal par rapport à celle réelle.

### *1.B.2.b Des stratégies de sélection diversifiées*

Selon Gidenne *et al.* (2019) l'indice de consommation a été amélioré au départ grâce à l'utilisation de croisements entre des lignées maternelles et des souches lourdes. Ces souches ont une vitesse de croissance importante et ont permis d'améliorer l'efficacité alimentaire (Ramon *et al.*, 1996 ; Moura *et al.*, 1997 ; Larzul and De Rochambeau, 2004 ; Larzul *et al.*, 2005 ; Orengo *et al.*, 2009). Si les lapereaux gagnent du poids plus rapidement, ils sont donc abattus plus jeunes puisque la demande a peu changé concernant le poids à l'abattage : le poids vif moyen constaté à l'abattage à la fin des années 80 était de 2,3 kg (Ouhayoun, 1989), ce qui est encore le cas aujourd'hui (Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, 2019). Les croisements ont donc indirectement amélioré l'efficacité alimentaire car l'indice de consommation se dégrade avec l'âge (Larzul et De Rochambeau, 2004). Plusieurs études d'allométrie chez le lapin permettent d'expliquer ce phénomène : le tissu osseux est le premier à être mûre, puis c'est le tour de la musculature et enfin des tissus adipeux (Veziñhet *et al.*, 1972 ; Cantier *et al.*, 1974 ; Dolor *et al.*, 1976), or la déposition de ces derniers tissus requiert plus d'énergie. Dans la pratique, Larzul *et al.* (2005) ont observé qu'une sélection divergente conduisant à un écart de 12 jours entre les âges d'abattage, se traduit par un écart de 0,15 point d'IC.

Aujourd'hui, de nombreux schémas de sélection cunicole sont basés sur des croisements à double étage, à trois voies (Blasco *et al.*, 2018) ou à quatre voies (Hypharm, 2020a ; Hypharm, 2020b ; Hycote, s.d.) : deux lignées sont sélectionnées selon la taille de portée et les qualités maternelles pour produire une femelle reproductrice par croisement, tandis qu'une ou deux autres lignées sont sélectionnées pour l'efficacité alimentaire, entre autres, afin d'obtenir un mâle reproducteur (voir [figure 2](#)).

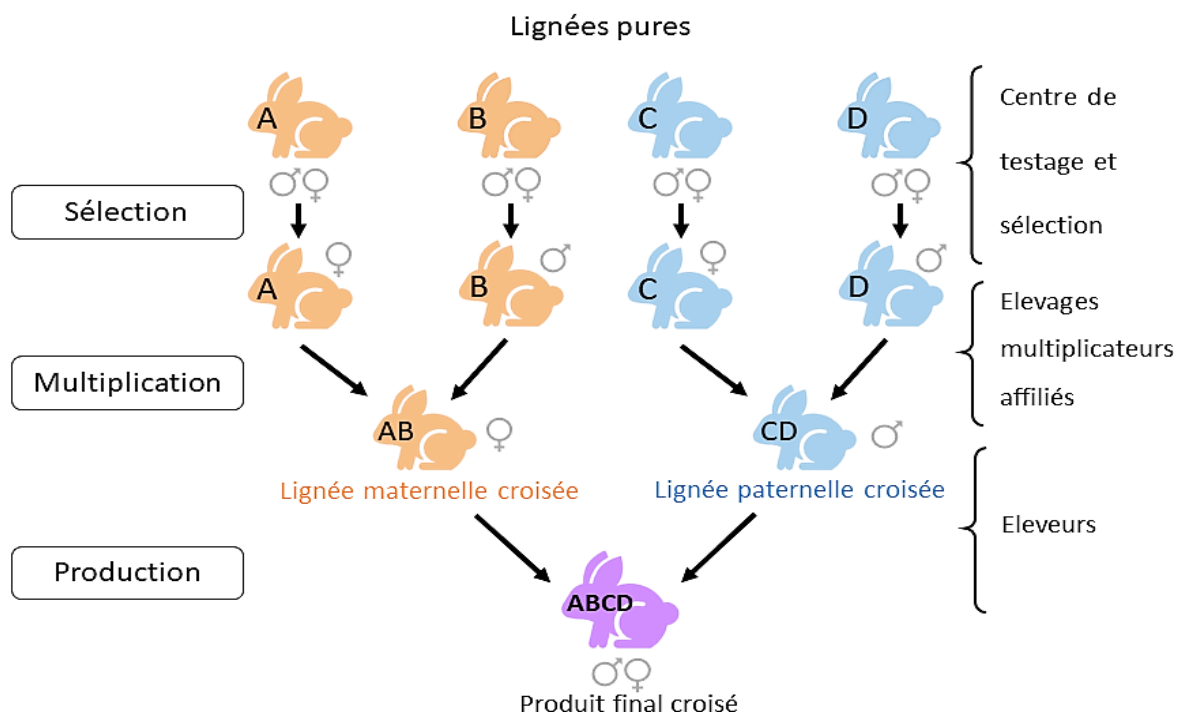


Figure 2 : Schéma de sélection à double étage et à quatre voies (d'après Hypharm, 2020a & 2020b ; Hycole, s.d.)

Pour les lignées maternelles, ce sont principalement des souches de taille moyenne, faciles à maintenir et très prolifiques, alors que pour la lignée paternelle des souches de grande taille avec une vitesse de croissance importante sont privilégiées (Blasco *et al.*, 2018). Souvent le caractère utilisé pour sélectionner la lignée paternelle selon l'efficacité alimentaire est le GMQ (Baselga and Blasco, 1989 ; Lebas *et al.*, 1997) qui est un caractère relativement simple à mesurer. Ces schémas de sélection sont très similaires à ceux utilisés pour le porc. La filière cunicole se distingue car il y a rarement une sélection pour limiter le défaut de viande pâle, molle et exsudative (PSE) ou pour réduire la quantité de gras (Blasco *et al.*, 2018). En effet, la viande de lapin est plutôt maigre (Dalle Zotte, 2002 ; Hernández and Gondret, 2006) et elle ne présente pas de défaut majeur de qualité.

Les caractères les plus importants économiquement chez le lapin sont la taille de portée et l'efficacité alimentaire (Blasco *et al.*, 2018). Aujourd'hui, différents caractères sont utilisés pour apprécier l'efficacité alimentaire. Des différences de facilité et de coût pour les mesurer existent et le choix d'un caractère donné peut influencer la sélection des animaux. Dans la première étude de ce rapport, plusieurs caractères associés à l'efficacité alimentaire seront étudiés. Afin de mettre en perspective leurs intérêts, une discussion de leurs caractéristiques est proposée.

### I.B.3 L'étude de l'efficacité alimentaire selon différents caractères zootechniques

#### I.B.3.a Les avantages et inconvénients de ces caractères dans le cadre de la sélection

Un désavantage de l'IC souligné par Blasco *et al.* (2018) est que, par construction, l'indice de consommation est corrélé à la croissance (gain de poids vif entre le sevrage et la vente) qui est le dénominateur utilisé lors du calcul de cet indice. Cela est aussi vrai pour le poids à la vente qui est lui-même très corrélé au GMQ. Cette liaison génétique n'est donc pas sans conséquence sur la croissance et sur l'évolution du poids à un âge donné (Blasco *et al.*, 2018).

La sélection pour une consommation résiduelle plus faible, peut permettre de répondre à ce problème, car ce caractère devrait par construction être indépendant des caractères de production. Cependant, quelques limitations existent : bien que les corrélations génétiques soient très élevées entre l'IC et la consommation résiduelle (corrélation de  $0,96 \pm 0,03$  selon Drouilhet *et al.*, 2013), l'héritabilité de la consommation résiduelle est plus faible :  $0,10 - 0,16$  selon Drouilhet *et al.* (2013). Blasco *et al.* (2018) pointent aussi une autre limite de la consommation résiduelle : le poids métabolique utilisé et correspondant au poids vif à la puissance 0,75 pourrait être biaisé. En effet cette valeur pourrait être fautive pour des animaux en croissance : le poids métabolique serait plus proche du poids vif avec des puissances plus proches de 1 (Brody, 1945 ; Taylor, 2009).

L'indice de consommation et la consommation résiduelle sont compliqués et chers à mesurer, c'est pourquoi de nombreux programmes de sélection d'entreprises privées utilisent des caractères corrélés à l'IC comme le GMQ, par exemple, (Blasco *et al.*, 2018 ; Gidenne *et al.*, 2019) bien que les corrélations génétiques chez le lapin ne soient pas aussi importantes et favorables que chez d'autres espèces (Blasco *et al.*, 2018). L'avantage du GMQ est qu'il n'est pas nécessaire de connaître la consommation individuelle, d'autant plus que, dans la très grande majorité des cas, les lapins sont élevés en groupe.

Piles *et al.* (2017) ont toutefois montré que les résultats d'une sélection des lapins pour leur GMQ varient selon le niveau alimentaire (régime *ad libitum* ou restreint). En effet, les phénomènes de compétition qui se manifestent en régime restreint influencent la valeur génétique des animaux. Les auteurs recommandent d'estimer les valeurs génétiques des animaux restreints à l'aide de modèles qui prennent en compte ces effets génétiques sociaux en plus de leurs effets génétiques directs sur leur efficacité alimentaire. Il faut toutefois rappeler que les niveaux de restriction appliqués dans les élevages de sélection commerciaux français (entre 80 et 90 %) sont moins élevés que ceux de cette étude (75 %) et que les éleveurs appliquent un relâchement de la restriction en fin de croissance, ce qui, au final, limite les effets de compétition.

Le choix du critère de sélection de l'efficacité alimentaire peut donc influencer les résultats.

### *I.B.3.b L'influence du choix du critère sur les résultats de la sélection pour l'efficacité alimentaire*

#### *I.B.3.b.i L'impact sur le poids au sevrage, le poids final et la maturité à l'abattage*

Selon Blasco *et al.*, (2018) la principale source d'amélioration de l'efficacité alimentaire est l'augmentation de la vitesse de croissance qui réduit l'âge d'abattage et donc l'indice de consommation comme vu précédemment. Blasco *et al.* (2003) ont observé les courbes de croissance d'une ligne sélectionnée pour la vitesse de croissance par rapport à une population contrôle. Le poids adulte a alors augmenté de 1% par génération soit à peu près au même rythme que la vitesse de croissance. Les auteurs ont aussi représenté les courbes de croissance à l'échelle métabolique comme suggéré par Taylor (1980). Cette représentation a confirmé qu'une sélection augmentant la vitesse de croissance, conduit à abattre des animaux moins mûres pour un poids constant. Mais cela mène aussi à l'augmentation du poids adulte (Blasco *et al.*, 2018), ce qui à terme peut produire des souches de grande taille et de poids très élevé.

Si l'on souhaite éviter d'abattre des animaux moins mûres ou de produire des lignées avec un poids adulte trop élevé, la sélection pour la consommation résiduelle est une piste intéressante puisque par construction ce caractère devrait être indépendant des autres caractères. Cette sélection ne semble pas agir sur la vitesse de croissance mais plus sur l'appétit (Blasco *et al.*, 2018).

Cependant, dans la pratique, des expériences ont pu mettre en évidence un impact de la sélection pour une consommation résiduelle plus faible sur d'autres caractères de production. Le GMQ, le poids à 32 jours (sevrage) et le poids à 63 jours (poids avant abattage) étaient légèrement plus faibles pour des lapins issus d'une lignée sélectionnée sur dix générations pour la consommation résiduelle, par rapport à une lignée témoin non sélectionnée ( $p < 0,0001$ ) (Garreau *et al.*, 2019). Drouilhet *et al.* (2016) n'avaient pas observé de différence significative du poids au sevrage entre une sélection pour le GMQ ou une pour la consommation résiduelle sur 6 générations.

#### *I.B.3.b.ii L'impact sur l'amélioration de l'indice de consommation*

L'amélioration l'IC est possible en réduisant la consommation tout en atteignant le même poids, ou en augmentant le poids atteint avec une consommation identique. Mais dans la pratique, la sélection conduit plutôt à une diminution de la consommation et moins à une augmentation du poids (Blasco *et al.*, 2018).

Drouilhet *et al.* (2013) ont comparé les conséquences de la sélection pour améliorer l'efficacité alimentaire selon deux caractères différents. Une lignée a été sélectionnée pour réduire la consommation résiduelle, les animaux ayant une faible consommation *ad libitum* indépendamment de leur niveau de production ont été gardés. Une autre a été sélectionnée pour le GMQ avec une



restriction de l'alimentation à 80% (par rapport à la consommation *ad libitum* du groupe témoin) afin de conserver les animaux ayant la meilleure vitesse de croissance à niveau alimentaire constant. Les performances ont été enregistrées entre le sevrage à 30 jours et 63 jours.

L'héritabilité du GMQ avec un régime restreint est légèrement supérieure à celle de la consommation résiduelle avec un accès *ad libitum* à de la nourriture (Drouilhet *et al.*, 2013). En revanche, quel que soit le niveau alimentaire (régime restreint ou *ad libitum*), la sélection a eu un impact similaire sur l'IC.

Molette *et al.* (2016) ont constaté qu'une sélection pour la consommation résiduelle sur neuf générations réduit la consommation totale d'aliments, tandis que le GMQ et le poids final restent inchangés. A l'inverse, la sélection pour le GMQ cause aussi une augmentation du poids final.

Ces différents résultats obtenus peuvent être expliqués par les corrélations génétiques qui existent entre les différents caractères. Il existe une très forte corrélation génétique entre la consommation résiduelle et l'IC de 0,96 (Drouilhet *et al.*, 2013) à 1,00 (Larzul *et De Rochambeau*, 2005). A l'inverse, dans le cadre d'un régime *ad libitum*, la corrélation génétique entre le GMQ et l'IC est plus modeste : environ -0,48 (Piles *et al.*, 2004). En cas de restrictions alimentaires, comme dans de nombreux élevages, cette corrélation est bien plus importante avec une valeur proche de -1 (Drouilhet *et al.*, 2013). On peut donc s'attendre à une meilleure amélioration de l'indice de consommation dans le cadre d'un régime *ad libitum* si l'on sélectionne selon la consommation résiduelle, alors qu'avec un régime restreint on peut s'attendre à des résultats assez proches avec une sélection selon le GMQ. La corrélation génétique étant nulle entre la consommation résiduelle et le GMQ (Drouilhet *et al.*, 2013), cela explique pourquoi la sélection d'animaux présentant, la plus faible la consommation résiduelle n'affecte pas la vitesse de croissance et que le poids final n'est pas affecté.

#### I.B.3.b.iii L'impact sur la qualité des carcasses et de la viande

Un désavantage lorsque la sélection augmente la vitesse de croissance, ce qui peut arriver en sélectionnant avec le GMQ, est que les propriétés de la viande sont affectées si on abat un animal plus jeune pour garder un poids d'abattage constant. Des animaux abattus plus jeunes ont des rendements de carcasse inférieurs, la tendance étant moins claire pour la proportion d'os selon Blasco *et al.* (2018). Des effets négatifs sur les propriétés sensorielles et le gras intramusculaire ont été observés avec des lignées sélectionnées selon la vitesse de croissance, bien que les propriétés de la viande ne semblent pas affectées de manière générale (Blasco *et al.*, 2018). Aujourd'hui, les éleveurs de lapins n'étant pas rémunérés selon la qualité de la viande, ce n'est pas rédhibitoire.

Molette *et al.* (2016), ont aussi montré une influence du critère de sélection sur les propriétés de la viande. Une lignée sélectionnée durant neuf générations pour le GMQ avec une alimentation

restreinte et une autre sélectionnée selon la consommation résiduelle avec un régime *ad libitum* n'avaient pas des rendements carcasses significativement différents, y compris par rapport à une lignée G0 témoin et non sélectionnée. Tous ces animaux étaient abattus au même âge lors de cette expérience. De même, le rapport viande/os n'était pas significativement différent selon le groupe témoin, ou les lignées sélectionnées. Cependant les animaux issus de la lignée sélectionnée pour une faible consommation résiduelle, avaient une plus grande proportion de viande au niveau des pattes arrière alors que les animaux sélectionnés pour le GMQ présentaient un meilleur rendement pour les pattes avant et la cage thoracique. Concernant la qualité de la viande, le groupe issu de la sélection pour la consommation résiduelle présentait un pH ultime plus faible, une exsudation plus importante et des pertes en eau supérieures lors de la cuisson par rapport au groupe témoin ou à la lignée sélectionnée pour le GMQ.

Drouilhet *et al.* (2016) qui ont travaillé sur ces deux lignées ont observé que le microbiote intestinal était différent de celui rencontré avec le groupe témoin (lignée G00). Ceci suggère que le microbiote peut être lié à des variations de l'efficacité alimentaire.

#### I.B.3.b.iv L'impact sur la digestibilité et les rejets

Chez le lapin, Gidenne *et al.* (2017) ont aussi étudié les différences existantes entre des lignées sélectionnées sur 9 générations pour le GMQ (en régime restreint), pour la consommation résiduelle (*ad libitum*) et une lignée G0 non sélectionnée, concernant l'assimilation des nutriments et l'excrétion. Cette étude permet de distinguer les réponses à différentes stratégies de sélection par rapport aux impacts environnementaux, pour des lapins sur une période allant du vingt-neuvième au soixante-troisième jour après la naissance.

La lignée sélectionnée pour le GMQ présentait de meilleurs coefficients de digestibilité de la matière organique (+2,1%,  $p < 0,05$ ) et de l'azote (+1,8%,  $p < 0,05$ ) par rapport à la lignée G0, tandis que celle sélectionnée pour la consommation résiduelle avait des digestibilités intermédiaires. (Gidenne *et al.*, 2017)

Entre les lignées aucune différence significative n'a été détectée pour la concentration en azote, en phosphore, en zinc et en cuivre dans les urines et les fèces (Gidenne *et al.*, 2017). En revanche, l'excrétion d'azote était significativement plus faible pour les lignées sélectionnées par rapport à la lignée G0 : -0,1g d'azote excrété pour celle sélectionnée pour le GMQ ( $p < 0,05$ ) et -0,11g d'azote pour celle sélectionnée selon la consommation résiduelle ( $p < 0,05$ ). Ces différences s'expliquent en partie grâce à un rapport entre la quantité d'azote assimilée et la quantité d'azote ingérée significativement meilleur pour les deux lignées sélectionnées par rapport à la lignée témoin, de même pour le rapport entre quantité d'azote assimilée et quantité d'azote ingérée digestible (Gidenne *et al.*, 2017).

Gidenne *et al.* (2017) concluent à la suite de ces résultats que même si l'on observe des résultats encourageants pour les deux sélections, si l'objectif est de réduire les impacts environnementaux, la sélection pour la consommation résiduelle semble plus intéressante. En effet, on réduit les ressources consommées sans augmenter le rythme de croissance et le poids à l'âge adulte.

## I.C Le microbiote, une nouvelle piste qui reste à explorer pour améliorer l'efficacité alimentaire chez le lapin

Pour améliorer l'efficacité alimentaire de nombreux progrès ont été possibles grâce à une meilleure maîtrise de l'alimentation et à la sélection génétique. L'animal est alors considéré à l'échelle de l'individu. Or comme Drouilhet *et al.* (2016) l'ont remarqué, la sélection génétique pour l'efficacité alimentaire peut influencer la composition du microbiote. Des progrès récents ont permis le séquençage à haut débit et l'étude à grande échelle des microorganismes colonisant le caecum du lapin. Ce changement d'échelle ouvre la voie à la recherche de liens entre l'hôte et les populations microbiennes qu'il héberge. Cela pourrait permettre de trouver de nouvelles perspectives d'amélioration de l'efficacité alimentaire.

### I.C.1 Le lapin, un hôte hébergeant des communautés microbiennes

Chez le lapin, le tube digestif offre un habitat propice au développement de microorganismes (Velasco-Galilea *et al.*, 2013). En effet, ce microbiome offre une température stable comprise entre 35 et 40°C, une atmosphère anaérobie, une forte humidité et des pH variables : de 5,65 à 5,93 selon le régime dans le caecum (Maertens *et al.*, 2004 ; Kimsé *et al.*, 2012) et cet environnement légèrement acide permet à un microbiote complexe d'exister.

Le lapin offre un support à ces communautés de microorganismes qui en retour permettent à l'animal de bénéficier des produits issus de la fermentation de composés qu'il ne peut pas dégrader par lui-même (Mackie, 2002). Le microbiote intestinal comprend de 100 à 1000 milliards de microorganismes par gramme, plus de mille espèces différentes et majoritairement des bactéries, bien que des archées soient aussi présentes (Combes *et al.*, 2011).

Le microbiote est impliqué dans des fonctions physiologiques majeures, dont la digestion et l'immunité (Combes *et al.*, 2013 ; Carabaño *et al.*, 2006). Contrôler sa composition pourrait donc améliorer l'efficacité de la digestion et la santé des lapins en limitant les problèmes digestifs notamment peu de temps après le sevrage. En effet, Marlier *et al.* (2003) ont constaté, en ayant recours à des autopsies, que 49% de la mortalité de lapins de moins de 14 semaines était liée à des troubles digestifs, en élevage conventionnel. De plus, des incidences importantes de maladies gastrointestinales chez le lapin ont pu être reliées à des compositions anormales du microbiote (Combes *et al.* 2011 ; Bauerl *et al.* 2014). Des déséquilibres du microbiote peuvent se traduire par

une prolifération des pathogènes, au détriment de la santé de l'hôte (Michelland *et al.* 2010). Un microbiote stable et sain peut améliorer la résistance aux maladies intestinales (Elghandour *et al.*, 2020).

## I.C.2 Le rôle clé du microbiote lors de la digestion chez le lapin

### I.C.2.a Le rôle majeur du microbiote dans la digestion

Chez les lapins, la dégradation de la cellulose et d'autres nutriments dans le caecum est similaire à d'autres herbivores (Elghandour *et al.*, 2020). Cependant, les proportions entre les acides gras volatils sont spécifiques. En effet, la production d'acétate est prédominante, suivie de celle de butyrate et enfin de propionate (Gidenne *et al.*, 2008). Ce profil spécifique semble plus dépendre de la composition du microbiote que de celle des aliments ingérés (Adjiri *et al.*, 1992). Alors que les acides gras volatils sont une source importante d'énergie pour le lapin, d'autres acides gras permettent de synthétiser le cholestérol et prennent part au métabolisme des lipides dans le foie (Gidenne, 1997).

La production d'acides gras volatiles par les microorganismes chez le lapin peut couvrir de 30 à 50% des besoins de maintenance chez des lapins adultes (Gidenne, 1994). De plus, de 30 à 50 % de la matière organique digestible est dégradée dans le caecum ou le côlon (Gidenne, 1992 ; Gidenne *et al.*, 2000). Les microorganismes peuvent aussi utiliser l'ammoniac présent pour synthétiser leurs propres protéines. Ces organismes et leurs protéines pourront être digérés et fournir une source d'azote pour le lapin grâce à la cécotrophie (Kohl *et al.* 2011).

Après la dégradation de particules alimentaires dans le caecum sous l'action du microbiote, des caecotrophes sont excrétés par le lapin qui va de nouveau les digérer et surtout pouvoir absorber les nutriments dégradés grâce aux microorganismes. Selon Hornicke (1981), ces caecotrophes très riches en acides aminés essentiels et en protéines digestibles, peuvent couvrir jusqu'à 30% des apports en azote chez le lapin.

Le microbiote a un rôle extrêmement important lors de la digestion, chez des souris sans microbiote, son introduction permet d'augmenter de 60% les graisses corporelles alors que la consommation d'aliments diminue de 30% en 2 semaines (Backhed *et al.*, 2004). Le microbiote est en réalité constitué de nombreux acteurs intervenant au cours de la digestion.

### I.C.2.b La composition du microbiote et son influence sur la digestion

Chez les lapins sains, le microbiote semble se caractériser par l'absence ou presque de protozoaires et une faible proportion de mycètes contrairement aux ruminants (Bennegadi *et al.*, 2003). La composition du microbiote évolue progressivement vers un ensemble de communautés microbiennes qui est complexe et stable dès le stade subadulte (Combes *et al.*, 2019). Cette

évolution est aussi corrélée à une baisse de la production de propionate par rapport à celle de butyrate. Le nombre total de copies bactériennes augmente avec l'âge, atteignant son maximum dès l'âge de 21 jours. La composition du microbiote continue à évoluer plus tardivement : les *Bacteroides* et les *Prevotella* ont un nombre de copies croissant entre le 14<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour, puis stable jusqu'à 35 jours et enfin décroissant jusqu'à 70 jours. A l'inverse le genre des Firmicutes est stable entre 14 et 70 jours. Le microbiote évolue ainsi du stade néonatal jusqu'à l'âge de 10 semaines (Combes et al., 2011).

Velasco-Galilea *et al.* (2018a) mentionnent une abondance importante de *Firmicutes* et dans une moindre mesure de *Tenericutes* et *Bacteroidetes* chez les lapins. Ces bactéries anaérobies et Gram-négatives sont de manière générale abondantes chez les mammifères (Jandhyala et al., 2015 ; Rodríguez et al., 2015).

Sun *et al.* (2019) relèvent également la présence du genre *Bacteroides* chez les lapins et son impact sur la régulation de la production d'acides gras à chaînes courtes, comme pour *Ruminococcus*, *Eubacterium* ainsi que d'autres genres. Le genre *Bacteroides* intervient aussi dans la dégradation des polysaccharides d'origine végétale (Fang et al., 2017) et dans la fermentation d'acides aminés (Dai et al., 2011). Ces genres bactériens pourraient permettre d'augmenter l'efficacité de l'absorption d'énergie et d'améliorer l'assimilation des protéines (Greene *et al.*, 2017).

La comparaison du microbiote chez des souris a mis en évidence que des différences de composition peuvent affecter l'assimilation et le stockage de l'énergie (Backhed et al., 2004). Des variations du microbiote peuvent donc affecter la prise de poids. Turnbaugh et al. (2006) ont notamment observé que le ratio de l'abondance des *Firmicutes* sur celle des *Bacteroidetes* est plus important chez des souris pour lesquelles un microbiote provenant de personnes obèses a été implantée par rapport à des souris avec un microbiote provenant d'individus minces. Li *et al.* (2020a) ont aussi observé un déséquilibre de ce rapport chez des souris obèses avec un régime gras, mais ils ont aussi noté que l'ajout de *Lactobacillus plantarum* dans l'eau de boisson peut réduire le déséquilibre de ce ratio et diminuer le gain de poids des souris.

Un autre genre, *Akkermansia*, est aussi commun chez les mammifères (Derrien et al., 2004 ; Borton et al., 2017) et participe à la dégradation des mucines (Belzer and de Vos, 2012).

De nombreuses communautés microbiennes contribuent donc de manière effective à la digestion chez le lapin. L'étude de sa composition pour améliorer l'efficacité alimentaire semble donc être une piste intéressante et l'on peut se demander si sa prise en compte permettrait d'améliorer la sélection. En effet, comme le souligne David *et al.*, (2017) le lapin hébergeant de nombreuses espèces contribuant à la digestion, il est possible de parler d'un « deuxième génome » qui pourrait expliquer une part du potentiel de l'efficacité alimentaire.

### I.C.3 Est-il possible de sélectionner selon la composition du microbiote ?

#### I.C.3.a Une transmission plurifactorielle

L'alimentation a un effet important sur la composition du microbiote (Jacquier *et al.*, 2015) puisque la biodégradation des aliments influence les paramètres physico-chimiques du tube digestif, tel que le pH (Fonty and Chaucheyras-Durand, 2007). Cependant, pour que l'on puisse sélectionner les animaux au meilleur microbiote et conserver les progrès réalisés de génération en génération il est important de savoir s'il existe une transmission entre des individus et leurs descendants. Il faut s'assurer que le microbiote ne dépende pas uniquement de l'environnement.

Diverses études, ont montré que la transmission transgénérationnelle d'un caractère ne repose pas uniquement sur l'hérédité génétique (English *et al.*, 2015 ; Rossiter, 1994 ; Sonnenburg *et al.*, 2016), c'est notamment le cas du microbiote (Combes *et al.*, 2013). Cette transmission est due en partie aux contacts entre la mère et ses progénitures. De plus, chez le lapin la coprophagie avec l'ingestion de crottes maternelles et son implication dans la vitesse de l'implantation du microbiote ont été mis en évidence (Combes *et al.* 2014). De même le comportement d'un individu influence la diversité du microbiote à travers la cécotrophie (Li *et al.*, 2020b). La transmission de génération en génération ne repose donc pas uniquement sur le génome et dépend des aptitudes maternelles, du comportement et de l'environnement.

Cependant plusieurs études ont obtenu des résultats encourageants et suggèrent qu'un contrôle génétique de la composition du microbiote existe. Ainsi une étude de Drouilhet *et al.* (2016) a comparé le microbiote caecal d'une lignée témoin, à celui de lapins issus de la sélection sur 9 générations pour le GMQ avec un régime restreint ou sélectionnés pour la consommation résiduelle avec une alimentation à volonté. Les auteurs ont conclu qu'il était possible de discriminer ces trois groupes seulement en s'appuyant sur les abondances des 10 OTU les plus discriminants.

#### I.C.3.b Le microbiote est-il génétiquement héritable ?

L'influence du génome de l'hôte sur la composition générale du microbiote semble faible, puisque la composition du microbiote de lapereaux est plus proche de celle de la mère adoptive que de celle de la mère biologique (Abecia *et al.*, 2007). Cette même conclusion a pu être faite avec des porcelets allaités artificiellement et séparés de leur mère dès la naissance : la structure du microbiote était alors plus proche entre des individus élevés ensemble qu'entre des frères et sœurs élevés séparément (Thompson and Holmes, 2009).

Si l'on considère l'abondance d'une espèce bactérienne comme un trait quantitatif, alors pour certains microorganismes il peut y avoir une héritabilité compatible avec une sélection comme le montrent des études avec d'autres hôtes monogastriques. Beaumont *et al.* (2016) ont calculé

l'héritabilité des abondances de différentes espèces microbiennes composant le microbiote fécal chez l'Homme, avec des valeurs nulles à modérées, comprises entre 0 et 0,42. Meng *et al.* (2014) ont estimé l'héritabilité de l'abondance de plusieurs phyla bactériens chez des poulets de chair. Les auteurs ont travaillé avec deux lignées issues d'une même population, qui ont été sélectionnés pour obtenir soit un poids élevé, soit un poids faible à 56 jours. Ces deux groupes présentaient parfois des héritabilités très différentes, notamment pour les familles des *Bacillaceae*, *Flavobacteriaceae*, *Helicobacteraceae*, *Comamonadaceae*, *Enterococcaceae*, and *Streptococcaceae*. Leur héritabilité était modérée avec des valeurs comprises entre 0,360 et 0,530 pour la lignée légère, alors que les valeurs étaient presque nulles pour la lignée lourde. Cette différence peut s'expliquer par une fixation des allèles pour les gènes influençant l'abondance de ces espèces chez cette dernière lignée, il n'y aurait donc plus de variance génétique. Il est donc intéressant d'estimer les paramètres génétiques liés à la composition du microbiote, comme les héritabilités et les corrélations, pour voir si la diversité des individus permet une sélection génétique.

Mignon-Grasteau *et al.* (2015) ont étudié des poulets de chair issue d'une génération F2. Les croisements ont été réalisés entre deux lignées créées grâce à une sélection divergente sur huit générations selon leur efficacité alimentaire. Les auteurs sont parvenus à identifier 14 loci de caractères quantitatifs (QTL, quantitative trait loci) en lien avec la composition du microbiote. Cela atteste aussi d'un déterminisme génétique de la composition du microbiote.

Cette composition peut donc sembler intéressante lorsqu'il s'agit d'estimer l'efficacité alimentaire des animaux. Chez le lapin, il reste à vérifier que des liens entre le génome de l'hôte, son microbiote et son efficacité alimentaire existent et qu'ils soient suffisamment importants. Pour cela, il faut donc qu'il y ait un contrôle génétique suffisant, qui permette une transmission et un progrès génétique entre les différentes générations. Pour pouvoir sélectionner, il faut aussi une héritabilité modérée et donc une diversité génétique au sein de la population qui permette d'avoir des animaux avec des potentialités différentes. Puisque ces sujets ont encore fait l'objet de peu d'études chez le lapin, l'objectif de l'étude du microbiote dans ce rapport est d'aborder ces thématiques.

## II Etude du dispositif expérimental Microrabbit

---

Lors du stage, les données du dispositif expérimental Microrabbit ont été analysées afin de d'étudier l'influence des effets directs génétiques et des effets maternels sur des caractères zootechniques liés à la notion de l'efficacité alimentaire chez le lapin. Puis leurs héritabilités et les corrélations génétiques ont été estimées.

Le dispositif a aussi permis d'étudier le microbiote caecal, avec pour objectif d'estimer des paramètres génétiques liés à sa composition afin de déterminer si un effet conjoint entre la génétique du lapin et la composition de son microbiote existe sur l'efficacité alimentaire.

### II.A Matériel et méthodes

#### II.A.1 Les caractéristiques du dispositif Microrabbit

##### II.A.1.a *Le design expérimental*

###### II.A.1.a.i La population étudiée

La population de lapins étudiée dans le dispositif Microrabbit provient de la lignée INRA 1001 (Larzul and Rochambeau, 2005) et ont été élevées au sein du Pôle d'expérimentation Cunicole Toulousain (Castanet-Tolosan, France). Le dispositif comprend deux lignées différentes, la première, la lignée G10 est issue d'une sélection sur dix générations des animaux ayant la consommation résiduelle la plus faible. La lignée G00 est une population contrôle : des embryons issus de la même population d'origine que la lignée G10, ont été décongelés, élevés puis mis à la reproduction, afin que leurs progénitures constituent cette lignée contrôle.

###### II.A.1.a.ii L'élevage des animaux

490 animaux de la lignée G10 et 410 de la lignée G00 ont été produits au cours de trois bandes distinctes, espacées de 42 jours. Le dispositif expérimental repose sur un système d'adoptions croisées : l'intégralité des animaux a été adoptée par une mère différente de leur mère biologique, 48 heures au plus tard après la naissance. La moitié des lapereaux d'une lignée a été adoptée par des femelles issues de l'autre lignée, tandis que le reste des progénitures a été adopté par des lapines de la même lignée. Les femelles ont adopté alternativement des lapereaux issus de lignées différentes selon la bande. Les portées reconstituées comprenaient entre 5 et 7 jeunes issus de pères différents et les lapereaux issus de différentes lignées n'étaient pas mélangés au cours des adoptions. Le sexage étant incertain à moins de deux jours, les portées n'ont pas été composées selon ce facteur.



L'intérêt des adoptions croisées est de permettre de distinguer les effets génétiques directs et les effets maternels pouvant influencer l'expression des caractères, notamment la composition du microbiote.

Afin d'éviter d'éventuelles transmissions de microorganismes, les femelles de chaque lignée ont été placées séparément, d'un côté et de l'autre de la pièce d'élevage. Pour chaque bande, les animaux ont été sevrés à 32 jours, puis 152 lapereaux ont été placés dans des cages individuelles « classiques » et 48 dans des cages dites de « digestibilité ». Le reste des animaux a été élevé dans des cages collectives, comprenant entre quatre et cinq individus. Afin de limiter l'influence de la disposition des différents systèmes de cages individuelles dans la pièce d'élevage, les quatre différents groupes (lignée de la mère adoptive x lignée du lapereau) étaient répartis alternativement selon les bandes. Dans les cages collectives, les quatre groupes étaient maintenus séparés.

Ainsi, 456 animaux ont été élevés dans des cages individuelles classiques au cours des trois bandes, et 144 dans des cages « digestibilité », soit un total de 600 animaux. Les animaux élevés dans des cages collectives ne seront pas inclus dans les analyses réalisées lors du stage car leur consommation n'a pas été mesurée individuellement. Ils seront donc omis dans la suite du rapport.

Du sevrage jusqu'à la fin de l'engraissement (63 jours), les animaux disposaient d'eau et d'une alimentation à volonté avec les mêmes granulés : 8,8% de cendres, 14,4% de matière azotée totale, 27,9% de fibres insolubles dans détergents acides (ADF), 9,9% de lignine, 5,31 g/kg d'aliment de phosphore, 100 mg/kg de zinc et 23,8 mg/kg de cuivre.

#### II.A.1.a.iii Les facteurs enregistrés

Pour chaque animal, différents facteurs ont été relevés : la bande, son sexe, la taille de la portée à la naissance, la taille de la portée au sevrage, l'identité de la mère biologique et celle de la mère adoptive, la parité de la mère biologique, le type de cage utilisée, la lignée du lapereau, la lignée de la mère adoptive, le groupe du lapereau (lignée de la mère adoptive x lignée du lapereau).

Pour l'étude du microbiote, un autre facteur a été enregistré pour être pris en compte : le plateau de séquençage des échantillons caeaux. L'ensemble des échantillons ne pouvant pas être séquencés en une seule fois, les analyses ont été réalisées en plusieurs groupes. Pour chaque plateau de séquençage, les manipulations et des effets techniques aléatoires peuvent influencer les résultats.

### II.A.1.b Les caractères zootechniques étudiés

#### II.A.1.b.i Mesures et estimations

Le poids au sevrage et le poids final ont été mesurés à 32 et 63 jours respectivement. Pour les animaux en cages individuelles, la consommation d'aliments totale a été mesurée individuellement sur cette période d'engraissement.

Le GMQ a été estimé grâce au rapport entre le gain de poids entre le sevrage et le poids à la fin de l'engraissement et la durée de l'engraissement (31 jours). L'indice de consommation (IC) a été calculé à l'aide du rapport entre la consommation totale d'aliments et le gain de poids.

La consommation résiduelle est estimée en tant que résidu d'une régression linéaire multiple de la consommation d'aliments totale par rapport au poids métabolique moyen (moyenne entre le poids au sevrage et à 63j, à la puissance 0,75) et au GMQ (procédure REG, logiciel SAS, 2008) selon le même protocole que Drouilhet *et al.* (2016). L'objectif est de d'estimer la part de la consommation qui n'est pas imputable aux besoins d'entretiens et aux besoins de production.

### II.A.1.c Le microbiote caecal

La composition du microbiote caecal a été étudiée à l'aide d'une table d'abondance, c'est-à-dire un tableau comprenant le nombre de comptages pour chaque OTU par animal. Ces données ont été obtenues après un séquençage et un ensemble de traitements bio-informatiques détaillées ci-dessous.

#### II.A.1.c.i Méthodes d'extraction et de séquençage

Le matériel génétique des échantillons caecaux de 588 lapereaux a été extrait à l'aide du kit ZR Soil Microbe DNA MiniPrep™ kit (ZymoResearch, Freiburg, Germany). Un fragment d'ADN contenant la région hypervariable V4-V5 du gène codant pour l'ARN ribosomal 16 S a été amplifié à l'aide d'une paire d'amorces F515Y/R926 (Parada *et al.*, 2016). Ce fragment a été à nouveau amplifié grâce à une réaction en chaîne polymérase (Polymerase Chain, PCR) avec un cycle à durée limitée, afin d'ajouter les codes-barres avec le kit Nextera® XT kit (Illumina, Inc., San Diego CA, United States) en suivant les instructions du fabricant.

Le Nextera® XT kit permet de fragmenter les séquences d'ADN et d'ajouter des adaptateurs indexés (code-barres) aux fragments pour les deux brins de la séquence (Illumina Inc., 2016). Les fragments d'ADN obtenus ont été ensuite séquencés par paires, en parallèle à l'aide de la plateforme MiSeq Illumina 2x250 de l'Universitat Autònoma de Barcelona. Le séquençage par paire améliore l'alignement des résultats et le contrôle qualité en permettant de détecter les doublons issus de la PCR, ainsi que d'autres artefacts (Illumina Inc., 2017).

Le traitement des séquences a été réalisé à l'aide du logiciel QIIME 2 (version 2018.6 ; Bolyen *et al.*, 2018). Le contrôle qualité des séquences et la suppression des chimères ont été effectués en une seule étape en suivant la méthodologie DADA2 (Callahan *et al.*, 2016), possible avec le plugin q2-dada2.

#### II.A.1.c.ii Regroupement par OTU

Après le traitement des séquences et le contrôle qualité, les séquences conservées sont regroupées par contigs : les séquences des fragments sont alignées pour reconstituer la séquence d'ADN d'origine, celle contenant la région hypervariable V4-V5 du gène codant pour l'ARN ribosomal 16 S.

Les contigs ayant un pourcentage de similarité supérieur ou égal à 97% sont regroupés en Unités Taxonomiques Opérationnelles (Operational taxonomic unit, OTU). Pour chaque OTU, le nombre de séquences est dénombré afin d'obtenir la table d'abondances, avec un nombre d'observations par animal. Pour le dispositif Microrabbit, 11 323 OTU différents ont été répertoriés.

Le seuil de 97%, déjà utilisé par Stackebrandt *et al.* en 1994, a été choisi car il est régulièrement cité dans la littérature comme une approximation des espèces (Schloss *et al.*, 2005). Ainsi un OTU correspondrait presque à une espèce distincte, mais cette approximation reste grossière selon Nguyen *et al.* (2016). L'assignation de la taxonomie pour chaque OTU a été réalisée avec l'algorithme UTX en utilisant comme taxonomie de référence celle du Ribosomal Database Project (Bonnie *et al.*, 1996), avec le training set 15 datant de 2015. Pour chaque OTU, le domaine (bactérie, archée ou eucaryote), le phylum, le clade, l'ordre, la famille et le genre les plus probables sont déterminés. La probabilité que la classification soit correcte est aussi estimée avec l'algorithme.

#### II.A.1.c.iii Transformations et filtrage des données

Lors du séquençage, un biais technique important existe concernant la profondeur de séquençage. Si cette profondeur est faible, c'est-à-dire s'il y a peu de lectures par échantillon, alors la probabilité de détecter des OTU rares est plus faible. Comme cette profondeur varie aléatoirement d'un échantillon à un autre, les comptages ont été raréfiés à l'aide du package phyloseq (McMurdie and Holmes, 2013) du logiciel R (R Core Team, 2019). Lors de la raréfaction, toutes les profondeurs de séquençage sont ramenées à la profondeur minimale, dans notre cas 12 228 lectures par échantillon. Des lectures sont éliminées par sous-échantillonnage, jusqu'à atteindre la profondeur de séquençage minimale pour l'ensemble des échantillons. Il est possible de fixer le paramètre seed de la fonction de raréfaction pour pouvoir reproduire cette élimination de lectures. Des études préliminaires du dispositif expérimental ayant été réalisées avec un seed de 42, ce paramétrage a été conservé.

En raison du très grand nombre d'OTU, il a été décidé de filtrer les résultats afin de limiter le nombre de variables prises en compte lors des estimations des paramètres génétiques qui suivront. Pour cela il a été décidé d'éliminer les OTU rarement détectés, en ne gardant que ceux qui ont une proportion de zéros inférieure à 90%. C'est-à-dire que si un OTU n'est pas présent chez au moins 10% des animaux, il n'est pas conservé. Cela permet de limiter le nombre de valeurs nulles lors des analyses.

Les OTU avec de très faibles comptages sont aussi supprimés afin de réduire plus fortement le nombre de variable à analyser mais aussi éliminer des OTU possiblement détectés à tort. Lors des différentes étapes, des erreurs aléatoires peuvent provoquer des erreurs de séquençage (des erreurs de polymérase, des formations de chimères, des contaminations...) qui conduisent à des observations erronées (Falentin *et al.*, 2019, voir [figure 3](#) ci-dessous) :

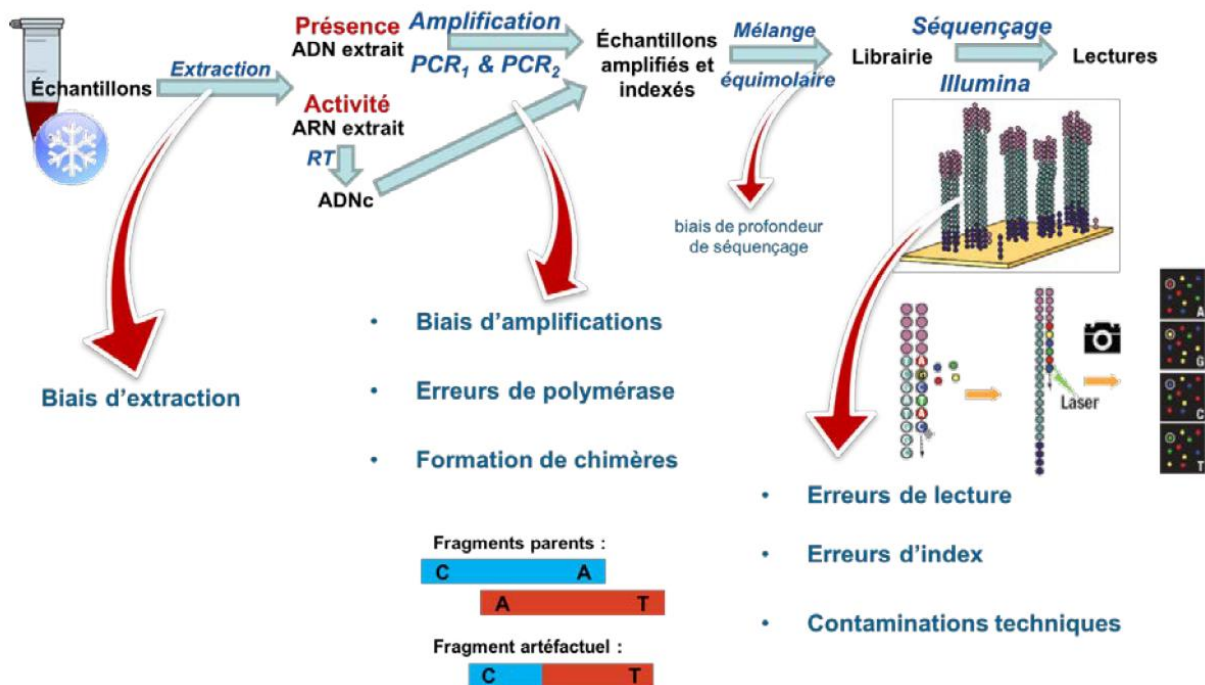


Figure 3 : Les sources d'erreur possibles : de la préparation des échantillons jusqu'au séquençage (Source : Falentin *et al.*, 2019)

Bokulich *et al.* (2013), recommandent plusieurs paramètres pour le contrôle qualité afin de limiter les erreurs. Ces auteurs recommandent l'élimination des OTU dont l'abondance relative est inférieure à 0,01% ou 0,0001%, ce paramètre étant à adapter selon les autres choix adoptés lors du contrôle qualité. Pour réduire le nombre de variables et par précaution, il a été décidé d'adopter une approche sévère : si la somme des comptages d'un OTU est inférieure à 0,01% du total de l'ensemble des comptages, cet OTU est alors écarté.

A l'issue de ces filtrages, 859 OTU ont été retenus soit 7,6% du nombre initial. La distribution des abondances de chaque OTU a ensuite été normalisée à l'aide de la transformation de Box-Cox (Box and Cox, 1964) implémenté dans le package `bestNormalize` (Peterson, 2019) :

$$y^\lambda = \begin{cases} \frac{y^\lambda - 1}{\lambda} & \text{si } \lambda \neq 0 \\ \log y & \text{si } \lambda = 0 \end{cases}$$

L'exposant lambda est calculé à l'aide du maximum de vraisemblance et est calculé individuellement pour chaque OTU, afin d'obtenir une transformation appropriée à chaque OTU.

Enfin, les valeurs d'abondance normalisées, ont été centrées-réduites en soustrayant pour chaque OTU, la moyenne et en divisant par l'écart-type.

#### II.A.1.c.iv Indices d'alpha-diversité

Plusieurs indicateurs ont été retenus afin d'étudier la diversité du microbiote des lapins : le nombre d'OTU par échantillon, l'indice de Shannon et l'indice de Simpson. Le nombre d'OTU reflète la quantité d'espèces sans prendre en compte la structure des populations, alors que les deux indices quantifient l'hétérogénéité des abondances des OTU.

La diversité observée est hautement corrélée à la profondeur de séquençage (Reese and Dunn, 2018 ; Lemos *et al.*, 2011) et le nombre d'espèces observées est très dépendant de la taille ainsi que de l'exhaustivité des échantillons (Colwell and Coddington, 1994). Les différents indicateurs de la diversité ont donc été calculés sur des données raréfiées pour que tous les échantillons aient la même profondeur de séquençage (12 228 lectures). Les filtres cités précédemment n'ont pas été appliqués pour l'étude de la diversité car leur premier objectif était de réduire le nombre de variables et ils biaiseraient les estimations.

Les indices de Shannon et de Simpson ont été retenus car ils sont couramment utilisés par les chercheurs et cela devrait permettre de comparer les résultats. De plus Chao *et al.* (2014) ont empiriquement observé que ces deux indices ne sont que légèrement corrélés à la taille des échantillons et à leur exhaustivité. Par exemple, Lundin *et al.* (2012), ont estimé que 5 000 lectures par échantillon pouvaient suffire pour avoir une estimation correcte de l'indice de Shannon.

► L'indice de Shannon - H : est une théorie mathématique de l'information (Shannon, 1948) semblable au concept de l'entropie. Son application en écologie a d'abord été proposée par Margalef (1958). Pour un échantillon contenant S espèces et N observations, H correspond à l'incertitude moyenne entourant la prédiction qu'une observation tirée au hasard parmi un échantillon appartienne à une espèce donnée (Ludwig *et al.*, 1988). Plus l'incertitude est grande et plus la

diversité est élevée : pour un nombre d'espèces constant, la valeur de l'indice sera maximale si toutes les abondances relatives sont égales. Soit  $n_i$  le nombre d'observations d'une espèce  $i$  et  $p_i$  la fréquence relative de cette espèce :

$$p_i = n_i / N$$

$$\text{et } H = - \sum_{i=1}^S p_i \log (p_i) .$$

► L'indice de Simpson - D : cet indice défini à partir des travaux Simpson (1949) et repris par Greenberg (1956), reflète la probabilité que deux observations tirées au hasard d'un échantillon, correspondent à la même espèce. Cet indice variant de 0 à 1, diminue quand la diversité de l'échantillon diminue, c'est-à-dire quand une ou des espèces dominent très fortement les autres. Plus une espèce domine et plus la valeur sera faible.

$$D = 1 - \sum_{i=1}^S \frac{n_i}{n} \frac{(n_i - 1)}{(n - 1)}$$

Si le nombre d'espèces est important, alors  $(n_i - 1)$  est presque égal à  $n_i$  d'où :

$$D = 1 - \sum_{i=1}^S \left(\frac{n_i}{n}\right)^2 \text{ et donc } D = 1 - \sum_{i=1}^S p_i^2$$

Les indices de Shannon et de Simpson ont été calculés à l'aide du package vegan (Oksanen *et al.*, 2019) avec le logiciel R.

## II.A.2 Les analyses statistiques et génétiques

### II.A.2.a L'étude des lignées et de leurs impacts sur les caractères zootechniques et le microbiote

#### II.A.2.a.i Les caractères zootechniques

Au départ, les enregistrements de performance de 574 animaux pour les poids au sevrage et à 63 jours, ainsi que le GMQ étaient disponibles. Pour les caractères calculés à l'aide de la consommation d'aliments (IC, consommation, consommation résiduelle) 573 enregistrements étaient disponibles : une mesure de la consommation manquait. Pour chaque caractère zootechnique, les valeurs aberrantes ont été déterminées à l'aide de l'intervalle interquartile : les valeurs inférieures à la différence entre le premier quartile et 1,5 fois l'interquartile, et les valeurs supérieures à la somme du troisième quartile et 1,5 fois l'interquartile ont été supprimées. Le nettoyage des données a aussi été réalisé graphiquement, en vérifiant la répartition des résidus à l'aide de modèles linéaires. Au total, 6 valeurs aberrantes ont été supprimées pour le poids au sevrage, 7 pour le poids à 63 jours, 5 pour l'IC, 6 pour le GMQ, 3 pour la consommation totale d'aliments entre 32 et 63 jours, 5 pour la consommation résiduelle.

Le choix du test du test statistique a été réalisé selon les caractéristiques des données. Pour chaque caractère, la normalité des résidus a été vérifiée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov et des graphiques quantiles-quantiles. Pour chacun, la normalité des résidus a été acceptée. L'homogénéité des variances a été testée à l'aide du test de Bartlett. Pour la majorité des caractères zootechniques cette homogénéité n'était pas vérifiée pour un ou plusieurs facteurs.

L'analyse des caractères zootechniques a donc été réalisée avec le test de Kruskal-Wallis, non-paramétrique. L'objectif était d'étudier les effets directs génétiques et les effets maternels en testant le facteur lot : lignée de la mère adoptive x lignée du lapereau. L'homogénéité de la composition ces groupes a été vérifiée à l'aide du Chi<sup>2</sup> d'homogénéité, pour s'assurer que d'autres facteurs ne puissent influencer les résultats (sexe, parité de la mère, type de cage, ...). Des tests post-hoc non paramétriques de Dunn (Dunn, 1964) disponibles dans le package PMCMR (Polhert, 2014) et recommandés après Kruskal-Wallis (Dinno, 2015), ont été utilisés pour les comparaisons multiples. Les probabilités des comparaisons multiples ont été corrigées à l'aide de la correction de Benjamini-Hochberg (Benjamini and Hochberg, 1995).

#### II.A.2.a.ii Le microbiote

##### II.A.2.a.ii.1 La composition du microbiote

Afin de vérifier s'il est possible d'observer des différences de composition selon la lignée de la mère adoptive et selon la lignée du lapereau, une analyse discriminante des composées principales a été utilisée (DAPC, Discriminant analysis of principal components) à l'aide du package adegenet (Jombart, 2008 ; Jombart and Ahmed, 2011). Les abondances des OTU raréfiées, transformées (Box-Cox), centrées et réduites ont été utilisées pour réaliser la DAPC.

Jombart *et al.* (2010) ont développé cet outil pour étudier des structures de population tout en évitant les défauts d'une analyse en composantes principales (APC) ou d'une analyse discriminante (AD). En effet, bien que l'analyse en composantes principales (APC) soit intéressante pour traiter de grands jeux de données dans un temps restreint, son objectif est de représenter la variabilité totale alors que l'on souhaite plutôt étudier la variabilité inter-groupe. L'analyse discriminante n'est possible que si le nombre de variables est inférieure au nombre d'observations, ce qui limite son application pour la génétique et l'étude du microbiote. C'est pour ces raisons que les auteurs ont proposé la DAPC : les données sont traitées à l'aide d'une APC, puis les composantes principales déterminées avec l'APC sont utilisées pour l'AD.

Jombart (2012) insiste sur l'importance du choix du nombre de composantes principales à l'issue de l'APC : si peu de composantes sont retenues, une faible partie de la variance est prise en compte et l'on risque de ne pas avoir suffisamment d'information pour discriminer les groupes ; si trop de composantes sont utilisées, il y a un phénomène de sur-ajustement du modèle et il serait possible de discriminer presque n'importe quel groupe. L'auteur propose la méthode de validations

croisées : 100 simulations ont été réalisées pour comparer les pourcentages d'individus correctement classés par l'algorithme selon le lot (lignée de la mère adoptive x lignée du lapereau) et l'erreur quadratique moyenne, en fonction du nombre de composantes principales retenues. 100 composantes principales ont été retenues.

A l'inverse, le nombre de variables à retenir à l'issue de l'AD est moins problématique : l'exclusion de certaines ne peut se justifier que pour gagner en temps de calcul (Jombart, 2012). Puisque l'analyse ne portait que sur quatre groupes, les trois variables ou fonctions discriminantes de l'AD ont été conservées.

#### II.A.2.a.ii.2 Les indices d'alpha-diversité du microbiote

Les profondeurs de séquençage pouvant influencer la diversité observée (Reese and Dunn, 2018 ; Lemos *et al.*, 2011), les données ont été raréfiées à 12 228 lectures par échantillon. Afin de vérifier que cette profondeur de séquençage est suffisante pour avoir des résultats stables et proches de la réalité, une méthode régulièrement utilisée est la courbe de raréfaction (Rodriguez-R and Konstantinidis, 2014). La valeur des différents indices selon la profondeur de séquençage est tracée afin de vérifier qu'il y a une convergence de ceux-ci. Si ces indices convergent vers un plateau, alors l'échantillon est proche de la saturation et les résultats sont stables.

Pour le nombre d'espèces par individu, l'indice de Shannon et l'indice de Simpson, la normalité des résidus et l'homogénéité des variances n'étant pas vérifiées, l'influence des effets génétiques directs et les effets maternels ont été étudiés grâce au test de Kruskal-Wallis. Le facteur testé était le lot (lignée de la mère adoptive x lignée du lapereau), puis les comparaisons multiples ont été réalisées à l'aide du test de Dunn avec la correction de Benjamini-Hochberg.

#### II.A.2.b *Estimations de paramètres génétiques*

L'estimation des paramètres génétiques a été faite grâce au logiciel ASReml 4.0 (Gilmour *et al.*, 2014). Pour cela, la variance phénotypique a été décomposée en plusieurs composants dont la variance génétique additive et la variance environnementale. Le calcul de ces différents éléments a reposé sur l'utilisation d'un modèle linéaire mixte et de la méthode du maximum de la vraisemblance restreinte.

##### II.A.2.b.i Le modèle linéaire mixte

Afin d'estimer les paramètres génétiques un modèle linéaire mixte a été utilisé. Ce type de modèle permet d'expliquer un phénotype observé par une combinaison linéaire de différents effets : les effets fixes et les effets aléatoires. Soit  $y$  un vecteur de  $n \times 1$  phénotypes, le modèle peut s'écrire :

$$y = X\beta + Z\alpha + e$$

Où :



- $\beta$  est un vecteur de  $p \times 1$  effets fixes,
- $X$  est la matrice d'incidence reliant les phénotypes à la combinaison correcte des effets fixes et de dimension  $n \times p$
- $\alpha$  est un vecteur de  $q \times 1$  effets aléatoires
- $Z$  est la matrice associant les phénotypes avec la bonne combinaison des effets aléatoires
- $e$  est le vecteur  $n \times 1$  des erreurs résiduelles (Gilmour *et al.*, 2014)

#### II.A.2.b.ii La méthode du REML appliquée à la génétique quantitative

Pour un modèle dont on souhaite estimer les paramètres, l'objectif de la méthode du maximum de la vraisemblance restreinte (REstricted Maximum Likelihood - REML) est de maximiser la probabilité que l'on observe les données selon les paramètres de ce modèle (Chapuis, 1997).

Avant le développement de la méthode du REML, le concept du maximum de vraisemblance a d'abord été développé par Fisher (1925). Puis Hartley et Rao (1967) ont proposé son application à l'estimation des différentes composantes de la variance, utilisée en génétique quantitative. Si par hypothèse, les données suivent une loi normale, la fonction de vraisemblance peut être définie de la manière suivante :

$$p(y|\beta, \sigma^2) = \frac{1}{(2\pi)^{N/2}} \times \frac{1}{|V|^{1/2}} \exp\left[-\frac{1}{2} (y - X\beta)' V^{-1} (y - X\beta)\right]$$

Où  $y$  correspond aux observations (phénotypes),  $\sigma^2$  est un vecteur des variance-covariance des  $K$  effets aléatoires et de la résiduelle du modèle,  $\beta$  correspond aux effets fixes et  $X$  est la matrice d'incidence reliant les observations aux effets fixes et  $V$  est la matrice de variance phénotypique totale (Chapuis, 1997).

Néanmoins, il existe un biais avec la méthode du maximum de vraisemblance : l'estimation conjointe des effets fixes  $\beta$  et des composantes de variances  $\sigma^2$  entraîne une diminution du nombre de degrés de liberté qui n'est pas prise en compte (Patterson and Thompson, 1971 ; Foulley, 1993).

Afin d'éviter ce biais, Patterson et Thompson (1971) ont proposé d'étudier la vraisemblance d'une fonction linéaire des données qui soit indépendante des effets fixes (vraisemblance des contrastes d'erreur (Harville, 1977), aussi appelée vraisemblance restreinte). C'est sur ce principe que repose la méthode du REML. La fonction étant strictement positive il est possible d'étudier les variations de son logarithme. L'estimateur d'une composante  $\sigma^2_k$  de  $\sigma^2$  est obtenue lorsque la dérivée de la fonction  $L$  par rapport à  $\sigma^2_k$  s'annule (Searle, 1979) :

$$L = -\frac{1}{2} \left[ \ln|V| + \ln|X^*{}' V^{-1} X^*| + (y - X^* \hat{\beta})' V^{-1} (y - X^* \hat{\beta}) \right] + \text{constante}$$

Où  $\hat{\beta}$  est la solution du système  $X^{*'} V^{-1} X^* \beta = X^{*'} V^{-1} y$  et  $X^*$  est une sous-matrice avec un nombre de colonnes égales au rang de  $X$ .

Plusieurs logiciels permettent d'appliquer cette méthode et de calculer les différents paramètres du modèle génétique. Le logiciel utilisé dans le cadre du stage pour estimer les héritabilités et les corrélations génétiques est ASReml 4.0 (Gilmour *et al.*, 2014) qui repose sur la méthode du REML.

#### II.A.2.d.i L'estimation des paramètres génétiques des caractères zootechniques

Les héritabilités ont été estimées grâce à des analyses trivariées : deux caractères zootechniques et la consommation résiduelle ont été intégrés dans les modèles. Cette dernière a été utilisée dans les modèles pour inclure le critère de sélection afin d'éviter un biais (Hofer, 1998). Aucune donnée aberrante n'a été supprimée, car les modèles mixtes incluaient des effets aléatoires supplémentaires par rapport à l'analyse des caractères zootechniques et les modèles génétiques sont relativement robustes. 574 phénotypes étaient disponibles pour le poids au sevrage, le poids à 63 jours et le GMQ ; contre 573 pour l'indice de consommation, la consommation totale d'aliments et celle résiduelle. Dans les modèles mixtes, deux effets aléatoires ont été inclus : la portée et l'animal ce qui a permis d'estimer les variances environnementale et génétique. Les facteurs fixes retenus ont été déterminés à l'aide du test de Wald implémenté dans ASReml. Les effets sexe, bande, lignée de la mère adoptive, taille de la portée à la naissance ainsi qu'au sevrage et le type de cage n'ont été inclus que si la valeur de la probabilité était inférieure à 0,05 (voir le [tableau 1](#), ci-dessous) :

Tableau 1 : Facteurs significatifs pour les caractères zootechniques étudiés. Significativité testée à l'aide du test de Wald avec ASReml (Gilmour *et al.*, 2014) ; ns : non significatif ; \* :  $p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,01$  ; \*\*\* :  $p < 0,001$

Facteur	Caractère					
	Poids au sevrage	Poids à 63 jours	Indice de consommation	Gain moyen quotidien	Consommation	Consommation résiduelle
Lignée de la mère adoptive	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Sexe	ns	**	***	***	ns	**
Bande	***	***	***	**	***	***
Parité de la mère biologique	ns	ns	ns	*	ns	ns
Taille de la portée à la naissance	*	ns	ns	ns	ns	ns
Taille de la portée au sevrage	***	**	ns	ns	ns	***
Type de cage	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Intéraction bande et cage	ns	ns	ns	ns	ns	**

Les corrélations génétiques ont été déterminées avec des analyses trivariées en incluant l'abondance transformée de l'OTU, la consommation résiduelle (le critère de sélection) et un deuxième caractère zootechnique. Les mêmes effets que ceux utilisés lors des estimations des héritabilités ont été inclus dans les modèles.

#### II.A.2.d.ii L'estimation des paramètres génétiques liés à la composition du microbiote

##### II.A.2.d.ii.1 Les estimations par OTU

De même que pour les caractères zootechniques, les héritabilités ont été calculées à l'aide du logiciel ASReml. Cependant, en raison du très grand nombre d'OTU et d'analyses multivariées qui ne convergeaient pas, les héritabilités ont été calculées avec des analyses univariées pour les OTU contrairement aux caractères zootechniques : l'unique variable prise en compte est l'abondance transformée de l'OTU. Un modèle unique a été utilisé pour les 859 OTU afin de calculer tous les paramètres génétiques dans un délai raisonnable. Pour la consommation résiduelle, les effets fixes inclus étaient : la bande, la taille de la portée au sevrage, le sexe et l'interaction entre la bande et le type de cage.

Le modèle incluait les effets aléatoires de l'animal et de la portée. Afin de sélectionner les effets fixes pour l'abondance des OTU, la significativité des facteurs a été testée pour chaque OTU individuellement à l'aide d'analyses de variance, de type III avec le logiciel R. Le risque  $\alpha$  étant de 0,05 par défaut et aucune correction n'ayant été faite pour la multiplicité des tests (859 tests), on s'attend à des erreurs aléatoires : si l'hypothèse nulle est rejetée pour environ 5% des OTU, il est possible qu'à chaque fois que le facteur est significatif, cela ne soit que le fruit du hasard. Il a été choisi de ne pas corriger les probabilités pour la multiplicité des tests car certaines corrections peuvent être trop conservatives, tandis que pour d'autres il est difficile de faire une hypothèse sur l'indépendance des tests : des relations peuvent exister entre les différents microorganismes. Seuls des effets significatifs dans plus de 5% de cas ont donc été retenus dans le modèle. Dans la pratique, l'inclusion des effets significatifs pour à peine plus de 5% des cas a été testée empiriquement, en regardant les maxima de vraisemblance.

Les effets fixes suivants ont été retenus dans le modèle commun à tous les OTU : le facteur joint entre la bande d'élevage de l'animal et la plaque d'extraction de l'ADN (pour 71,8% des OTU la probabilité était inférieure à 0,05), la lignée de la mère adoptive (36,5%), le type de cage (30,9%) et la taille de la portée au sevrage (9,8%). Les facteurs bande d'élevage et plaque d'extraction ont été joints pour faciliter l'analyse en raison de leur emboîtement.

Pour chaque héritabilité, le test du rapport de vraisemblance a été réalisée afin de vérifier si l'estimation était significativement différente de zéro. Pour cela, un modèle contraint est utilisé : le

maximum de vraisemblance lorsque que la variance génétique est fixée à 0 est utilisé pour le test. Lorsque cette variance est nulle, l'héritabilité est nulle. Soit,  $M_v$  le maximum de vraisemblance d'un modèle, la statistique de test LRT est alors :

$$LRT = 2 \times [\text{Log}(M_{v, \text{modèle non contraint}}) - \text{Log}(M_{v, \text{modèle contraint}})]$$

Le modèle contraint est alors niché dans le modèle non contraint (celui utilisé pour estimer l'héritabilité), l'unique différence étant qu'un paramètre (la variance des effets génétiques) est fixé. Pour un échantillon suffisamment large, LRT suit asymptotiquement une loi du Chi2 avec un nombre de degrés de liberté égal au nombre de paramètres additionnels dans le modèle contraint (Mackenzie *et al.*, 2017). L'héritabilité est significativement différente de 0 si  $LRT > 3.841$ .

Pour calculer les corrélations entre les OTU et les caractères zootechniques, des analyses trivariées ont été effectuées en incluant le critère de sélection, la consommation résiduelle. Les estimations n'ont été faites que pour les OTU ayant une héritabilité significativement différente de zéro selon le test du rapport de vraisemblance. Les effets inclus dans le modèle comprenaient ceux utilisés pour calculer les héritabilités des OTU et ceux utilisés pour les caractères zootechniques. Pour faciliter les calculs, les valeurs des caractères zootechniques ont été centrées-réduites en soustrayant la moyenne et en divisant par l'écart-type comme cela avait été le cas pour les OTU.

#### II.A.2.d.ii.2 Les estimations pour les taxons et les indices d'alpha-diversité

Les héritabilités de différents taxons et indices d'alpha-diversité ont été calculées de la même manière que pour les OTU.

Pour chaque OTU, la taxonomie la plus probable a été associée. Pour un taxon donné, les comptages raréfiés de l'ensemble des OTU ayant une probabilité supérieure à 0,9 d'appartenir à ce taxon ont été additionnés. Cette contrainte sur la probabilité a pour objectif de ne prendre en compte que les OTU avec une classification fiable. Puis la transformation de Box-Cox a été appliquée, avant de centrer et réduire les données.

Parmi les 859 OTU, 447 avaient une classification jugée suffisamment fiable pour le phylum et 29 pour le genre. Ceux-ci étaient respectivement répartis en 6 phyla et 8 genres (voir [tableaux 2 et 3](#) ci-contre).

Tableau 3 : Phyla et nombre d'OTU retenus selon la fiabilité de la classification pour les analyses.

Phylum	Nombre d'OTU
Actinobacteria	8
Bacteroidetes	55
Firmicutes	368
Proteobacteria	8
Tenericutes	1
Verrucomicrobia	7
<b>Total</b>	<b>447</b>

Tableau 2 : Genres et nombre d'OTU retenus selon la fiabilité de la classification pour les analyses

Genre	Nombre d'OTU
Akkermansia	1
Alistipes	3
Bacteroides	14
Bilophila	1
Butyricimonas	4
Odoribacter	3
Parabacteroides	1
Ruminococcus	2
<b>Total</b>	<b>29</b>

Pour les taxons et les indices d'alpha-diversité, les corrélations génétiques avec les indices zootechniques ont été calculées selon la même méthodologie que les OTU. Trois variables ont été incluses dans le modèle : l'abondance de l'OTU, un caractère zootechnique et le critère de sélection (la consommation résiduelle). Les corrélations ont été calculées uniquement lorsque l'héritabilité était significativement différente de 0, selon le test du rapport de vraisemblance.

Les héritabilités des différents indicateurs d'alpha-diversité et leurs corrélations avec les paramètres zootechniques ont été calculées comme précédemment, en reprenant pour ces indices les mêmes effets que pour les OTU.

### II.A.3 Etudes d'association pangénomique pour trouver des QTL liés à la composition du microbiote

Dans le cadre du dispositif Microrabbit, des génotypages des animaux ont été réalisés. Ceux-ci ont permis de réaliser des études à l'échelle du génome afin d'essayer de trouver des loci de caractères quantitatifs (QTL, quantitative trait loci) associés à la composition du microbiote. Les QTL sont des régions du génome qui influencent l'expression d'un caractère quantitatif : l'abondance d'un OTU dans notre cas.

Les animaux ont été génotypés à l'aide de puces utilisant des marqueurs reposant sur des polymorphismes nucléotidiques (SNP, single-nucleotide polymorphism). Un SNP correspond à une paire de base pour laquelle plusieurs allèles existent. Si ce SNP est suffisamment proche d'un QTL, il y a alors un déséquilibre de liaison entre ces deux éléments : ce déséquilibre signifie que ces deux régions du génome ne sont pas associées par hasard (Hayes, 2011). Un marqueur SNP significativement corrélé à un phénotype, est donc en déséquilibre de liaison avec un QTL se trouvant dans la même région chromosomique et influençant ce phénotype. L'objectif des analyses d'association pangénomique est donc d'identifier les marqueurs corrélés au phénotype étudié pour déterminer dans quelle région un ou des QTL existent.

Les recherches de QTL ont été menées pour les OTU qui avaient une héritabilité significativement différente de zéro, selon le test du rapport de vraisemblance.

#### *II.A.3.a Le génotypage des animaux*

Des biopsies ont été réalisées à l'âge de 63 jours, au niveau de l'oreille de 588 lapereaux. Les individus ont ensuite été génotypés à l'aide de la puce Affimatrix Axiom Rabbit 200K Genotyping Array (Santa Clara, CA, USA), comptant 199 692 marqueurs SNP. Les génotypages ont été réalisés au Centro Nacional de Genotipado (CeGen) (Santiago de Compostela, Espagne). L'ordre et la position des SNP sur le génome ont été déterminés grâce à l'assemblage Rabbit OryCun2.0 publié par le MIT et Harvard (Carneiro *et al.*, 2014).

#### *II.A.3.b Le contrôle qualité*

Le contrôle qualité a été réalisé à l'aide de PLINK (Purcell *et al.*, 2007) et de GEMMA (Zhou & Stephens, 2012). Les SNP avec une fréquence d'allèle mineur inférieur à 5%, une proportion de génotypes manquants supérieur à 5% et un écart trop important avec l'équilibre d'Hardy-Weinberg (probabilité inférieure à 5% après la correction de Bonferroni) ont été supprimés. Après ces filtres, 123 100 SNP ont été retenus.

Pour l'analyse, seulement les individus avec un microbiote séquencé, un enregistrement des performances zootechniques et un génotype pour au moins 95% des SNP, ont été conservés. 514 animaux ont été retenus.

#### *II.A.3.c Le modèle linéaire mixte*

Comme pour l'estimation des paramètres génétiques avec AsReml, les effets des SNP ont été testés avec un modèle linéaire mixte implémenté dans GEMMA :

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{W}\boldsymbol{\alpha} + \mathbf{u} + \boldsymbol{\epsilon} \text{ avec } \mathbf{u} \sim \text{MVN}_n(0, \mathbf{K}\sigma_u^2) \text{ et } \boldsymbol{\epsilon} \sim \text{MVN}_n(0, \mathbf{I}_n\sigma_\epsilon^2)$$

Où  $\mathbf{y}$  est le vecteur des phénotypes observés,  $\mathbf{X}$  la matrice d'incidence des effets fixes,  $\boldsymbol{\beta}$  correspond aux estimations de ces effets,  $\boldsymbol{\alpha}$  est l'effet du marqueur,  $\mathbf{W}$  est le vecteur des génotypes,  $\mathbf{u}$  est l'effet polygénique,  $\boldsymbol{\epsilon}$  est l'effet aléatoire résiduelle. Les effets résiduels sont supposés suivre une loi normale et être indépendants, alors que les effets aléatoires polygéniques sont calculés d'après la matrice  $\mathbf{K}$  de relation entre les individus, centrée et calculée grâce aux génotypes.

Les effets fixes retenus pour l'abondance des OTU, ont été les mêmes que précédemment : le facteur joint de la bande d'élevage de l'animal et de la plaque de séquençage du microbiote, la lignée de la mère adoptive, le type de cage et la taille de la portée au sevrage.

Dans la pratique, des phénotypes déjà corrigés pour les effets fixes ont été utilisés avec GEMMA. Ces phénotypes corrigés correspondaient aux résidus de la régression de l'abondance de l'OTU par rapport aux effets fixes : le facteur joint entre la bande d'élevage de l'animal et la plaque d'extraction de l'ADN, la lignée de la mère adoptive, le type de cage et la taille de la portée au sevrage. La régression a été réalisée à l'aide de la fonction `lm` implémentée dans le logiciel R. Les abondances utilisées ont été raréfiées, transformées (Box-Cox), centrées et réduites.

#### II.A.3.d L'interprétation des résultats

Les SNP non placés sur le génome ou placés sur des chromosomes sexuels ont été écartés des analyses. 103 072 SNP ont été conservés pour les analyses d'association.

Pour chaque SNP, à l'aide du test de Wald, GEMMA teste l'hypothèse nulle suivante : le SNP n'a pas un effet significatif sur l'abondance de l'OTU étudié.

Pour tenir compte de la multiplicité des tests et limiter les fausses découvertes, une correction du seuil de significativité a été appliquée à l'échelle du génome. Ce seuil correspond à la probabilité à partir de laquelle on juge que le SNP a un effet significatif. Gao *et al.* (2008) ont proposé le logiciel SimpleM disponible sur R qui permet d'estimer le nombre de tests effectivement indépendants. Cela permet d'appliquer la correction de Bonferroni en prenant en compte ce nombre plutôt que le nombre total de SNP, ce qui aboutirait à un seuil trop conservatif. Pour l'estimation, les auteurs construisent une matrice de corrélations qui est analysée grâce à une analyse en composantes principales. Selon Gao *et al.* (2008), les corrections proposées grâce à leur logiciel sont proches de celles obtenues à l'aide de permutations, beaucoup plus chronophages à réaliser.

Le nombre de tests indépendants est estimé à 20 574. La correction appliquée au seuil est alors :

$$seuil = \frac{0,05}{20\,574} = 2,430 \times 10^{-6} .$$

Des graphiques de type manhattan plot sont utilisés pour investiguer la présence de QTL. L'opposé du logarithme de base 10 de la probabilité obtenue au test de Wald se trouve en ordonnée, tandis que les SNP sont en abscisse. Le seuil calculé précédemment, équivaut à 5,611 sur ces graphiques.

## II.B Résultats et discussion

### II.B.1 Les résultats des analyses descriptives

#### II.B.1.a L'influence de la sélection pour la consommation résiduelle sur les caractères zootechniques

##### II.B.1.a.i Distinguer l'influence de la lignée de la mère adoptive, de celle de la lignée du lapereau sur les caractères zootechniques

L'objectif est ici de voir si la sélection a significativement influencé six caractères zootechniques couramment utilisés en zootechnie et liés à la notion d'efficacité alimentaire : le poids au sevrage, le poids à 63 jours, l'indice de consommation, le GMQ, la consommation et la consommation résiduelle.

Comme il est possible de le constater à l'aide de la [figure 4](#) (ci-contre), pour l'ensemble des caractères zootechniques, l'effet du lot (lignée de la mère adoptive x lignée du lapereau) est un facteur très significatif selon le test de Kruskal-Wallis ( $p < 0,0001$ ). Des comparaisons multiples ont ensuite été réalisées à l'aide du test de Dunn avec une correction de Benjamini-Hochberg, afin de distinguer deux facteurs : la lignée du lapereau, qui permet de vérifier l'impact de la sélection sur 10 générations pour une consommation résiduelle plus faible (G10) par rapport à une lignée témoin non sélectionnée (G00) ; la lignée de la mère adoptive, qui permet indirectement d'observer une éventuelle dégradation des qualités maternelles à cause de la sélection pour la consommation résiduelle (G10) par rapport à une lignée témoin non sélectionnée (G00).

Pour l'ensemble des caractères zootechniques, l'effet de la lignée de la mère adoptive seul ne permet pas de distinguer des groupes significativement différents ( $p > 0,05$ ), à l'inverse l'effet de la lignée du lapereau est systématiquement significatif ( $p < 0,0001$ ). Ces résultats démontrent que la sélection a affecté les six caractères étudiés (voir partie suivante II.B.1.a.ii), cependant comme la lignée de la mère adoptive n'est jamais significative, on peut émettre l'hypothèse que les différences s'expliquent principalement par des effets génétiques directs et qu'il n'y a pas eu à l'issue de 10 générations de sélection, d'impact significatif sur les qualités de la mère. Cette hypothèse sera à vérifier avec les héritabilités calculées dans la suite du rapport.

Dans le cadre de ces analyses, la lignée de la mère adoptive n'est pas un facteur significatif, cependant il est possible qu'après plusieurs générations de sélection supplémentaires, qu'une altération des aptitudes maternelles soit significative. En effet, Garreau *et al.* (2019) en travaillant sur les données issues du même dispositif (mais un échantillon plus large, comprenant des animaux en cage collectives), ont observé un effet légèrement significatif ( $p < 0,05$ ) de la lignée de la mère adoptive sur l'indice de consommation. Indépendamment, de la lignée du lapereau, l'adoption par



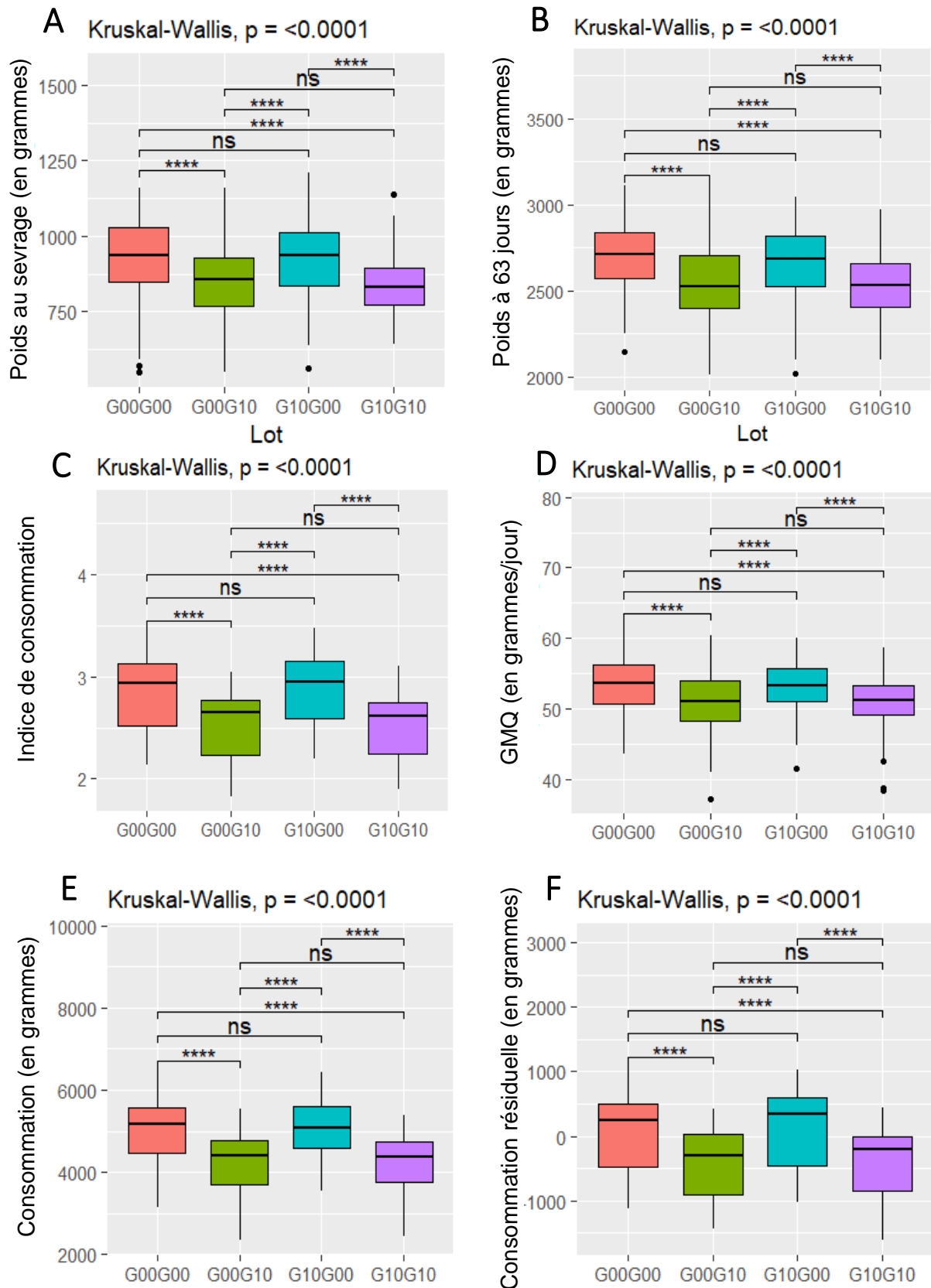


Figure 4 : Diagrammes en boîtes représentant la répartition des observations pour les caractères zootechniques : A) poids au sevrage, B) poids à 63 jours, C) indice de consommation, D) GMQ, E) consommation et F) consommation résiduelle en fonction du lot : lignée de la mère adoptive x lignée du lapereau. Test de Kruskal-Wallis réalisé pour l'effet lot. Comparaisons multiples réalisées à l'aide du test de Dunn et de la correction de Benjamini-Hochberg : ns : non significatif ; \* :  $p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,01$  ; \*\*\* :  $p < 0,001$  ; \*\*\*\* :  $p < 0,0001$ .

une mère G10 dégradait l'indice de consommation ( $+0,08 \pm 0,02$ ) par rapport aux lapereaux adoptés par une mère G00. Cela traduit une légère dégradation des aptitudes maternelles, sans que l'étude ne puisse identifier la cause (lactation, comportement, ...). Une hypothèse est que cette légère dégradation puisse s'expliquer par des corrélations défavorables : David *et al.* (2015) ont par exemple estimé que la corrélation génétique pour le poids au sevrage entre les effets directs et les effets maternels était modérément négative (-0,36). Il est donc possible que des corrélations défavorables existent entre des caractères de production et les effets maternels, cette piste restant encore à explorer pour la consommation résiduelle chez le lapin.

Morris, *et al.* (2014) n'ont pas observé d'impact de la sélection pour une consommation résiduelle plus faible sur les performances de reproduction et les aptitudes maternelles de vaches Angus, après une sélection divergente sur deux générations. Le taux de gestation, la production laitière estimée sur 24h, le poids des veaux à la naissance et celui au sevrage n'étaient pas significativement différents entre les deux lignées ( $p > 0,05$ ).

A l'inverse, chez les porcs Young *et al.* (2010) ont observé que la sélection pour la consommation résiduelle pouvait impacter les performances reproductives et maternelles. En comparant les truies issues d'une sélection sur 6 générations pour une consommation résiduelle plus faible lors de la croissance et celle d'une population témoin (sélection aléatoire), les auteurs ont observé que les truies issues de la sélection avaient un nombre de petits vivants au moment du sevrage supérieur à celle de la population contrôle ( $p = 0,03$ ) et un poids de la portée au sevrage supérieur ( $p < 0,01$ ). Globalement, les aptitudes maternelles ne semblent pas avoir été dégradées, au contraire. Ces résultats sont cohérents avec les observations de Gilbert *et al.* (2011) qui observaient des tailles de portée à la naissance et des poids de portée à la naissance supérieurs chez des truies sélectionnées pour une consommation résiduelle plus faible en croissance contrairement à celles sélectionnées pour une efficacité alimentaire plus faible en croissance.

Bilan : L'impact de la sélection pour une consommation résiduelle plus faible peut donc mener à différentes réponses pour les effets maternels en fonction des espèces. Il est difficile de faire des hypothèses, la question reste encore en suspens pour les lapins : l'effet de la lignée de la mère d'adoption n'est significatif pour aucun caractère zootechnique, mais Garreau *et al.* (2019) avaient noté une détérioration légèrement significative lorsqu'un lapereau était adopté par une mère G10.

#### II.B.1.a.ii L'impact de la sélection résiduelle sur les caractères zootechniques

Suite à la sélection sur dix générations, les lapereaux de la lignée G10 ont une consommation résiduelle significativement plus faible (moyenne de -388,28g) que celle de la lignée G00 non sélectionnée (moyenne de 126,56g) ( $p < 0,0001$ ), indépendamment de la lignée de la mère adoptive (voir figure 4, précédemment). Ce résultat était attendu en raison de la sélection effectuée pour ce critère. Cette diminution de la consommation résiduelle, s'accompagne d'une baisse de la

consommation d'aliments entre le sevrage et 63 jours (baisse moyenne de 815,58g), ainsi que d'une amélioration de l'indice de consommation (diminution moyenne de 0,35 point d'indice). Ce dernier point est encourageant car c'est un critère technique important pour les éleveurs qui souhaitent maîtriser les coûts de l'alimentation.

Cependant la sélection pour la consommation résiduelle a aussi entraîné des réponses indirectes. Les lapereaux de la lignée G10 ont un GMQ, un poids au sevrage et un poids à 63 jours plus faibles que ceux de la lignée G00, indépendamment de la lignée de la mère adoptive. En moyenne, le GMQ diminue de 2,49g/jour, le poids au sevrage de 80,39g, le poids à 63 jours de 158,02g. Ces résultats chez les lapins peuvent être surprenants : Molette *et al.* (2016) ont travaillé avec une lignée sélectionnée pour une consommation résiduelle plus faible durant neuf générations, obtenue dans des conditions similaires, et les auteurs n'avaient pas observé de différence significative pour le poids au sevrage, le poids à 63 jours ou le GMQ par rapport à la lignée G00.

Pour le poids à 63 jours et le GMQ, l'absence de différence significative après 9 générations de sélection, par rapport à des animaux non sélectionnés, pouvait s'expliquer grâce aux corrélations génétiques. Avec des lapins issus de 6 générations de sélection, Drouilhet *et al.* (2013) avaient estimé que la corrélation génétique de la consommation résiduelle avec le poids à 63 jours était très modérée et possiblement nulle ( $0,17 \pm 0,24$ ) et qu'elle semblait très faible voire nulle avec le GMQ ( $-0,09 \pm 0,03$ ). La différence significative que nous observons entre les deux lignées pour le poids à 63 jours et le GMQ est donc inattendue et surtout inédite par rapport aux résultats de Molette *et al.* (2016).

En revanche, bien que Molette *et al.* (2016) n'aient pas observé de différence significative pour le poids au sevrage après neuf générations de sélection, la corrélation génétique avec la consommation résiduelle calculée par Drouilhet *et al.* (2013) permet d'expliquer la différence que nous observons après 10 générations. Cette corrélation est positive ( $0,85 \pm 0,34$ ) et cela explique pourquoi les animaux sélectionnés pour une consommation résiduelle plus faible présentent un poids au sevrage plus faible. Les corrélations génétiques entre caractères zootechniques seront calculées dans la suite du rapport, ce qui permettra de discuter des résultats plus en profondeur.

Chez d'autres espèces, des expériences de sélection divergente pour la consommation résiduelle ont pu montrer que les animaux avec une faible consommation résiduelle ne présentaient pas nécessairement des performances de croissance plus faibles par rapport à ceux ayant une forte consommation résiduelle : chez des cochons Yorkshire, les porcelets issus d'une sélection sur 8 générations pour une consommation résiduelle plus faible, avaient un poids au sevrage significativement plus élevé que ceux sélectionnés pour une consommation plus forte ( $8,88 \pm 0,10$  kg contre  $8,35 \pm 0,10$  kg,  $p < 0,001$ ) (Gilbert *et al.*, 2019).

### II.B.1.b L'influence des lignées sur microbiote

#### II.B.1.b.i L'effet des lignées sur la composition du microbiote

La DAPC a été réalisée en retenant 100 composantes principales qui représentent 57,8% de la variabilité totale. L'objectif de cette analyse est de maximiser la variance inter-groupes afin de voir s'il est possible de les distinguer (Jombart *et al.*, 2010). En réalisant une DAPC sur les comptages des OTU raréfiés, transformés (Box-Cox), et filtrés (proportion de zéros inférieure à 90%, et abondance relative supérieure à 0,01%) on constate qu'il est possible de distinguer les différents lots (lignée de la mère adoptive x lignée du lapereau) en fonction de la composition de leur microbiote (voir [figure 5](#) ci-dessous) :

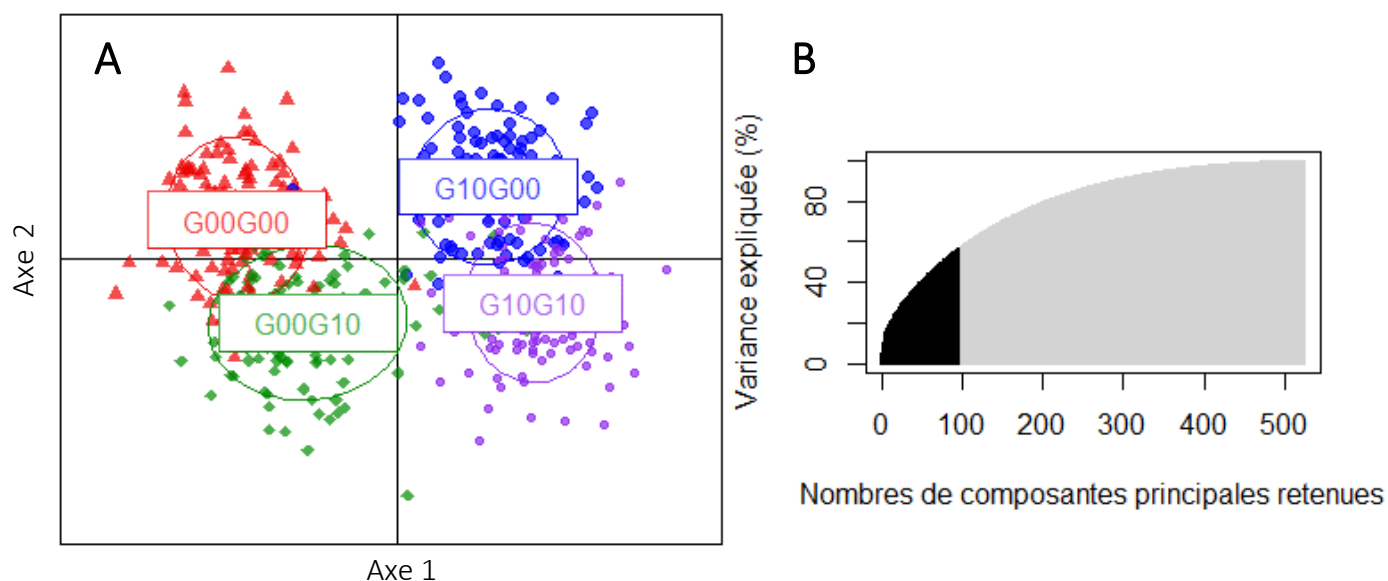


Figure 5 : A) DAPC discriminant les groupes (lignée de la mère adoptive x lignée du lapereau) selon la composition de leur microbiote ; B) Proportion de la variance expliquée selon le nombre de composantes principales retenues pour la DAPC.

A l'aide de la DAPC, il semble possible de distinguer les lignées du lapereau et celles de la mère d'adoption. La composition du microbiote serait donc influencée par des effets maternels et des effets directs. Cette hypothèse serait en accord avec une transmission plurifactorielle du microbiote, avec une influence maternelle sur sa composition possible grâce à des contacts directs et indirects entre la mère et sa progéniture, mais aussi grâce à une transmission génétique (Combes *et al.*, 2013).

Les groupes G00G00 et G00G10 sont plus éloignés des groupes G10G00 et G10G10 selon l'axe 2 et plus facilement distinguables ; alors que les groupes G00G00 et G10G00 sont légèrement moins distinguables des groupes G00G10 et G10G10 selon l'axe 1. Il semble donc que la composition du microbiote soit plus affectée par la lignée de la mère d'adoption que par la lignée du lapereau. Cela pourrait suggérer que les effets génétiques directs aient une influence plus faible que les effets maternels sur la composition des communautés microbiennes du caecum.

Cette hypothèse semble cohérente avec les résultats d'études précédentes : Abecia *et al.* (2007) avaient observé que le microbiote de lapereaux élevés ensemble avaient une composition plus proche que ce qui pouvait être observé avec des individus d'une même fratrie élevés séparément. Les mêmes observations ont été faites avec des porcelets (Thompson and Holmes, 2009).

Sur les 859 OTU utilisés pour la DAPC, quatre ont un pourcentage de contribution aux composantes principales supérieures à 5% :

- l'OTU 585989 (5,84%) : qui fait partie du phylum des *Firmicutes* (probabilité que la classification soit correcte :  $p = 0,999$ ) et possiblement du genre *Phascolarctobacterium* ( $p = 0,435$ )
- l'OTU 305608 (5,73%) : faisant partie des *Firmicutes* ( $p = 0,999$ ), et possiblement du genre *Blautia* (0,4351)
- l'OTU 449353 (5,72%) : faisant partie des *Firmicutes* ( $p = 0,809$ ), aucun genre n'a été déterminé avec une probabilité satisfaisante
- l'OTU 334383 (5,23%) : faisant partie des *Firmicutes* ( $p = 0,999$ ) et possiblement du genre *Phascolarctobacterium* (0,4787).

Ces OTU qui contribuent le plus aux axes font donc tous partie du phylum des *Firmicutes*, qui est l'un des phyla les plus abondants chez le lapin selon Velasco-Galilea *et al.* (2018a). De plus, le rapport entre *Firmicutes* et *Bacteroidetes* peut être lié à l'efficacité alimentaire, comme l'ont observé Turnbaugh *et al.* (2006) : chez des souris dont le microbiote implanté provenait de donneurs obèses, ce rapport était plus élevé par rapport à des souris avec un microbiote issu de personnes minces.

Velasco-Galilea *et al.* (2018a) relèvent aussi la présence du genre bactérien *Phascolarctobacterium* chez le lapin et ce taxon pourrait être lié aux réactions impliquant des acides gras à chaînes courtes : *Phascolarctobacterium succinatutens* utilise le succinate en tant que substrat et produit du propionate (Watanabe *et al.* 2012). Ce genre bactérien pourrait aussi être lié à des différences d'efficacité alimentaire : il était moins abondant chez des poulets avec un indice de consommation faible par rapport à un groupe présentant un indice plus élevé (Singh *et al.*, 2012).

Bilan : Les bactéries qui contribuent le plus aux composantes principales de la DAPC, semblent donc appartenir à des taxons impliqués dans la digestion et l'efficacité alimentaire. Les différences de composition du microbiote qui existent en fonction de la lignée de la mère d'adoption (effets maternels) et de la lignée du lapereau (effets directs) peuvent donc se traduire au niveau de l'efficacité alimentaire.

## II.B.1.b.ii Les indices d'alpha-diversité

Afin de calculer les indices d'alpha-diversité, les abondances raréfiées à 12 228 lectures par échantillon et non transformées ont été utilisées. De plus, les OTU n'ont pas été filtrés selon leur proportion de zéros ou leur abondance relative et les données de 525 individus étaient disponibles. La courbe de raréfaction (voir [figure 6 A](#) ci-dessous) représente le nombre d'OTU observés selon la profondeur de séquençage, cette courbe permet de vérifier si les échantillons sont arrivés à saturation : si le nombre d'OTU observés atteint un plateau, c'est que l'on a une profondeur de séquençage suffisante pour avoir un aperçu correct de la diversité du microbiote du caecum. On constate, que le nombre d'OTU observés n'a pas totalement convergé pour une profondeur de 12 228 lectures, la situation n'est donc pas idéale cependant les valeurs commencent à se stabiliser.

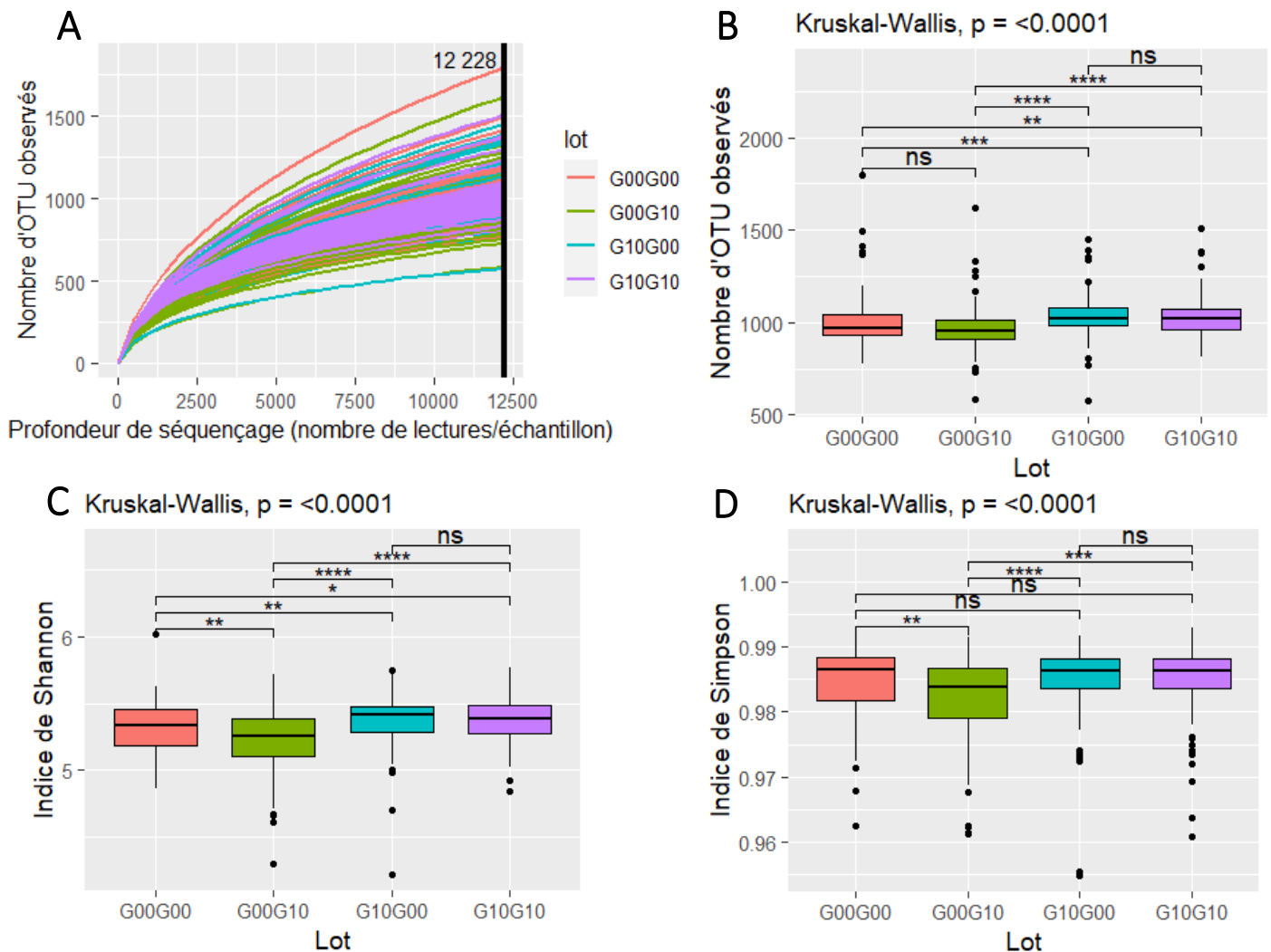


Figure 6 : A) Courbe de raréfaction : nombre d'OTU observés selon la profondeur de séquençage. B) Diagrammes en boîtes représentant la répartition du nombre d'OTU observés en fonction du lot : lignée de la mère adoptive x lignée du lapereau C) Distribution de l'indice de Shannon selon le lot. D) Distribution de l'indice de Simpson en fonction des lots. Comparaisons multiples réalisées à l'aide du test du Dunn et de la correction de Benjamini-Hochberg : ns : non significatif ; \* :  $p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,01$  ; \*\*\* :  $p < 0,001$  ; \*\*\*\* :  $p < 0,0001$ .

Le nombre d'OTU observés et les indices de Shannon ainsi que de Simpson ne reflètent pas les mêmes aspects de la biodiversité : le premier traduit la richesse absolue, tandis que les deux autres reflètent l'hétérogénéité des populations microbiennes. En effet, les deux indices, à nombre d'OTU égal, diminuent lorsque certaines OTU ont une abondance très forte par rapport aux autres.

Selon le test de Dunn, il n'existe pas de différences significatives pour le nombre d'OTU observés en fonction de la lignée du lapereau. Les seules différences significatives existent entre des individus ayant eu une mère adoptive issue d'une lignée différente, indépendamment de la lignée du lapereau. En moyenne, 985,42 OTU étaient observés pour les individus élevés par une mère G00, contre 1029,98 pour les individus élevés par une mère G10. La richesse du microbiote caecal semble donc dépendre des effets maternels, avec un microbiote plus riche lorsque les lapereaux ont été adoptés par une mère G10, issue de la lignée sélectionnée pour la consommation résiduelle sur 10 générations.

Pour l'indice de Shannon, seule la différence entre le groupe G10G00 et G10G10 n'est pas significative. Concernant l'homogénéité de la composition du microbiote, il est possible donc que des interactions entre la lignée de la mère d'adoption et la lignée du lapereau existent. Les lapereaux adoptés par une mère G00 avaient un indice de Shannon moyen de 5,27, contre 5,37 en moyenne pour ceux adoptés par une mère adoptive de la lignée sélectionnée G10. Les lapereaux de la lignée G00 avaient un indice moyen de 5,35 contre 5,30 pour les G10, issus de la lignée sélectionnée. Des effets génétiques directs et des effets maternels pourraient donc, en interaction, influencer l'hétérogénéité du microbiote. Les groupes G00G10 et G10G10, avec des lapereaux de la lignée G10, avaient la meilleure efficacité alimentaire et il semblerait qu'ils présentent une composition du microbiote plus homogène que les animaux moins efficaces, cependant seul le groupe G00G10 a un indice significativement différent de tous les autres groupes.

Pour l'indice de Simpson, les effets de la lignée de la mère adoptive et de la lignée du lapereau semblent aussi interagir. En effet trois différences significatives sont observées, pour les groupes :

- G00G00 et G00G10 : pour des lapereaux élevés par une mère G00, des lapereaux issus de la lignée G10 ont un microbiote plus homogène
- G10G00 et G00G10 : une interaction entre la lignée adoptive et la lignée du lapereau semble expliquer cette différence
- G00G10 et G10G10 : des lapereaux de la lignée G10 élevés par une mère G00 ont un microbiote plus homogène que des lapereaux de la même lignée élevés par des mères G10.

Yan *et al.* (2017), ont observé chez des poulets que les animaux avec la meilleure efficacité alimentaire avaient un microbiote plus homogène, avec un indice de Shannon significativement plus faible ( $p < 0,05$ ). Cependant, il n'existe pas de relation claire entre une meilleure efficacité alimentaire et une baisse de la diversité du microbiote : par exemple Si *et al.* (2020) ne distingue de différence significative pour l'indice de Shannon entre un groupe de porcs avec une faible consommation résiduelle par rapport à un autre ayant une consommation résiduelle plus élevée. Ils observeraient même une tendance inverse aux résultats de Yan *et al.* (2017).

**Bilan :** La diversité du microbiote caecal, en termes de richesse, n'est significativement affectée que par la lignée de la mère adoptive. A l'inverse l'homogénéité de sa composition est influencée par la lignée du lapereau, ce qui traduit de possibles effets génétiques directs, mais aussi par la lignée de la mère d'adoption, ce qui témoigne d'effets maternels, et ces deux facteurs interagissent. Il est possible que la sélection pour la consommation résiduelle réduise l'hétérogénéité de la composition du microbiote caecal chez les lapins : pour des lapereaux adoptés par une mère G00, ceux issus de la lignée sélectionnée pour la consommation résiduelle ont des indices de Shannon et de Simpson plus faibles que les animaux issus de la lignée non sélectionnée. Avec un nombre de générations de sélection supérieure, cette tendance pourrait être confirmée ou infirmée.

## II.B.2 Les estimations d'héritabilité

### II.B.2.a Les héritabilités estimées pour les caractères zootechniques

Si, par hypothèse, l'estimation de l'héritabilité correspond à la moyenne d'une variable suivant une loi normale, alors un intervalle de confiance à 95% peut être déterminé à l'aide des erreurs standards : les bornes supérieure et inférieure correspondent à la valeur estimée plus ou moins deux fois l'erreur standard. Seule l'héritabilité du poids au sevrage n'est pas significativement différente de 0 lorsque l'on vérifie ces erreurs standards. Celles-ci sont relativement importantes en raison du faible nombre d'animaux : de 573 à 574 lapereaux. Pour tous les autres caractères l'héritabilité est significativement non nulle (voir le [tableau 4](#), ci-dessous)

Tableau 4 : Estimations d'héritabilité pour les caractères zootechniques

	Caractère					
	Poids au sevrage	Poids à 63 jours	Indice de consommation	Gain moyen quotidien	Consommation	Consommation résiduelle
Héritabilité (erreur standard)	0,157 (0,085)	0,295 (0,105)	0,653 (0,112)	0,363 (0,110)	0,592 (0,113)	0,706 (0,114)

La lignée du lapin n'a pas été incluse dans les modèles lors des calculs car cet effet aurait contribué à corriger les performances pour un effet génétique. L'inclusion de cet effet aurait donc conduit à obtenir des héritabilités sous-estimées. L'exclusion de cet effet a été préférée même si cela conduit à des valeurs d'héritabilité élevées reflétant la divergence entre la lignée G00 et la lignée G10, bien que les deux lignées soient issues de la même population d'origine.

Drouilhet *et al.* (2013) ont estimé les paramètres génétiques de ces caractères avec des animaux sélectionnés pour la consommation résiduelle sur six générations, sans inclure la génération comme effet fixe dans les modèles. Les héritabilités avaient été calculées avec plus de 1 700 animaux issus de la population initiale (G0) et des 6 générations de sélection (G1 à G6). Les héritabilités semblaient globalement plus faibles mais en accord avec les résultats de la littérature. Pour l'indice de consommation, les auteurs ont estimé l'héritabilité à 0,22 ( $\pm$  0,05), contre 0,30 ( $\pm$



0,03) chez des porcs Large White (Saintilan *et al.*, 2013). Pour la consommation résiduelle, l'héritabilité estimée par Drouilhet *et al.* (2013) chez le lapin est de 0,16 ( $\pm$  0,05), contre 0,21 ( $\pm$  0,03) chez les porcs (Saintilan *et al.*, 2013).

Pour le poids au sevrage, l'héritabilité que nous obtenons peut être considérée comme faible ou presque nulle en raison de l'erreur standard, ce qui est cohérent avec l'héritabilité de 0,06 ( $\pm$  0,04) calculée par Drouilhet *et al.* (2013). De même, en raison des erreurs standards assez importantes, les héritabilités modérées que nous obtenons pour le poids à 63 jours et le GMQ restent cohérentes avec celles plus faibles calculées par Drouilhet *et al.* (2013) : 0,14 ( $\pm$  0,05) pour le poids à 63 jours et 0,19 ( $\pm$  0,05) pour le GMQ.

Cependant, les héritabilités calculées par Drouilhet *et al.* (2013) pour l'indice de consommation et la consommation résiduelle sont significativement plus faibles : 0,22 ( $\pm$  0,05) pour l'IC et 0,16 ( $\pm$  0,05) pour la consommation résiduelle. Pour la consommation résiduelle, cela peut s'expliquer par un nombre de générations de sélection pour ce caractère plus important pour le dispositif Microrabbit (dix contre six générations) et par l'inclusion de la lignée G00, non sélectionnée, qui accroît la diversité génétique de la population du dispositif. A l'inverse, Drouilhet *et al.* (2013) n'incluaient pas des animaux témoins non sélectionnés. L'indice de consommation étant très fortement corrélé à la consommation résiduelle, la sélection a aussi eu un impact indirect très important. En effet, Drouilhet *et al.* (2013) ont estimé une corrélation génétique entre ces deux caractères de 0,96 ( $\pm$  0,03). La suite du rapport permettra de vérifier si une corrélation aussi importante existe dans notre cas.

En revanche, les héritabilités que nous obtenons pour l'indice de consommation et pour la consommation résiduelle sont très élevées en raison de la présence d'animaux sélectionnés sur 10 générations pour la consommation résiduelle et de lapins non sélectionnés. Ces héritabilités reflètent mal les valeurs couramment rencontrées : Garreau *et al.* (2014) ont évalué les paramètres génétiques de deux lignées commerciales, l'AGP39 et l'AGP59. Pour l'indice de consommation, les valeurs respectives étaient de 0,33 ( $\pm$  0,06) et 0,42 ( $\pm$  0,06) ; pour la consommation résiduelle, les héritabilités estimées étaient de 0,29 ( $\pm$  0,07) et 0,40 ( $\pm$  0,07).

### *II.B.2.b La composition du microbiote est-elle héritable ?*

#### II.B.2.b.i Les héritabilités estimées pour les OTU

Les héritabilités des OTU ont été calculées avec les comptages raréfiés, transformés (Box-Cox) et centrés réduits. La majorité des héritabilités estimées sont nulles, voire très faibles : pour les 859 estimations, 330 sont égales à 0, 460 ont une valeur comprise entre 0 exclus et 0,1, 65 ont une valeur comprise entre 0,1 et 0,2. Seulement 4 estimations d'héritabilité sont supérieures à 0,2 (voir la [figure 7](#), à la page suivante).

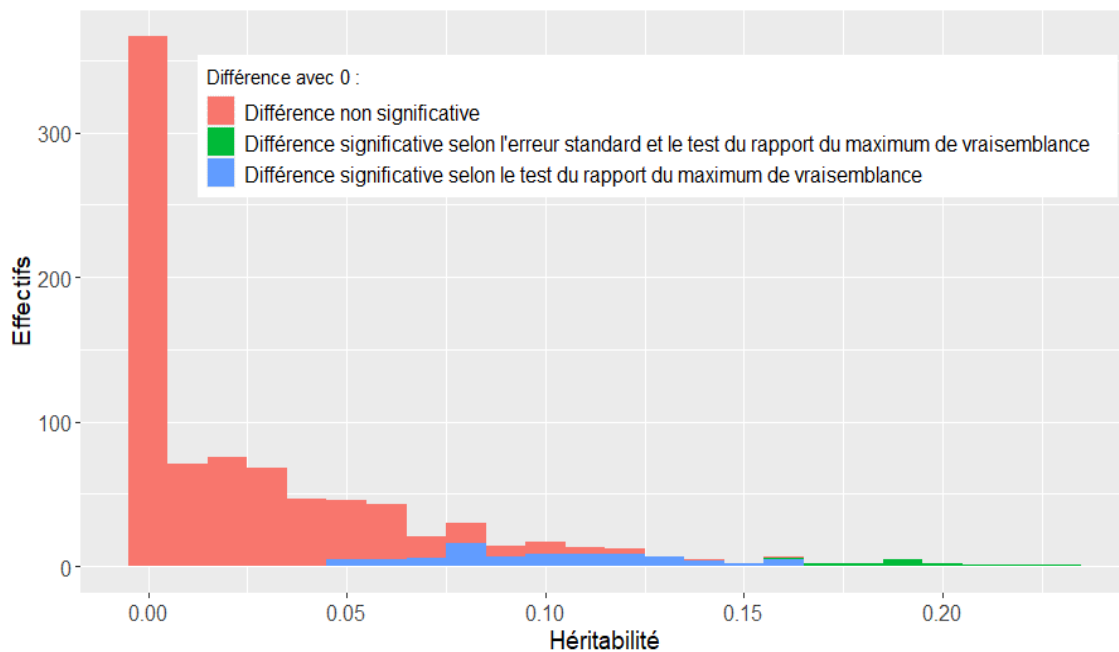


Figure 7 : Distribution des estimations d'héritabilité des 859 OTU

De plus, la précision des héritabilités est relativement faible au vu des erreurs standards : selon ces dernières, seulement 15 héritabilités sont significativement différentes de 0 contre 99 selon le test du rapport de vraisemblance.

La moyenne des 859 héritabilités est de 0,031, la médiane vaut 0,014 tandis que l'héritabilité maximale est de 0,229 ( $\pm 0,094$ ). Ces estimations sont légèrement plus faibles que pour d'autres espèces monogastriques. Chez l'Homme, Beaumont *et al.* (2016) ont estimé les héritabilités des OTU composant le microbiote fécal : celles-ci variaient de 0 à 0,42 avec une moyenne de 0,07. Chez les porcs, Bergamaschi *et al.* (2020) ont estimé les héritabilités des OTU au sevrage et 22 semaines post-sevrage. Les estimations variaient de 0,025 à 0,139 au moment du sevrage, alors que 22 semaines après le sevrage, les héritabilités étaient comprises entre 0,025 et 0,54.

Trois hypothèses peuvent donc être formulées pour mettre en perspective les héritabilités faibles que nous obtenons chez le lapin. Il est possible que le microbiote chez cette espèce soit moins héritable, c'est-à-dire que les effets environnementaux aient une incidence plus forte sur le phénotype par rapport aux effets génétiques directs. Cette différence pourrait être exacerbée par des comportements alimentaires particuliers : le lapin consomme ces caecotrophes, ce qui influence le microbiote (Li *et al.*, 2020b). De plus, la progéniture ingère des fèces maternelles ce qui affecte aussi la flore du caecum (Combes *et al.* 2014). Une seconde hypothèse qui peut être formulée, notamment lorsque l'on considère les résultats de Bergamaschi *et al.* (2020), c'est que ces héritabilités pourraient dépendre de l'âge de l'animal, notamment lorsque le microbiote n'est pas encore arrivé à maturité. Chez le lapin, la composition se stabilise vers l'âge de 70 jours (Combes *et al.*, 2020), or les échantillons du microbiote ont été prélevés à l'âge de 63 jours. Cela pourrait expliquer les valeurs d'héritabilité plus faibles. Une dernière piste d'explications est que le dispositif

Microrabbit, étudié dans ce rapport, repose sur un système d'adoptions croisées très intéressant pour essayer d'identifier au mieux les effets maternels. Ce dispositif novateur n'est pas transposable chez toutes les espèces et n'a pas été utilisé dans les études citées précédemment. Il est donc possible que la prise en compte de la lignée maternelle dans les modèles linéaires mixtes, ait permis une meilleure correction des effets environnementaux et que les héritabilités soient moins surestimées.

Bien que l'on ait des héritabilités plus faibles que ce que la littérature laissait espérer, pour plusieurs OTU elles semblent suffisantes pour permettre une éventuelle sélection. En effet, des valeurs faibles (supérieures à 0,1) et quelques modérées (supérieures à 0,2) ont été obtenues (voir [tableau 5](#), ci-dessous). Parmi les 20 OTU ayant la plus forte héritabilité, seulement six OTU ont une affiliation taxonomique fiable ( $p > 0,9$ ) pour le phylum et seulement deux pour le genre. La table des OTU ayant été réalisée conjointement avec l'IRTA (Institute of Agrifood Research and Technology), les OTU avec un suffixe NR correspondent à des microorganismes qui n'avaient pas été détectés chez les lapins espagnols, ce sont donc de nouvelles références.

Tableau 5 : Les 20 OTU ayant les plus fortes héritabilités et leur classification. \* Probabilité que l'OTU appartienne à ce taxon (calculée à l'aide de l'algorithme UTAX et de la base de référence Ribosomal Database Project). \*\* Différence avec 0 testée à l'aide du test du rapport de vraisemblance.

OTU	Phylum		Genre		Héritabilité	
	Classification	(p*)	Classification	(p*)	Héritabilité (erreur standard)	Différence avec 0 **
215918	Firmicutes	(0,690)	ClostridiumIII	(0,011)	0,188 (0,094)	$p < 0,05$
287576	Bacteroidetes	(0,999)	Butyricimonas	(0,982)	0,186 (0,075)	$p < 0,05$
297503	Actinobacteria	(0,345)	Coneibacter	(0,007)	0,156 (0,089)	$p < 0,05$
550894	Proteobacteria	(0,345)	Vampirovibrio	(0,008)	0,166 (0,076)	$p < 0,05$
581388	Proteobacteria	(0,345)	Vampirovibrio	(0,008)	0,166 (0,080)	$p < 0,05$
592649	Firmicutes	(0,827)	ClostridiumIII	(0,018)	0,198 (0,086)	$p < 0,05$
70461	Bacteroidetes	(0,999)	Butyricimonas	(0,982)	0,194 (0,078)	$p < 0,05$
NR1075	Firmicutes	(0,999)	Blautia	(0,261)	0,163 (0,088)	$p < 0,05$
NR1262	Firmicutes	(0,259)	Clostridium	(0,006)	0,193 (0,088)	$p < 0,05$
NR1605	Firmicutes	(0,345)	Kyrpidia	(0,007)	0,229 (0,094)	$p < 0,05$
NR1956	Firmicutes	(0,191)	Salinicoccus	(0,005)	0,185 (0,086)	$p < 0,05$
NR2381	Firmicutes	(0,755)	Kyrpidia	(0,011)	0,155 (0,069)	$p < 0,05$
NR3473	Firmicutes	(0,259)	Salinicoccus	(0,007)	0,193 (0,077)	$p < 0,05$
NR4868	Armatimonadetes	(0,191)	Armatimonas	(0,006)	0,222 (0,094)	$p < 0,05$
NR5974	Proteobacteria	(0,951)	Desulfomicrobium	(0,052)	0,204 (0,098)	$p < 0,05$
NR745	Firmicutes	(0,431)	Thermoanaerobacter	(0,008)	0,156 (0,079)	$p < 0,05$
NR7822	Tenericutes	(0,345)	Spiroplasma	(0,008)	0,208 (0,091)	$p < 0,05$
NR7863	Firmicutes	(0,974)	ClostridiumIVa	(0,062)	0,185 (0,089)	$p < 0,05$
NR8026	Firmicutes	(0,690)	Clostridium	(0,011)	0,156 (0,079)	$p < 0,05$
NR8104	Firmicutes	(0,993)	Ruminococcus	(0,174)	0,159 (0,084)	$p < 0,05$

Parmi les 20 OTU avec la plus forte héritabilité, les trois phyla bien identifiés ( $p > 0,9$ ) sont *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Proteobacteria*. Turnbaugh et al. (2006) avaient remarqué que chez des souris avec un microbiote provenant de personnes obèses, le ratio de l'abondance des *Firmicutes*

sur celle des *Bacteroidetes* était plus important que chez des souris avec un microbiote issu de personnes minces. Les auteurs avaient conclu que des altérations du microbiote pouvaient modifier l'efficacité de l'absorption d'énergie. Riva *et al.* (2017) affirment que des membres de ces phyla influencent la production d'acides gras volatils : plusieurs *Bacteroidetes* sont négativement corrélés à la production d'acétate, alors que plusieurs *Firmicutes* sont corrélés positivement ou négativement à la production de cet acide gras. Niu *et al.* (2015), ont observé que l'abondance de *Proteobacteria* est corrélée à la digestibilité des fibres brutes ( $p < 0,05$ ) et des fibres insolubles dans les détergents acides ( $p < 0,01$ ) chez des porcs. Cependant, des membres de ce phylum peuvent être associés à des pathologies digestives (Mukhopadhyaya *et al.*, 2012).

L'unique genre correctement identifié ( $p > 0,9$ ) parmi les 20 OTU les plus héritables est *Butyricimonas*. Sakamoto *et al.* (2014) affirment que certaines espèces faisant partie de ce genre, produisent du butyrate. C'est donc un genre qui intervient dans la production d'acides gras et Shah *et al.* (2019) émettent même l'hypothèse qu'il est bénéfique pour l'efficacité alimentaire : ces auteurs ne l'ont détecté que chez le groupe de poulets avec un faible indice de consommation. De même McCormack *et al.* (2017), ne l'ont observé que dans un groupe de cochons avec une faible consommation résiduelle. Parmi les OTU héritables, il est donc probable que certains aient une influence sur l'efficacité alimentaire de leur hôte. Il existerait donc bien une influence conjointe du microbiote et du génome de l'hôte sur l'efficacité alimentaire.

Parmi les OTU les plus héritables, quelques-uns permettaient de discriminer les différents groupes (lignée de la mère adoptive x lignée du lapereau) à l'aide la DAPC. En effet :

- L'OTU 287576 : était le 5<sup>e</sup> OTU avec la plus forte contribution (3,62%) aux composantes principales de la DAPC et a une héritabilité de 0,186 ( $\pm 0,075$ )
- L'OTU 70461 : avait la 6<sup>e</sup> plus forte contribution (3,54%) et a une héritabilité de 0,194 ( $\pm 0,078$ )
- L'OTU 295703 : avait la 18<sup>e</sup> plus forte contribution (0,71%) et a une héritabilité de 0,156 ( $\pm 0,089$ ).

Les deux premiers font partie du genre *Butyricimonas* qui, comme nous l'avons vu, peut être intéressant pour étudier l'efficacité alimentaire. Le dernier a une affiliation taxonomique bien moins fiable. Des OTU héritables, potentiellement liés à l'efficacité alimentaire contribuent donc à discriminer les lapereaux selon les lignées de la mère adoptive et du lapereau.

## II.B.2.b.ii Les héritabilités estimées pour différents taxons bactériens

Les héritabilités ont été estimées aussi pour différents groupes taxonomiques : les phyla et les genres. Pour cela tous les comptages raréfiés des OTU faisant partie du taxon (avec une probabilité supérieure à 0,90) ont été additionnés. Puis les données ont été transformées (Box-Cox) et centrées réduites. Globalement, les héritabilités des 6 phyla et des 8 genres sont faibles comme pour les OTU et entachées d'erreur standard importantes.

Seulement deux phyla ont une héritabilité non-nulle selon le test du rapport de vraisemblance : *Firmicutes* (0,083 ± 0,060) et *Proteobacteria* (0,142 ± 0,090) (voir le [tableau 6](#), ci-dessous) :

Tableau 6 : Héritabilité de différents phyla bactériens. \* Différence entre la valeur de l'héritabilité et 0 testée à l'aide du test du rapport de vraisemblance ; n.s : différence non significative.

Phyla	Héritabilité	(Erreur standard)	Différence avec 0*
Actinobacteria	0,029	(0,051)	n.s
Bacteroidetes	0,015	(0,049)	n.s
Firmicutes	0,083	(0,060)	p < 0,05
Proteobacteria	0,142	(0,090)	p < 0,05
Tenericutes	0,040	(0,051)	n.s
Verrucomicrobia	0,027	(0,044)	n.s

Velasco-Galilea *et al.* (2018b), ont estimé pour huit phyla les héritabilités et leurs estimations sont cohérentes : pour les *Firmicutes* ces auteurs estiment l'héritabilité à 0,09 (± 0,08) et pour les *Proteobacteria*, ils l'estiment à 0,11 (± 0,10). Ces deux estimations ont aussi des erreurs standards importantes, si bien qu'il n'y a pas de différences significatives avec les nôtres.

Les estimations chez le lapin portent donc à croire que les phyla sont faiblement héritables et que les effets environnementaux expliquent une large proportion de la variance phénotypique. La sélection des phyla bactériens devrait donc être envisagée avec précaution : les héritabilités semblent faibles, ce qui pourrait être vérifié à l'aide de plus grands échantillons, et ces groupes taxonomiques rassemblent de nombreux microorganismes qui peuvent avoir des rôles très divers. Cependant des membres de ces deux phyla, pourraient bien influencer l'efficacité alimentaire. Turnbaugh *et al.* (2006) avaient observé que des variations du ratio de l'abondance des *Firmicutes* sur celle des *Bacteroidetes* pouvaient être liées à l'obésité chez la souris. Quant à Niu *et al.* (2015), ils ont observé que l'abondance de *Proteobacteria* chez des porcs est significativement corrélée à la digestibilité des fibres brutes (p < 0,05) et des fibres insolubles dans les détergents acides (p < 0,01). Cependant, des membres de ce phylum peuvent être des pathogènes conduisant à des troubles digestifs (Mukhopadhyaya *et al.*, 2012).

A l'échelle des genres bactériens, les héritabilités sont aussi globalement faibles, bien qu'un genre ait une héritabilité significativement différente de 0 selon le test du rapport de vraisemblance : le taxon *Alistipes* a une héritabilité de 0,083 ( $\pm 0,061$ ) (voir le [tableau 7](#), ci-contre). Drouilhet *et al.* (2013) avaient constaté que ce genre bactérien était moins abondant chez des animaux issus de 6 générations de sélection pour une consommation plus faible, par rapport à des animaux non sélectionnés. Ces auteurs avaient aussi réalisé une DAPC et avaient noté qu'*Alistipes timonensis* faisait partie des cinq OTU discriminant au mieux les lignées sélectionnées pour le GMQ, pour la consommation résiduelle et non-sélectionnée. Cette espèce peut dégrader des carbohydrates (Lagier *et al.*, 2012). Donc il est possible que des genres bactériens héritables influencent l'efficacité alimentaire.

Tableau 7 : Héritabilité de différents genres bactériens. NE : non estimable. \* Différence entre la valeur de l'héritabilité et 0 testée à l'aide du test du rapport de vraisemblance ; n.s : différence non significative.

Genre	Héritabilité	(Erreur standard)	Différence avec 0*
Akkermansia	0,003	(0,028)	n.s
Alistipes	0,083	(0,061)	p < 0,05
Bacteroides	0,000	(NE)	n.s
Bilophila	0,063	(0,055)	n.s
Butyrivimonas	0,043	(0,045)	n.s
Odoribacter	0,027	(0,047)	n.s
Parabacteroides	0,020	(0,035)	n.s
Ruminococcus	0,000	(NE)	n.s

Bien qu'un genre ait une héritabilité non-nulle selon le test du rapport de vraisemblance, le contrôle génétique à cette échelle taxonomique chez le lapin semble faible. Chez d'autres espèces les résultats étaient plus encourageants : Meng *et al.* (2014) ont travaillé sur deux lignées de poules pondeuses sélectionnées par divergence pour le poids à 56 jours, sur plus de 50 générations. Les héritabilités des genres microbiens variaient de 0 à 0,530 chez la lignée sélectionnée pour un poids faible, contre 0 à 0,788 chez la lignée lourde.

Il est possible que les bases de données utilisées pour déterminer l'affiliation taxonomique, aient des références plus complètes pour les autres espèces hôtes. La faible précision des affiliations taxonomiques que nous avons pour les lapins de Microrabbit, nous avait conduit à ne conserver qu'une faible partie des OTU pour calculer les héritabilités par taxons (29 OTU pour les genres et 447 pour les phyla, sur 859 OTU au départ). Cela peut expliquer pourquoi nous n'avons pas obtenu de résultats intéressants pour les taxons, par rapport à d'autres espèces hôtes plus étudiées, mais cela pourrait évoluer si les bases de données s'étoffent et que les affiliations gagnent en précision. Cela souligne aussi que la précision des affiliations taxonomiques influence fortement les regroupements par taxons et donc les estimations des paramètres génétiques. Chez le lapin, des études avec un plus grand échantillon permettraient de confirmer ou non que les héritabilités des phyla et des genres soient aussi faibles et amélioreraient la précision des estimations.

### II.B.2.b.iii Les héritabilités estimées pour les indices d'alpha diversité

Pour les trois indices d'alpha-diversité étudiés, les héritabilités estimées sont très faibles (inférieures à 0,1 ; voir [tableau 8](#) à la page suivante) et semblent en deçà de celles calculées par Velasco-Galilea *et al.* (2018b) : le nombre d'OTU observés avait une héritabilité de 0,17 ( $\pm 0,13$ ), pour l'indice de Shannon cette valeur était de 0,11 ( $\pm 0,09$ ) et pour l'inverse de l'indice de Simpson elle était de 0,11 ( $\pm 0,08$ ). Cependant, leurs estimations et les nôtres ont des erreurs standards importantes et restent donc cohérentes.

Tableau 8 : Héritabilité des indices d'alpha-diversité. NE : non estimable. \* La différence entre la valeur de l'héritabilité et 0 a été testée à l'aide du test du rapport de vraisemblance ; n.s : différence non significative.

Indice	Héritabilité	(Erreur standard)	Différence avec 0*
Nombre d'OTU observés	0,026	(0,037)	n.s
Indice de Shannon	0,074	(0,056)	p < 0,05
Indice de Simpson	0,044	(0,049)	n.s

Seul l'indice de Shannon a une héritabilité significativement non-nulle selon le test du rapport de vraisemblance. La diversité du microbiote semble donc peu héritable chez le lapin, ce qui pourrait être confirmé avec des échantillons plus larges. Le lien entre diversité et efficacité alimentaire semblait contradictoire au vu des études (Yan *et al.*, 2017 ; Si *et al.*, 2020). De plus, nous n'observons pas des différences d'alpha diversité systématiquement significatives entre les groupes de lapins avec la meilleure efficacité alimentaire (G00G10 et G10G10) par rapport à ceux ayant une efficacité plus faible (voir II.B.1.b.ii). Cela traduisait aussi une faible relation entre la diversité du microbiote et l'efficacité alimentaire. Il ne semble donc pas intéressant de sélectionner pour la diversité du microbiote si l'objectif est d'améliorer l'efficacité alimentaire : le contrôle génétique de la diversité semble faible et il n'y a pas de relation nette avec l'efficacité alimentaire, ou alors il faudrait étayer ce point avec d'autres études.

## II.B.3 Les caractères zootechniques et la composition du microbiote sont-ils corrélés génétiquement ?

### II.B.3.a Les corrélations entre caractères zootechniques

L'ensemble des corrélations génétiques entre les caractères de croissance est positif et donc favorable (voir le [tableau 9](#), ci-contre). Il existe une corrélation très significative entre le poids au sevrage et celui à 63 jours ( $0,792 \pm 0,126$ ), de même entre le poids à 63 jours et le GMQ ( $0,928 \pm 0,050$ ). La corrélation génétique entre le poids au sevrage et le GMQ n'est pas significativement différente de 0 en raison de l'erreur standard très importante. Ces corrélations entre caractères de production sont cohérentes avec celles calculées par Drouilhet *et al.* (2013), qui ont aussi trouvé une corrélation non significative entre le poids au sevrage et le GMQ.

Tableau 9 : Corrélations génétiques estimées entre les caractères zootechniques. \*Erreur sd : erreur standard

Caractères	Corrélations génétiques									
	Poids au sevrage		Poids à 63 jours		Indice de consommation		Gain moyen quotidien		Consommation	
	Estimation	Erreur sd*	Estimation	Erreur sd*	Estimation	Erreur sd*	Estimation	Erreur sd*	Estimation	Erreur sd*
Poids à 63 jours	0,792	0,126								
Indice de consommation	0,531	0,186	0,348	0,187						
Gain moyen quotidien	0,498	0,257	0,928	0,050	0,160	0,196				
Consommation	0,676	0,152	0,801	0,074	0,855	0,071	0,720	0,097		
Consommation résiduelle	0,335	0,262	0,411	0,199	0,918	0,049	0,356	0,178	0,863	0,069

En revanche, les corrélations génétiques entre les caractères de croissance et ceux liés à la consommation semblent globalement positives et donc défavorables. Cependant, compte tenu des valeurs élevées des erreurs standards, les corrélations génétiques entre le poids au sevrage et la consommation résiduelle, entre le poids à 63 jours et l'IC, entre le GMQ et l'IC, entre le GMQ et la consommation résiduelle ne sont pas significativement différentes de zéro. Pour la première corrélation, Drouilhet *et al.* (2013) trouvaient une corrélation nettement significative ( $0,85 \pm 0,34$ ) et défavorable, alors que pour les autres, les auteurs trouvaient des corrélations non significatives entre le poids à 63 jours et l'IC, entre le GMQ et la consommation résiduelle mais négative entre le GMQ et IC ( $-0,38 \pm 0,18$ ). Cependant, en raison des erreurs standards, les estimations de ces auteurs et les nôtres ne sont pas significativement différentes.

La corrélation génétique significativement positive entre la consommation résiduelle et le poids à 63 jours ( $0,411 \pm 0,199$ ), peut permettre d'expliquer la baisse du poids à 63 jours chez les lapereaux de la lignée sélectionnée pour une plus faible consommation résiduelle par rapport à ceux issus de la population non sélectionnée (voir partie II.B.1.ii). Pour le poids au sevrage et le GMQ, les corrélations avec la consommation résiduelle ne sont pas significativement différentes de 0, mais une corrélation positive et donc défavorable pourrait aussi expliquer une baisse de ces performances de croissance chez les lapins G10.

Enfin la corrélation très importante entre la consommation résiduelle et l'indice de consommation ( $0,9183 \pm 0,0487$ ) confirme l'intérêt du premier caractère pour évaluer l'efficacité alimentaire et tenter de réduire les coûts alimentaires. L'avantage de la consommation résiduelle par rapport à l'IC, est qu'elle n'est pas corrélée par construction au gain de poids (Blasco *et al.*, 2018) et qu'elle représente un caractère indépendant du niveau de production. De plus, l'indice de consommation est un quotient reprenant deux informations : le gain de poids et la consommation. Il est alors plus difficile d'estimer la réponse à la sélection car la pression de sélection n'est pas homogène pour le numérateur (gain de poids) et le dénominateur (consommation) (Aggrey and Rekaya, 2013). Il est donc plus difficile d'anticiper les conséquences de la sélection ces deux caractères.



### II.B.3.b Les corrélations entre la composition du microbiote et les caractères zootechniques

#### II.B.3.b.i Les corrélations entre les caractères zootechniques et les OTU

Entre 5 et 9 OTU ont une corrélation génétique non-nulle avec un caractère zootechnique, d'après l'erreur standard associée aux estimations (voir [tableau 10](#), ci-dessous).

Tableau 10 : Nombre de corrélations génétiques non-nulles entre les caractères zootechniques et les 99 OTU avec une héritabilité significative (différente de 0 selon le test du ratio de vraisemblance). Non-nullité des corrélations vérifiée à l'aide des erreurs standards

Corrélations génétiques	Poids au sevrage	Poids à 63 jours	Indice de consommation	Gain moyen quotidien	Consommation	Consommation résiduelle
Différence non significative avec 0	94	90	91	92	91	92
Différence significative avec 0	5	9	8	7	8	6

Des corrélations génétiques entre caractères zootechniques et abondances des OTU existent. Les estimations significatives, c'est-à-dire non-nulles selon l'intervalle de confiance à 95% défini par les erreurs standards, varient de :

- 0,916 ( $\pm$  0,440) à -0,971 ( $\pm$  0,433) pour le poids au sevrage
- 0,960 ( $\pm$  0,391) à -0,999 ( $\pm$  0,355) pour le poids à 63 jours
- 0,636 ( $\pm$  0,243) à -0,951 ( $\pm$  0,373) pour l'indice de consommation
- 0,990 ( $\pm$  0,489) à -0,988 ( $\pm$  0,376) pour le GMQ
- 0,682 ( $\pm$  0,298) à -0,930 ( $\pm$  0,294) pour la consommation
- 0,500 ( $\pm$  0,250) à -0,950 ( $\pm$  0,371) pour la consommation résiduelle

Des études avec des échantillons plus larges permettraient de réduire les erreurs standards et de vérifier que des corrélations aussi élevées existent avec plus de précision. Chez le poulet, Meng *et al.* (2014) ont aussi trouvé des corrélations génétiques parfois élevées entre le poids à 56 jours et des familles bactériennes. Les corrélations variaient entre 0,513 avec *Deinococcaceae* et -0,627 avec *Enterococcaceae*. La recherche de références à l'échelle des OTU s'est révélée infructueuse. Les corrélations plus élevées que nous trouvons avec les OTU pourraient s'expliquer grâce à l'échelle plus précise lorsque l'on travaille avec ceux-ci. En effet, de nombreuses espèces sont regroupées au sein des familles bactériennes et les relations pourraient être plus frustes à cette échelle.

Pour les OTU corrélés significativement aux caractères zootechniques, on ne distingue pas un groupe qui semble uniquement corrélé aux caractères de production, ou uniquement à des caractères liés à la consommation ou à l'efficacité alimentaire. Au contraire, quatre OTU se distinguent même car ils sont significativement corrélés à au moins quatre caractères sur les six que nous avons étudié et semblent avoir une héritabilité modérée, supérieure à 0,18 :

- L'OTU NR4868 (pas d'affiliation taxonomique fiable)
- L'OTU NR3473 (pas d'affiliation taxonomique fiable)
- L'OTU 70461 (phylum : *Firmicutes*, genre : *Butyricimonas*)
- L'OTU 287576 (phylum : *Firmicutes*, genre : *Butyricimonas*) (voir le [tableau 11](#), ci-contre).

Pour la consommation résiduelle et l'indice de consommation, un OTU se démarque avec des corrélations génétiques respectives de -0,950 et -0,951 et des erreurs standards de 0,371 et 0,373. Cet OTU qui semble très intéressant pour l'efficacité alimentaire est l'OTU NR2381 dont l'héritabilité est modérée ( $0,153 \pm 0,069$ ) et il pourrait faire partie du phylum des *Firmicutes* ( $p = 0,755$ ).

Aucun des OTU mentionnés précédemment ne fait partie des OTU avec la plus forte contribution à la DAPC vue précédemment. En effet, les pourcentages de contribution aux axes sont minimes : ils sont tous inférieurs à 0,008%. Les OTU les plus corrélés génétiquement aux caractères zootechniques ne sont donc pas ceux qui permettent de discriminer au mieux les lignées de la mère d'adoption et celle du lapereau.

Comme lors de la discussion des résultats précédents, les interprétations biologiques sont limitées par le manque de fiabilité de nombreuses affiliations taxonomiques. Cependant, on remarque encore une fois que des OTU affiliés aux phyla *Bacteroidetes* et *Firmicutes*, ainsi qu'au genre *Butyricimonas* se démarquent. Turnbaugh *et al.* (2006) avaient lié des variations des abondances de ces phyla à différents phénotypes d'obésité, ce qui laissait entrevoir un éventuel lien avec l'efficacité alimentaire. Quant à lui, le genre *Butyricimonas* n'est parfois détecté que chez les groupes d'animaux ayant la meilleure efficacité alimentaire (Shah *et al.*, 2019 ; McCormack *et al.*, 2017). Cela appuie l'hypothèse que ce genre peut contribuer à une meilleure efficacité alimentaire.

Les corrélations génétiques importantes qui peuvent exister entre des OTU et des caractères comme la consommation résiduelle et l'indice de consommation, ainsi que les héritabilités modérées que nous obtenons (dont la précision pourrait être améliorée), confirment l'hypothèse que la génétique du lapin peut influencer la composition de son microbiote, ce qui peut en retour affecter l'efficacité alimentaire.

Les corrélations génétiques significatives peuvent aussi expliquer pourquoi la sélection pour la consommation résiduelle a affecté la composition du microbiote et pourquoi la DAPC met en évidence des différences entre les lignées de lapereaux. Cependant, de futures expériences pourraient être envisagées pour déterminer si les OTU héritables et corrélés génétiquement à la consommation résiduelle, contribuent réellement à améliorer l'efficacité alimentaire. En effet, il serait intéressant de vérifier si l'abondance d'un de ces OTU a une influence réelle et directe sur cette efficacité. Cela permettrait de déterminer s'il est intéressant de le prendre en compte lors de la sélection pour l'efficacité alimentaire. L'information du microbiote pourrait permettre de gagner en

Tableau 11 : Héritabilités des OTU, corrélations génétiques entre OTU et caractères zootechniques et affiliation taxonomique des 18 OTU ayant au moins une corrélation non-nulle. \*Erreur sd : Erreur standard ; \*\*p : probabilité que l'affiliation taxonomique soit correcte.

OTU	Héritabilité		Corrélations génétiques										Taxonomie				
	Héritabilité	Erreur sd*	Poids au sevrage	Erreur sd*	Poids à 63 jours	Erreur sd*	Indice de consommation	Erreur sd*	GMQ	Erreur sd*	Consommation	Erreur sd*	Consommation résiduelle	Erreur sd*	Phylum	p**	Genre
287576	<b>0,186</b>	<b>(0,075)</b>	-0,850 (0,481)	<b>0,891</b>	<b>(0,302)</b>	-0,647 (0,335)	<b>-0,836</b>	<b>(0,280)</b>	<b>-0,930</b>	<b>(0,294)</b>	<b>-0,610</b>	<b>(0,280)</b>	Bacteroidetes	(0,999)	Butyricimonas	(0,982)	
70461	<b>0,194</b>	<b>(0,078)</b>	-0,828 (0,463)	<b>-0,760</b>	<b>(0,383)</b>	<b>-0,616</b>	<b>(0,302)</b>	<b>-0,816</b>	<b>(0,326)</b>	<b>-0,681</b>	<b>(0,278)</b>	Bacteroidetes	(0,999)	Butyricimonas	(0,982)		
976470	0,107	(0,064)	<b>0,893</b>	<b>(0,358)</b>	0,506 (0,354)	0,372 (0,287)	0,155 (0,375)	0,407 (0,283)	0,106 (0,269)	Firmicutes	(0,999)	Firmicutes	(0,999)	ClostridiumVa	(0,261)		
NR104	0,114	(0,071)	<b>0,916</b>	<b>(0,440)</b>	0,883 (0,506)	0,192 (0,283)	<b>0,990</b>	<b>(0,489)</b>	<b>0,590</b>	<b>(0,282)</b>	0,177 (0,269)	Firmicutes	(0,863)	ClostridiumIII	(0,020)		
NR1047	0,150	(0,080)	<b>-0,971</b>	<b>(0,433)</b>	-0,660 (0,357)	-0,471 (0,295)	-0,162 (0,359)	-0,368 (0,282)	0,039 (0,253)	Firmicutes	(0,964)	Firmicutes	(0,964)	Sporobacter	(0,062)		
NR1956	0,185	(0,086)	-0,794 (0,435)	-0,800 (0,400)	<b>-0,608</b>	<b>(0,302)</b>	<b>-0,893</b>	<b>(0,428)</b>	<b>-0,775</b>	<b>(0,339)</b>	-0,458 (0,313)	Firmicutes	(0,191)	Salinicoccus	(0,005)		
NR2381	<b>0,155</b>	<b>(0,069)</b>	-0,707 (0,528)	-0,508 (0,470)	<b>-0,951</b>	<b>(0,373)</b>	-0,301 (0,443)	-0,823 (0,418)	<b>-0,950</b>	<b>(0,371)</b>	<b>-0,950</b>	<b>(0,371)</b>	Firmicutes	(0,755)	Kyrpidia	(0,011)	
NR2551	0,116	(0,072)	0,039 (0,531)	-0,402 (0,534)	-0,479 (0,371)	-0,432 (0,519)	-0,432 (0,519)	-0,661 (0,433)	<b>-0,661</b>	<b>(0,315)</b>	0,351 (0,274)	Firmicutes	(0,967)	ClostridiumIV	(0,052)		
NR2963	0,130	(0,074)	0,795 (0,407)	<b>0,960</b>	<b>(0,391)</b>	0,415 (0,273)	0,839 (0,461)	<b>0,682</b>	<b>(0,298)</b>	0,681 (0,367)	Firmicutes	(0,999)	Blautia	(0,261)			
NR310	0,132	(0,066)	-0,661 (0,692)	-0,546 (0,598)	<b>-0,854</b>	<b>(0,407)</b>	-0,218 (0,468)	-0,887 (0,586)	-0,681 (0,367)	Firmicutes	(0,690)	Firmicutes	(0,690)	Kyrpidia	(0,011)		
NR3115	0,105	(0,072)	0,373 (0,398)	<b>0,725</b>	<b>(0,284)</b>	0,039 (0,277)	<b>0,933</b>	<b>(0,290)</b>	0,428 (0,247)	Firmicutes	(0,974)	Firmicutes	(0,974)	ClostridiumVa	(0,081)		
NR3473	<b>0,193</b>	<b>(0,078)</b>	<b>0,860</b>	<b>(0,383)</b>	<b>-0,847</b>	<b>(0,340)</b>	-0,373 (0,344)	<b>-0,809</b>	<b>(0,258)</b>	<b>-0,571</b>	<b>(0,240)</b>	Firmicutes	(0,259)	Salinicoccus	(0,007)		
NR4868	<b>0,222</b>	<b>(0,095)</b>	-0,833 (0,443)	<b>-0,921</b>	<b>(0,410)</b>	<b>-0,735</b>	<b>(0,266)</b>	<b>-0,778</b>	<b>(0,316)</b>	-0,489 (0,273)	Armatimonadetes	(0,191)	Armatimonas	(0,006)			
NR5729	0,099	(0,068)	<b>-0,946</b>	<b>(0,312)</b>	<b>-0,722</b>	<b>(0,339)</b>	-0,451 (0,238)	-0,229 (0,401)	-0,461 (0,269)	Firmicutes	(0,999)	Firmicutes	(0,999)	Blautia	(0,130)		
NR6518	0,104	(0,070)	-0,842 (0,617)	<b>-0,835</b>	<b>(0,397)</b>	-0,410 (0,387)	<b>-0,988</b>	<b>(0,376)</b>	-0,534 (0,335)	Firmicutes	(0,974)	Firmicutes	(0,974)	ClostridiumIV	(0,071)		
NR6748	0,154	(0,100)	-0,915 (0,506)	-0,142 (0,426)	<b>-0,554</b>	<b>(0,218)</b>	0,247 (0,313)	-0,266 (0,297)	-0,301 (0,223)	Firmicutes	(0,997)	Firmicutes	(0,997)	Coproccoccus	(0,174)		
NR7448	0,132	(0,070)	-0,844 (0,436)	<b>-0,999</b>	<b>(0,355)</b>	-0,638 (0,372)	-0,461 (0,405)	<b>-0,759</b>	<b>(0,344)</b>	Proteobacteria	(0,604)	Proteobacteria	(0,604)	Fodinicurvata	(0,007)		
NR7822	<b>0,208</b>	<b>(0,091)</b>	0,661 (0,460)	0,097 (0,376)	<b>0,636</b>	<b>(0,243)</b>	0,003 (0,335)	0,358 (0,300)	<b>0,500</b>	<b>(0,250)</b>	Tenericutes	(0,345)	Spiroplasma	(0,008)			

précision : celui-ci interagit avec l'hôte et peut influencer des caractères complexes comme l'efficacité alimentaire (Shah *et al.*, 2019 ; Reyer *et al.*, 2020).

#### II.B.3.b.ii Les corrélations entre les caractères zootechniques, les taxons et les indices d'alpha-diversité

Les corrélations pour un taxon ou un indice d'alpha-diversité avec les caractères zootechniques n'ont été calculées que lorsque l'héritabilité était non-nulle (vérification à l'aide du test du rapport de vraisemblance). Elles n'ont donc été estimées que pour deux phyla, *Firmicutes* et *Proteobacteria*, un genre, *Alistipes*, et pour l'indice de Shannon.

Une seule corrélation génétique significative, c'est-à-dire différente de zéro d'après les erreurs standards, a été trouvée : la corrélation estimée entre *Alistipes* et le GMQ est de -0,906 ( $\pm 0,392$ ) (voir l'annexe 5). Certaines espèces de ce genre dégradent des carbohydrates (Lagier *et al.*, 2012) et son abondance variait entre des lapins sélectionnés pour l'efficacité alimentaire et d'autres non sélectionnés (Drouilhet *et al.*, 2013). Ces études suggèrent qu'il existe un lien entre des membres de ce genre et l'efficacité alimentaire, ce qui pourrait expliquer la corrélation significative trouvée.

La recherche de références à l'échelle des phyla et genres a été infructueuse. Le fait que nous trouvions des corrélations significatives et élevées avec un plus grand nombre de caractères zootechniques à l'échelle des OTU, peut en partie s'expliquer par la meilleure précision de celle-ci. En effet, les phyla et genres bactériens comptent de nombreuses espèces, avec des rôles différents. Les relations avec les caractères zootechniques pourraient donc être plus floues. De plus, les regroupements par taxons dépendent fortement de la précision de l'affiliation.

#### II.B.4 L'identification de QTL liés à la composition du microbiote

Des QTL associés à la composition du microbiote ont été recherchés pour les 99 OTU qui avaient une héritabilité significativement différente de zéro selon le test du rapport de vraisemblance.

L'effet de chaque SNP sur l'abondance de l'OTU a été testé à l'aide de GEMMA et du test de Wald. Le seuil de significativité pour un SNP a été déterminé à l'aide de SimpleM : un SNP est considéré comme significatif si  $-\log_{10}(p\text{-Wald}) > 5,611$ .

Au total 148 SNP avaient une probabilité dépassant ce seuil. De plus, entre un et trois QTL ont été détectés pour 17 OTU (les Manhattan plots sont disponibles en [annexe 6](#)). Cela montre qu'un contrôle génétique de l'abondance d'un OTU, par un ou plusieurs gènes, existe bien chez le lapin. La génétique de l'hôte influence donc la composition du microbiote. Au total, ce sont 21 QTL qui ont été détectés. Ceux-ci sont répartis sur différents chromosomes d'après le génome OryCun2.0 (Carneiro *et al.*, 2014) : les autosomes 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 16 et 21. De plus, on remarque qu'il est possible qu'un même QTL influence plusieurs OTU : pour les OTU 207532 et NR2381, les SNP

significatifs sont situés à environ 1 Mb l'un de l'autre sur le chromosome 8 (voir le [tableau 12](#), ci-dessous).

Tableau 12 : Nombre et position (en paire de bases sur le chromosome) des 21 QTL détectés pour 17 OTU parmi les 99 dont l'héritabilité était significativement différente de 0. Les positions ont été déterminés en fonction de la carte OryCun 2.0 (Carneiro et al., 2014). \*p Wald : probabilité obtenue avec le test de Wald. \*\*p : probabilité que l'OTU appartienne à ce taxon.

OTU	QTL				Phylum	Genre	Héritabilité
	Nombre de QTL	Chromosome(s)	Position(s)	$-\log_{10}(p \text{ Wald})^*$	Classification (p**)	Classification (p**)	Héritabilité (erreur standard)
207532	1	8	91 667 423	5,768	Tenericutes (0,191)	Spiroplasma (0,006)	0,056 (0,048)
299902	1	4	76 532 751	6,211	Firmicutes (0,999)	Marvinbryantia (0,217)	0,081 (0,053)
317315	3	2	30 025 800	5,620	Firmicutes (0,827)	Lutispora (0,018)	0,083 (0,061)
		2	165 197 238	5,735			
		3	138 072 251	6,255			
351768	2	9	72 966 632	5,980	Firmicutes (0,961)	Sporobacter (0,052)	0,079 (0,055)
		21	14 895 590	5,922			
550894	1	2	129 730 549	5,810	Proteobacteria (0,345)	Vampirovibrio (0,008)	0,166 (0,076)
585989	1	2	10 200 059	6,595	Firmicutes (0,999)	Phascolarctobacterium (0,435)	0,061 (0,051)
589277	1	16	15 001 858	6,529	Bacteroidetes (0,999)	Bacteroides (0,982)	0,125 (0,064)
4377150	1	16	605 094	5,763	Firmicutes (0,755)	Gracilibacter (0,011)	0,061 (0,049)
NR1187	1	14	155 028 527	5,95	Firmicutes (0,827)	ClostridiumIII (0,020)	0,115 (0,069)
NR2381	1	8	92 678 819	7,484	Firmicutes (0,755)	Kyrpidia (0,011)	0,155 (0,069)
NR2842	1	3	2 596 475	8,024	Firmicutes (0,999)	Eubacterium (0,620)	0,137 (0,075)
NR4488	1	7	77 366 724	5,981	Actinobacteria (0,947)	Enterorhabdus (0,020)	0,072 (0,051)
NR4892	1	6	8 063 929	6,024	Firmicutes (0,755)	Gracilibacter (0,013)	0,116 (0,069)
NR5836	1	16	41 890 069	7,39	Firmicutes (0,191)	Salsuginibacillus (0,005)	0,067 (0,050)
NR614	1	3	104 600 800	6,295	Firmicutes (0,980)	ClostridiumIV (0,071)	0,071 (0,056)
NR6518	2	7	40 525 750	5,832	Firmicutes (0,974)	ClostridiumIV (0,071)	0,104 (0,070)
		7	78 153 173	7,246			
NR8026	1	12	144 640 027	6,274	Firmicutes (0,690)	Clostridium (0,011)	0,156 (0,079)

La position des SNP significatifs permet de déterminer dans quelle région du génome, un QTL lié à l'abondance de l'OTU peut se trouver. La recherche de gènes candidats pouvant correspondre à ces QTL a été réalisée grâce à la version 101 de la base de données Ensembl (Yates *et al.*, 2020) et du génome OryCun2.0. Pour de nombreux SNP significatifs, il n'a pas été possible de trouver des gènes candidats : soit parce que le génome était peu annoté dans cette région, soit parce qu'il n'y avait pas de lien évident avec des processus biologiques qui permettraient d'expliquer des variations du microbiote.

Cependant, pour l'OTU 351768, un gène candidat peut être proposé comme QTL : le gène B4GALT6 situé sur le chromosome 9 et, selon la base de données Ensembl, entre les paires de base 72 934 028 et 73 001 479 alors que le SNP significatif est situé sur la paire de bases 72 966 632. Ce gène code pour la beta-1,4-galactosyltransferase 6, qui est impliquée dans le métabolisme des sphingolipides et plus précisément dans la conversion de  $\beta$ -D-glucopyranosylceramide en  $\beta$ -lactosylceramide (Brennan *et al.*, 2011). Or, le  $\beta$ -D-glucopyranosylceramide contribue à l'activation des cellules des lymphocytes NKT durant les infections bactériennes. Il est donc possible que le génome du lapin influence la composition du microbiote, indirectement à travers l'immunité.

Un autre gène candidat peut être proposé pour l'OTU NR4892 : le SNP significatif est situé sur le chromosome 6 au niveau de la paire de base 8 063 929, tandis que le gène ENSOCUG0000006097 est situé entre les paires 8 050 730 et 8 071 601. Ce gène n'est pas encore décrit chez le lapin, mais à l'aide de la base de données Ensembl il est possible de faire la correspondance avec le gène GP2 chez l'Homme, par synténie. Ce gène code pour la glycoprotéine 2, présente à la surface des cellules M de l'épithélium intestinal, et qui constitue un récepteur spécifique à des bactéries commensales et pathogéniques (Hase *et al.*, 2009). La protéine GP2 peut servir de récepteur transcytotique et livrer des antigènes bactériens présents dans la lumière intestinale à des cellules dendritiques (Owen *et al.*, 1974 ; Hase *et al.*, 2009 ; Kanaya *et al.*, 2012). La protéine GP2 peut donc participer à la réponse immunitaire face aux bactéries (Hase *et al.*, 2009).

Pour l'OTU NR2381, un QTL a été détecté sur le chromosome 8 : 16 SNP avait un  $-\log_{10}(p)$  dépassant le seuil de 5,611, et la valeur maximale atteinte au pic est de 7,484 (voir [figure 8](#), ci-dessous). L'existence d'un contrôle génétique de l'hôte sur l'abondance de cet OTU est donc doublement confirmée : l'existence d'un QTL est hautement probable et son héritabilité est significativement différente de zéro ( $0,1553 \pm 0,0693$ ). De plus, cet OTU avait des corrélations génétiques très intéressantes avec l'indice de consommation :  $-0,950 (\pm 0,371)$  ; et avec la consommation résiduelle :  $-0,951 (\pm 0,373)$ . Cela souligne qu'un effet conjoint du génome du lapin et du microbiote existe sur l'efficacité alimentaire.

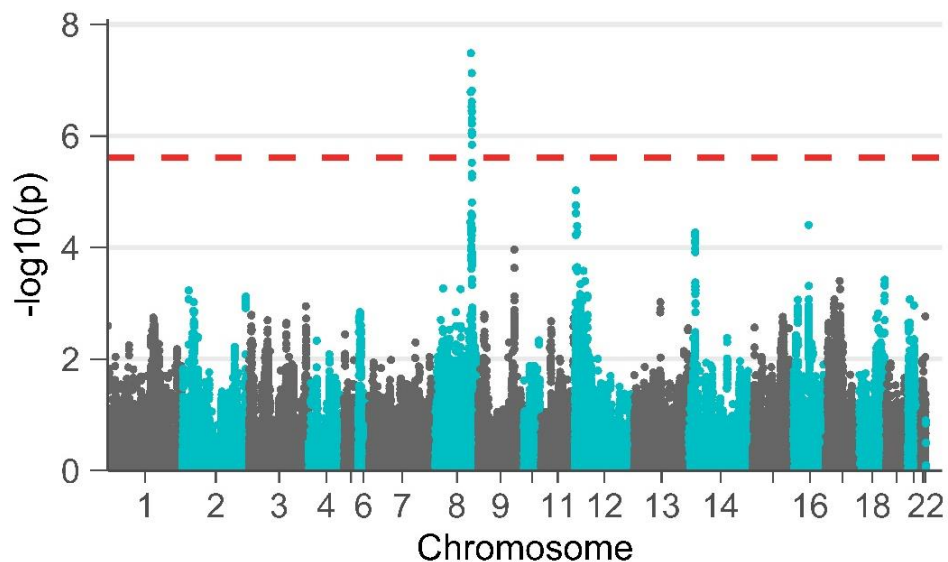


Figure 8 : Manhattan plot pour l'OTU NR2381

## Conclusion

---

Le stage consistait en l'analyse de données provenant du dispositif Microrabbit. Ce dispositif, comprenant deux lignées de lapereaux, une lignée sélectionnée sur dix générations pour l'efficacité alimentaire (G10) et une lignée non sélectionnée (G00), a permis de mettre en évidence l'impact de la sélection sur les caractères zootechniques et d'estimer les paramètres génétiques associés au microbiote. Un système d'adoptions croisées a permis de distinguer les effets génétiques directs et les effets maternels.

Pour les caractères zootechniques, la sélection sur dix générations pour la consommation résiduelle a conduit à des différences significatives entre la lignée G00 et G10, indépendamment de la lignée d'adoption qui n'avait pas un effet significatif. L'absence d'effet de la lignée d'adoption suggère que la sélection n'a pas modifié significativement les aptitudes maternelles des femelles. Cependant, Garreau *et al.* (2019) ont noté un effet légèrement significatif ( $p < 0,05$ ) pour l'IC qui était dégradé quand le lapereau était adopté par une mère G10. Un impact de la sélection pour la consommation résiduelle sur les aptitudes maternelles reste à confirmer avec des générations de sélection supplémentaires. Les lapereaux G10 issus de la lignée sélectionnée, présentaient une meilleure efficacité alimentaire avec une consommation totale d'aliments, un IC et une consommation résiduelle significativement plus faible par rapport aux individus non sélectionnés. En revanche, les performances de croissance étaient aussi significativement plus faibles chez les lapins G10 (GMQ, poids au sevrage, poids à 63 jours), ce qui n'était pas le cas après 9 générations de sélection (Molette *et al.*, 2016). Pour améliorer l'efficacité alimentaire, il est donc important d'utiliser des index incluant la consommation résiduelle mais aussi les caractères de production afin d'éviter une dégradation des performances sur le long terme. Cette dégradation des performances de croissance lors de la sélection pour la consommation résiduelle peut s'expliquer par les corrélations génétiques défavorables que nous avons trouvées.

Concernant l'étude du microbiote, les objectifs du stage étaient multiples. Le premier était de vérifier s'il existait un déterminisme génétique de l'hôte sur la composition du microbiote. Ensuite, un deuxième objectif était d'évaluer si un effet conjoint du génome de l'individu et du microbiote influence l'efficacité alimentaire. Enfin, un troisième but était de savoir si une sélection prenant en compte les informations sur le microbiote est envisageable.

Une DAPC a été effectuée pour vérifier s'il était possible de discriminer les lapins en fonction de leur lignée d'adoption, ce qui pourrait traduire des effets maternels, et en fonction de la lignée du lapereau, ce qui mettrait en évidence que la sélection génétique peut influencer la composition du microbiote. La lignée d'adoption était plus discriminante que la lignée du lapereau, ce qui démontre

que les effets maternels sont très importants. De plus, parmi les OTU contribuant le plus à discriminer les groupes, certains faisaient partie des *Bacteroidetes* ou des *Firmicutes*, deux phyla dont les variations d'abondances pourraient être liées à des efficacités alimentaires différentes (Turnbaug *et al.* 2006 ; Riva *et al.*, 2017). La DAPC suggère que le microbiote était fortement influencé par des effets environnementaux, notamment la mère, mais qu'il pouvait être modifié par la sélection et enfin que ces changements pouvaient influencer l'efficacité alimentaire. Pour vérifier qu'un déterminisme génétique de l'hôte sur la composition du microbiote existe vraiment, et qu'une sélection serait possible, les paramètres génétiques ont été estimés.

Les paramètres génétiques ont été calculés à différents niveaux : pour les OTU, les phyla, les genres et les indices d'alpha-diversité. Pour les taxons et les indices, peu d'entre eux avaient une héritabilité significativement non-nulle selon le test du rapport de vraisemblance :

- deux phyla : *Firmicutes* avec une héritabilité de 0,083 ( $\pm$  0,060) et *Proteobacteria* avec 0,142 (0,090) ;
- un seul genre : *Alistipes* avec 0,083 (0,061) ;
- un seul indice d'alpha-diversité : l'indice de Shannon avec 0,074 (0,056).

Cependant, compte tenu de l'intervalle de confiance donné par les erreurs standards estimées, seulement *Alistipes* a une corrélation génétique avec le GMQ significativement différente de zéro. Les autres corrélations avec les caractères zootechniques n'étaient pas significatives avec les taxons et l'indice de Shannon. De plus, les liens associant diversité du microbiote et efficacité alimentaire sont mal connus, nos résultats et ceux d'études précédentes sont peu concluants (voir partie II.B.i.b.ii ; Yan *et al.*, 2017 ; Si *et al.*, 2020). Les résultats de ce rapport suggèrent donc qu'il est plus intéressant d'étudier la composition du microbiote à l'échelle des OTU, chez le lapin. En effet cette échelle est plus fine et regroupe moins de microorganismes différents. De plus, le regroupement par OTU ne dépend pas de la précision des affiliations taxonomiques.

Les estimations des héritabilités démontrent qu'il existe bien un déterminisme génétique de la composition du microbiote, au moins pour une partie des OTU. En effet, compte tenu des erreurs standards, 15 héritabilités significativement non-nulles existent et selon le test du rapport de vraisemblance, 99 sont différentes de 0. L'héritabilité maximale était de 0,229 ( $\pm$  0,094). Des expériences avec de plus larges échantillons permettraient d'améliorer la précision des estimations afin de vérifier qu'il est vraiment intéressant de sélectionner certains OTU. Cependant, comme les 20 OTU les plus héritables, ont une héritabilité supérieure à 0,15, la sélection semble donc possible à l'avenir. Certains de ces OTU, font partie des phyla *Bacteroidetes*, *Firmicutes* ou *Proteobacteria*, et du genre *Butyrivibrio*. Ces taxons incluent des bactéries qui semblent contribuer à l'efficacité alimentaire (Turnbaug *et al.* 2006 ; Shah *et al.*, 2019 ; McCormack *et al.*, 2017). Ces valeurs d'héritabilité montrent bien que le génome de l'hôte influence la composition du microbiote.



De plus, 21 QTL ont été détectés pour 17 OTU parmi les 99 ayant une héritabilité significativement différente de zéro, selon le test du rapport de vraisemblance. Cela renforce la conclusion que le génome du lapin affecte son microbiote. Deux gènes candidats ont pu être proposés (B4GALT6 et ENSOCUG00000006097). Leur expression semble pouvoir moduler indirectement la composition du microbiote à travers l'immunité. L'influence du génome du lapin sur la composition du microbiote est donc complexe. Si l'immunité est impliquée, il pourrait être intéressant de voir si l'amélioration du microbiote, du point de vue de l'efficacité alimentaire, peut avoir des conséquences positives sur la santé digestive. Cela serait d'autant plus intéressant que Marlier *et al.* (2003) ont constaté que chez des lapins âgés de moins de 14 semaines, 49% de la mortalité de lapins en élevage conventionnel était liée à des troubles digestifs. Bäuerl *et al.* (2014), Djukovic *et al.* (2018) ont notamment observé des déséquilibres de la composition du microbiote chez des lapins souffrant d'entéropathie épizootique, une pathologie dont la mortalité peut être très élevée : lors des premières apparitions en élevage, le taux de mortalité pouvait atteindre jusqu'à 80% des animaux en engraissement entre 6 et de 14 semaines (Marlier, 2015). La santé digestive des animaux pourrait donc être aussi un enjeu très important à prendre en compte.

De plus, nous avons démontré que des OTU héritables peuvent aussi avoir des corrélations génétiques très fortes avec l'indice de consommation et la consommation résiduelle : l'OTU NR2381 a des corrélations avec ces caractères respectivement égales à -0,950 ( $\pm 0,371$ ) et -0,951 ( $\pm 0,373$ ). Cet OTU semble donc constituer un excellent candidat. Une fraction des OTU est donc génétiquement liée à l'efficacité alimentaire. Cela prouve qu'il y a bien un effet conjoint du génome de l'hôte et du microbiote sur l'efficacité alimentaire.

Pour les OTU ayant des héritabilités fortes et des corrélations génétiques favorables avec les caractères zootechniques, il serait pertinent de vérifier qu'ils interviennent bien dans l'efficacité alimentaire. Cela pourrait être fait à l'aide d'études comparant l'efficacité alimentaire entre des lapins présentant des différences d'abondance pour ces OTU. Ces modifications de la composition du microbiote pourraient être obtenues à l'aide d'une sélection génétique pour augmenter ou réduire l'abondance d'un ou plusieurs OTU. L'avantage de la sélection est que l'on peut facilement cibler un OTU grâce au séquençage, mais d'autres méthodes pourraient être utilisées. Combes *et al.*, (2013) ont défini une fenêtre de permissivité allant de 0 à 49 jours chez le lapin. Des alternatives à la sélection pourraient donc être tentées sur cette période pour vérifier l'influence de l'abondance d'un OTU sur l'efficacité alimentaire. Cela pourrait être tenté à l'aide de probiotiques, par exemple (Combes *et al.*, 2013). Cependant, comme les OTU sont mal identifiés taxonomiquement, il est compliqué de déterminer quel probiotique serait intéressant. De plus, un tel produit peut agir sur plusieurs OTU. L'inoculation pendant la période de permissivité pourrait être aussi envisagée : Hu *et al.* (2018) ont préparé à l'aide de fèces de porcs Jinhua, un inoculum qu'ils ont distribué oralement à des porcelets croisés Duroc x Landrace x Yorkshire. Ils ont observé des différences significatives

de composition du microbiote et de GMQ à l'âge de 27 jours entre les porcs inoculés et un groupe témoin. Il peut cependant être compliqué d'isoler l'effet d'un OTU.

Comme nous l'avons vu, certains OTU ayant une héritabilité modérée et des corrélations génétiques élevées, sont possiblement affiliés à des microorganismes contribuant à la digestion et à l'efficacité alimentaire. Il pourrait donc être intéressant de prendre en compte le microbiote lors de la sélection pour améliorer la précision. Plusieurs expériences mettent en avant qu'il est possible d'utiliser la composition du microbiote comme prédicteur de l'efficacité alimentaire chez le cochon (McCormack *et al.*, 2019), chez le poulet (Díaz-Sánchez *et al.*, 2019) ou encore chez la vache (Delgado *et al.*, 2019). Ces études confirment que l'information apportée par le microbiote est utile pour prédire l'efficacité alimentaire.

Delgado *et al.* (2019) ont réussi à prédire avec succès l'efficacité alimentaire en utilisant des abondances d'OTU dans le rumen, tandis que Díaz-Sánchez *et al.* (2019) ont utilisé avec succès le microbiote fécal comme biomarqueur pour prédire l'efficacité alimentaire. Plusieurs compartiments du tube digestif peuvent donc être utilisés, avec des méthodes de prélèvement invasives ou non. Pour le dispositif Microrabbit, le prélèvement a été réalisé dans le caecum au moment de l'abattage. Cette méthode invasive, peut ne pas être adaptée si l'on souhaite sélectionner des reproducteurs. Le caecum a été choisi car il est le compartiment où la digestion biologique est la plus importante chez le lapin. Si l'on souhaite des prélèvements non invasifs, des études pourraient être réalisées pour estimer les paramètres génétiques associés à la composition du microbiote fécal. En effet, la composition du microbiote varie selon les compartiments du tube digestif chez le lapin selon Velasco-Galilea *et al.* (2018a). Cependant, ces auteurs ont aussi conclu que la diversité et la composition du microbiote observées dans les fèces étaient proches de celle du caecum. On pourrait donc s'attendre à ce que les héritabilités pour les abondances des OTU aient des valeurs proches de celles que l'on a obtenues lors de l'étude du microbiote caecal.

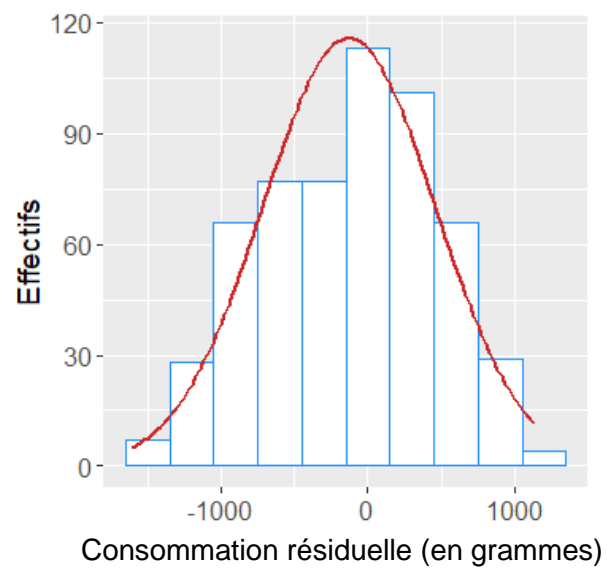
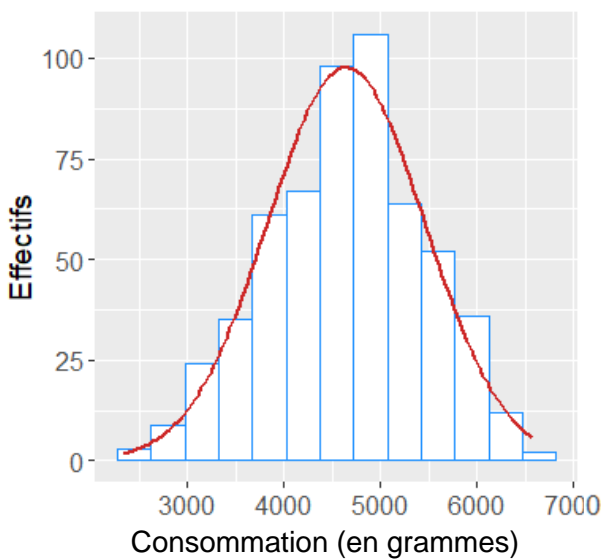
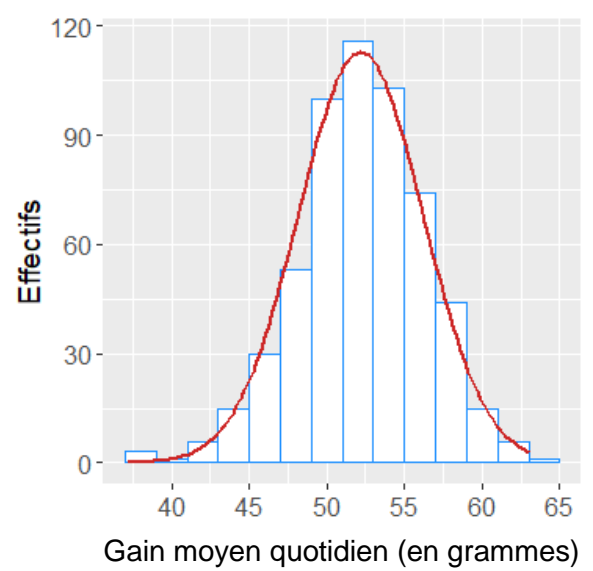
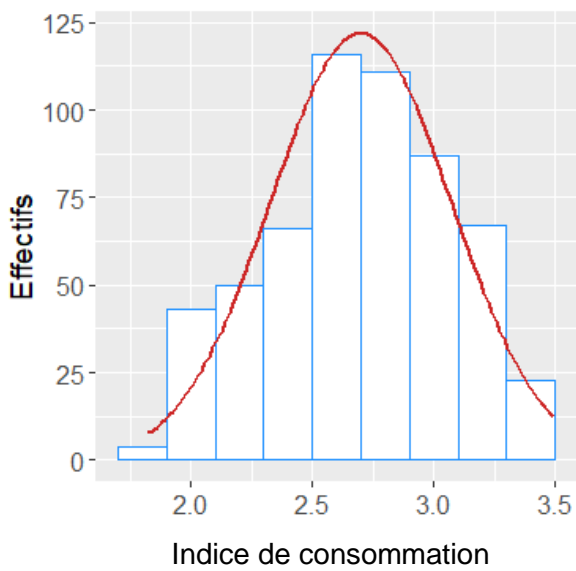
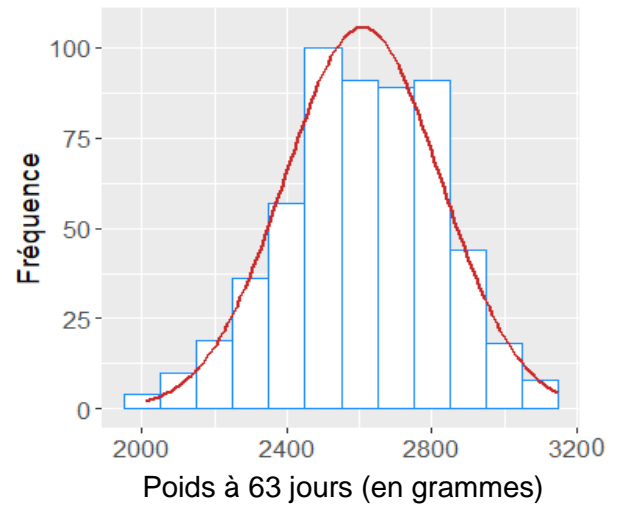
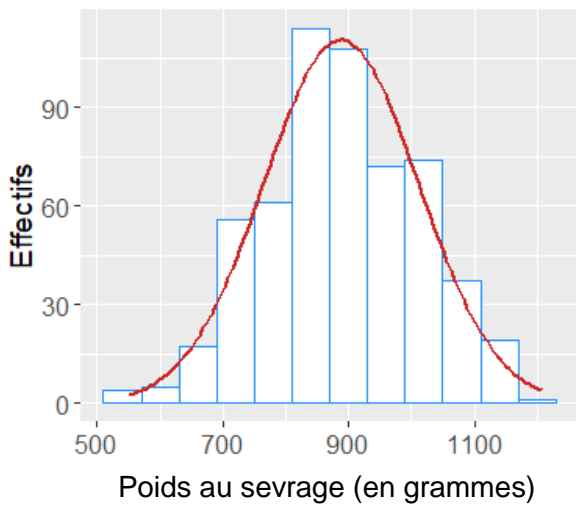
Un moyen de combiner les informations apportées par le microbiote et par la génétique, est d'utiliser la microbiabilité. Ce terme a été défini par Difford *et al.* (2016) comme la proportion de la variance phénotypique totale expliquée par la variance du microbiote. C'est l'équivalent de l'héritabilité utilisée en génétique quantitative. Un phénotype P serait alors décomposé comme suit :

$$P = G + M + E$$

Avec G les effets génétiques, avec les effets M du microbiote ainsi qu'avec des effets E de l'environnement. Les modèles utilisés pour décomposer la variance inclurait donc aussi des effets dus au microbiote.

# Annexe 1 : Distribution des observations pour les performances zootechniques

---



## Annexe 2 : Affiliation taxonomique et héritabilité des 99 OTU ayant une héritabilité non-nulle selon le test du rapport de vraisemblance

\* Significativité de la différence avec zéro, selon les erreurs standards. (n.s : non significative)

OTU	Phylum		Genre		Héritabilité		
	Classification	Probabilité	Classification	Probabilité	Héritabilité (erreur standard)		Différence avec 0 *
70461	Bacteroidetes	0,999	Butyricimonas	0,982	0,194	0,078	p < 0,05
203865	Bacteroidetes	0,935	Barnesiella	0,018	0,105	0,059	n.s
207532	Tenericutes	0,191	Spiroplasma	0,006	0,056	0,048	n.s
209947	Firmicutes	0,690	Gracilibacter	0,016	0,136	0,076	n.s
215918	Firmicutes	0,690	ClostridiumIII	0,011	0,188	0,094	p < 0,05
268410	Firmicutes	0,517	Alkaliphilus	0,011	0,116	0,074	n.s
269386	Proteobacteria	0,259	Vampirovibrio	0,007	0,129	0,078	n.s
277202	Firmicutes	0,791	Lutispora	0,018	0,080	0,065	n.s
287576	Bacteroidetes	0,999	Butyricimonas	0,982	0,186	0,075	p < 0,05
294747	Firmicutes	0,957	Lutispora	0,062	0,054	0,047	n.s
297503	Actinobacteria	0,345	Conexibacter	0,007	0,156	0,089	n.s
299902	Firmicutes	0,999	Marvinbryantia	0,217	0,081	0,053	n.s
304037	Firmicutes	0,431	Kyrpidia	0,009	0,055	0,047	n.s
305608	Firmicutes	0,999	Phascolarctobacterium	0,435	0,054	0,048	n.s
317315	Firmicutes	0,827	Lutispora	0,018	0,083	0,061	n.s
342182	Firmicutes	0,984	Blautia	0,071	0,074	0,054	n.s
345556	Firmicutes	0,954	ClostridiumIV	0,033	0,106	0,067	n.s
346918	Firmicutes	0,951	Eubacterium	0,023	0,067	0,056	n.s
351768	Firmicutes	0,961	Sporobacter	0,052	0,079	0,055	n.s
449353	Firmicutes	0,809	Pelotomaculum	0,016	0,091	0,067	n.s
535375	Bacteroidetes	0,999	Bacteroides	0,984	0,096	0,073	n.s
542830	Proteobacteria	0,259	Vampirovibrio	0,007	0,113	0,068	n.s
550894	Proteobacteria	0,345	Vampirovibrio	0,008	0,166	0,076	p < 0,05
556126	Bacteroidetes	0,999	Bacteroides	0,978	0,089	0,062	n.s
561607	Firmicutes	0,970	ClostridiumIV	0,071	0,084	0,060	n.s
576853	Firmicutes	0,881	ClostridiumIII	0,052	0,059	0,049	n.s
581388	Proteobacteria	0,345	Vampirovibrio	0,008	0,166	0,080	p < 0,05
585989	Firmicutes	0,999	Phascolarctobacterium	0,435	0,061	0,051	n.s
589277	Bacteroidetes	0,999	Bacteroides	0,982	0,125	0,064	n.s
589410	Proteobacteria	0,431	Vampirovibrio	0,009	0,083	0,060	n.s
592649	Firmicutes	0,791	ClostridiumIII	0,018	0,198	0,086	p < 0,05
647215	Firmicutes	0,997	Intestinimonas	0,174	0,102	0,067	n.s
976470	Firmicutes	0,999	ClostridiumXIVa	0,261	0,107	0,064	n.s
1110037	Firmicutes	0,999	Ruminococcus	0,524	0,084	0,063	n.s
4377150	Firmicutes	0,755	Gracilibacter	0,011	0,061	0,049	n.s
NR101	Firmicutes	0,970	Blautia	0,052	0,059	0,050	n.s
NR103	Firmicutes	0,345	Acidaminobacter	0,008	0,109	0,069	n.s
NR1030	Firmicutes	0,131	Paraliobacillus	0,004	0,093	0,068	n.s
NR104	Firmicutes	0,863	ClostridiumIII	0,020	0,114	0,071	n.s
NR1047	Firmicutes	0,964	Sporobacter	0,062	0,150	0,080	n.s
NR1075	Firmicutes	0,999	Blautia	0,261	0,163	0,088	n.s
NR1133	Bacteroidetes	0,970	Barnesiella	0,042	0,097	0,066	n.s
NR1187	Firmicutes	0,827	ClostridiumIII	0,020	0,115	0,069	n.s
NR1262	Firmicutes	0,259	Clostridium	0,006	0,193	0,088	p < 0,05
NR1267	Firmicutes	0,151	Salinicoccus	0,004	0,091	0,068	n.s
NR1481	Firmicutes	0,967	Sporobacter	0,071	0,115	0,067	n.s
NR1605	Firmicutes	0,345	Kyrpidia	0,007	0,229	0,094	p < 0,05
NR1750	Firmicutes	0,191	Salinicoccus	0,006	0,134	0,079	n.s
NR1956	Firmicutes	0,191	Salinicoccus	0,005	0,185	0,086	p < 0,05

OTU	Phylum		Genre		Héritabilité		
	Classification	Probabilité	Classification	Probabilité	Héritabilité (erreur standard)		Différence avec 0 *
NR2078	Firmicutes	0,999	ClostridiumIV	0,524	0,082	0,058	n.s
NR2135	Firmicutes	0,259	Bacillus	0,006	0,087	0,066	n.s
NR2350	Firmicutes	0,863	ClostridiumIII	0,023	0,094	0,069	n.s
NR2381	Firmicutes	0,755	Kyrpidia	0,011	0,155	0,069	p < 0,05
NR2479	Firmicutes	0,845	Lutispora	0,018	0,075	0,058	n.s
NR2551	Firmicutes	0,967	ClostridiumIV	0,052	0,116	0,072	n.s
NR2774	Firmicutes	0,171	Laceyella	0,004	0,085	0,063	n.s
NR2818	Firmicutes	0,999	Oscillibacter	0,524	0,111	0,067	n.s
NR2842	Firmicutes	0,999	Eubacterium	0,620	0,137	0,075	n.s
NR2963	Firmicutes	0,999	Blautia	0,261	0,130	0,074	n.s
NR309	Firmicutes	0,131	Kyrpidia	0,004	0,097	0,064	n.s
NR310	Firmicutes	0,690	Kyrpidia	0,011	0,132	0,066	n.s
NR3115	Firmicutes	0,974	ClostridiumXIVa	0,081	0,105	0,072	n.s
NR3225	Firmicutes	0,171	Thermoactinomyces	0,004	0,079	0,058	n.s
NR3472	Proteobacteria	0,111	Acidithiobacillus	0,004	0,047	0,043	n.s
NR3473	Firmicutes	0,259	Salinicoccus	0,007	0,193	0,078	p < 0,05
NR3795	Firmicutes	0,999	Blautia	0,174	0,079	0,058	n.s
NR4148	Spirochaetes	0,809	Spirochaeta	0,013	0,139	0,085	n.s
NR4149	Firmicutes	0,171	Kyrpidia	0,005	0,116	0,064	n.s
NR4405	Firmicutes	0,964	Papillibacter	0,062	0,132	0,077	n.s
NR4488	Actinobacteria	0,947	Enterorhabdus	0,020	0,072	0,051	n.s
NR4868	Armatimonadetes	0,191	Armatimonas	0,006	0,222	0,095	p < 0,05
NR4892	Firmicutes	0,755	Gracilibacter	0,013	0,116	0,069	n.s
NR5062	Firmicutes	0,999	ClostridiumXIVa	0,392	0,117	0,073	n.s
NR5242	Firmicutes	0,791	Gracilibacter	0,023	0,077	0,057	n.s
NR530	Firmicutes	0,604	Clostridium	0,009	0,085	0,062	n.s
NR5314	Firmicutes	0,690	Lutispora	0,009	0,113	0,073	n.s
NR5729	Firmicutes	0,999	Blautia	0,130	0,099	0,068	n.s
NR5836	Firmicutes	0,191	Salsuginibacillus	0,005	0,067	0,050	n.s
NR5974	Proteobacteria	0,951	Desulfomicrobium	0,052	0,204	0,098	p < 0,05
NR614	Firmicutes	0,980	ClostridiumIV	0,071	0,071	0,056	n.s
NR6150	Actinobacteria	0,977	Enterorhabdus	0,071	0,082	0,063	n.s
NR6287	Firmicutes	0,863	Gracilibacter	0,020	0,111	0,060	n.s
NR6336	Armatimonadetes	0,171	Armatimonas	0,005	0,084	0,057	n.s
NR6372	Firmicutes	0,984	Blautia	0,071	0,046	0,040	n.s
NR6480	Firmicutes	0,773	Lutispora	0,020	0,132	0,080	n.s
NR6518	Firmicutes	0,974	ClostridiumIV	0,071	0,104	0,070	n.s
NR6623	Firmicutes	0,517	Lutispora	0,007	0,083	0,061	n.s
NR6646	Firmicutes	0,791	Intestinimonas	0,013	0,139	0,082	n.s
NR6748	Firmicutes	0,997	Coprococcus	0,174	0,154	0,100	n.s
NR6834	Firmicutes	0,974	ClostridiumXIVa	0,062	0,120	0,072	n.s
NR6868	Firmicutes	0,827	Allobaculum	0,016	0,101	0,068	n.s
NR7	Firmicutes	0,171	Caloramator	0,004	0,078	0,060	n.s
NR7448	Proteobacteria	0,604	Fodinicurvata	0,007	0,132	0,070	n.s
NR745	Firmicutes	0,431	Thermoanaerobacter	0,008	0,156	0,079	n.s
NR7782	Firmicutes	0,999	ClostridiumXIVa	0,348	0,102	0,076	n.s
NR7822	Tenericutes	0,345	Spiroplasma	0,008	0,208	0,091	p < 0,05
NR7863	Firmicutes	0,974	ClostridiumXIVa	0,062	0,185	0,089	p < 0,05
NR8026	Firmicutes	0,690	Clostridium	0,011	0,156	0,079	n.s
NR8104	Firmicutes	0,993	Ruminococcus	0,174	0,159	0,084	n.s

Annexe 3 : Corrélations génétiques entre les caractères zootechniques et les 99 OTU à l'héritabilité non-nulle selon le test du rapport de vraisemblance

OTU	Corrélations génétiques											
	Poids au sevrage	Erreur standard	Poids à 63 jours	Erreur standard	Indice de consommation	Erreur standard	GMQ	Erreur standard	Consommation	Erreur standard	Consommation résiduelle	Erreur standard
70461	-0,828	0,463	-0,760	0,383	-0,616	0,302	-0,816	0,303	-0,812	0,326	-0,681	0,278
203865	0,297	0,470	-0,058	0,402	0,541	0,300	0,000	0,394	0,142	0,318	0,352	0,317
207532	-0,136	0,762	-0,011	0,659	-0,659	0,816	0,132	0,504	-0,387	0,447	-0,579	0,493
209947	0,369	0,373	0,248	0,349	-0,060	0,259	0,003	0,358	0,031	0,267	-0,255	0,241
215918	0,003	0,401	0,004	0,342	-0,030	0,240	-0,239	0,308	-0,102	0,251	-0,053	0,234
268410	0,406	0,454	0,448	0,395	0,295	0,293	0,025	0,399	0,344	0,323	0,143	0,298
269386	0,033	0,455	0,495	0,391	-0,054	0,267	0,003	0,412	0,411	0,274	0,327	0,251
277202	0,959	0,506	0,850	0,525	0,267	0,328	0,830	0,556	0,264	0,396	0,220	0,276
287576	-0,850	0,481	-0,891	0,302	-0,647	0,335	-0,836	0,280	-0,930	0,294	-0,610	0,280
294747	0,474	0,690	0,149	0,601	-0,596	0,597	-0,379	0,724	-0,580	0,608	-0,785	0,724
297503	0,285	0,406	-0,140	0,362	0,452	0,252	-0,404	0,339	0,156	0,273	0,341	0,242
299902	0,573	0,766	0,598	0,811	0,670	0,598	0,309	0,632	0,555	0,603	0,502	0,518
304037	0,531	0,751	0,002	0,482	0,366	0,387	0,408	0,832	0,633	0,887	0,003	0,325
305608	0,594	0,521	0,365	0,649	0,189	0,491	0,447	0,683	0,374	0,637	-0,019	0,460
317315	-0,529	0,792	-0,527	0,649	-0,604	0,576	-0,635	0,650	-0,753	0,645	-0,636	0,536
342182	0,403	0,517	0,004	0,444	-0,110	0,274	-0,001	0,439	-0,727	0,849	-0,536	0,290
345556	-0,241	0,475	-0,408	0,384	-0,295	0,277	-0,479	0,357	-0,467	0,276	-0,449	0,271
346918	0,447	0,740	0,674	0,578	0,520	0,532	0,599	0,555	0,695	0,512	0,474	0,412
351768	-0,573	0,725	-0,754	0,569	-0,389	0,516	-0,843	0,581	-0,646	0,518	-0,388	0,425
449353	0,194	0,638	-0,598	0,434	-0,240	0,279	-0,805	0,457	-0,971	0,696	-0,570	0,294
535375	0,261	0,531	-0,046	0,586	-0,215	0,335	-0,453	0,619	-0,392	0,511	-0,452	0,369
542830	0,433	0,393	0,197	0,382	0,335	0,267	0,208	0,357	0,100	0,292	-0,003	0,268
550894	0,362	0,391	0,168	0,333	0,087	0,263	0,092	0,316	0,157	0,262	0,365	0,219
556126	-0,198	0,745	-0,005	0,643	0,571	0,616	-0,089	0,562	0,395	0,600	0,640	0,656
561607	-0,280	0,694	-0,013	0,527	-0,720	0,802	0,076	0,524	-0,435	0,521	-0,708	0,588
576853	-0,028	0,637	0,446	0,630	0,229	0,390	0,802	0,697	0,504	0,502	0,418	0,466
581388	-0,163	0,422	0,002	0,380	0,031	0,283	0,015	0,370	0,021	0,288	0,375	0,249
585989	0,237	0,650	0,488	0,662	0,222	0,474	0,599	0,795	0,521	0,681	0,297	0,564
589277	-0,397	0,665	-0,454	0,669	0,490	0,384	-0,479	0,583	-0,777	0,618	0,238	0,331
589410	0,391	0,522	0,229	0,451	0,406	0,305	0,143	0,452	0,397	0,314	0,378	0,299
592649	0,041	0,394	0,087	0,342	0,268	0,247	0,082	0,324	0,228	0,252	0,273	0,235
647215	0,481	0,457	0,659	0,370	0,364	0,441	0,713	0,430	0,470	0,311	0,167	0,306
976470	0,893	0,358	0,506	0,354	0,372	0,287	0,155	0,375	0,407	0,283	0,106	0,269
1110037	-0,299	0,722	-0,731	0,883	-0,408	0,541	-0,735	0,794	-0,827	0,930	-0,662	0,629
4377150	-0,729	0,660	-0,799	0,578	-0,584	0,508	-0,821	0,792	-0,591	0,434	-0,323	0,352
NR101	-0,658	0,644	-0,675	0,591	-0,764	0,908	-0,801	0,658	-0,657	0,438	-0,438	0,351
NR103	0,007	0,443	-0,114	0,386	-0,099	0,275	-0,197	0,366	-0,149	0,284	-0,119	0,264
NR1030	-0,090	0,046	-0,668	0,768	-0,607	0,362	0,100	0,480	-0,582	0,576	-0,236	0,338
NR104	0,916	0,440	0,883	0,506	0,192	0,283	0,990	0,489	0,590	0,282	0,177	0,269
NR1047	-0,971	0,433	-0,660	0,357	-0,471	0,295	-0,162	0,359	-0,368	0,282	0,039	0,253
NR1075	0,191	0,387	-0,123	0,372	-0,086	0,254	-0,320	0,367	-0,160	0,276	-0,237	0,250
NR1133	0,357	0,655	0,406	0,524	-0,323	0,346	0,149	0,458	-0,149	0,320	-0,424	0,333
NR1187	0,132	0,442	0,193	0,365	0,101	0,257	-0,028	0,266	0,072	0,275	-0,063	0,263
NR1262	-0,023	0,406	-0,213	0,342	-0,280	0,240	-0,385	0,296	-0,341	0,248	-0,316	0,235
NR1267	0,737	0,723	0,759	0,637	0,599	0,557	0,674	0,697	0,580	0,445	0,297	0,371
NR1481	0,964	0,679	0,847	0,441	0,099	0,315	0,005	0,382	0,624	0,375	0,311	0,310
NR1605	-0,494	0,394	-0,519	0,398	-0,223	0,239	-0,053	0,333	-0,533	0,292	-0,135	0,243
NR1750	-0,941	0,729	-0,976	0,782	-0,742	0,430	-0,646	0,571	-0,638	0,537	-0,530	0,392
NR1956	-0,794	0,435	-0,800	0,400	-0,608	0,302	-0,893	0,428	-0,775	0,339	-0,458	0,313

OTU	Corrélations génétiques											
	Poids au sevrage	Erreur standard	Poids à 63 jours	Erreur standard	Indice de consommation	Erreur standard	GMO	Erreur standard	Consommation	Erreur standard	Consommation résiduelle	Erreur standard
NR2078	-0,013	0,524	-0,155	0,461	-0,151	0,331	0,043	0,439	-0,306	0,350	-0,352	0,330
NR2135	-0,899	0,947	-0,726	0,756	-0,735	0,939	-0,803	0,836	-0,520	0,594	0,019	0,376
NR2350	-0,688	0,554	-0,915	0,730	-0,359	0,243	0,000	0,410	-0,597	0,500	0,001	0,258
NR2381	-0,707	0,528	-0,508	0,470	-0,951	0,373	-0,301	0,443	-0,823	0,418	-0,950	0,371
NR2479	0,781	0,482	0,963	0,631	0,569	0,425	0,934	0,717	0,560	0,321	0,121	0,283
NR2551	0,039	0,531	-0,402	0,540	-0,479	0,371	-0,432	0,519	-0,661	0,433	-0,661	0,315
NR2774	-0,742	0,712	-0,742	0,623	-0,775	0,718	-0,946	0,895	-0,342	0,515	-0,206	0,342
NR2818	-0,276	0,447	-0,551	0,350	-0,266	0,276	-0,753	0,393	-0,487	0,274	-0,289	0,274
NR2842	0,618	0,412	0,412	0,369	0,059	0,239	-0,196	0,349	0,063	0,277	-0,316	0,238
NR2963	0,795	0,407	0,960	0,391	0,415	0,273	0,839	0,461	0,682	0,298	0,351	0,274
NR309	-0,815	0,751	-0,936	0,686	-0,780	0,564	-0,690	0,530	-0,528	0,439	-0,363	0,342
NR310	-0,661	0,692	-0,546	0,598	-0,854	0,407	-0,218	0,468	-0,887	0,586	-0,681	0,367
NR3115	0,373	0,398	0,725	0,284	0,039	0,277	0,933	0,290	0,428	0,247	0,117	0,252
NR3225	-0,559	0,780	-0,621	0,812	-0,619	0,498	-0,359	0,679	-0,712	0,704	-0,529	0,493
NR3472	0,715	0,884	0,744	0,939	0,709	0,890	0,519	0,906	0,769	0,964	0,501	0,587
NR3473	-0,860	0,383	-0,847	0,340	-0,824	0,201	-0,373	0,344	-0,809	0,258	-0,571	0,240
NR3795	0,671	0,758	0,353	0,691	0,610	0,483	0,049	0,535	0,660	0,771	0,273	0,384
NR4148	-0,071	0,450	-0,291	0,454	-0,249	0,261	-0,931	0,802	-0,352	0,316	-0,350	0,255
NR4149	-0,573	0,816	-0,808	0,786	-0,648	0,486	-0,001	0,424	-0,776	0,506	0,000	0,322
NR4405	0,421	0,411	0,391	0,381	0,136	0,260	0,243	0,381	0,183	0,282	0,056	0,259
NR4488	-0,638	0,651	-0,849	0,652	-0,602	0,448	-0,451	0,553	-0,642	0,511	-0,494	0,434
NR4868	-0,833	0,443	-0,921	0,410	-0,735	0,266	-0,778	0,382	-0,778	0,316	-0,489	0,273
NR4892	-0,673	0,356	-0,316	0,350	-0,105	0,239	0,026	0,356	-0,009	0,275	0,365	0,216
NR5062	0,001	0,457	-0,020	0,381	0,002	0,274	0,218	0,361	-0,131	0,274	0,199	0,261
NR5242	-0,950	0,601	-0,881	0,546	-0,084	0,308	-0,444	0,450	-0,416	0,363	-0,044	0,300
NR530	-0,130	0,539	-0,506	0,422	-0,130	0,331	-0,569	0,418	-0,394	0,345	-0,199	0,329
NR5314	-0,405	0,450	0,001	0,406	-0,087	0,257	0,183	0,366	-0,020	0,291	0,226	0,257
NR5729	-0,946	0,312	-0,722	0,339	-0,451	0,238	-0,229	0,401	-0,461	0,269	0,002	0,254
NR5836	0,717	0,868	0,395	1,004	0,564	0,525	0,619	1,083	0,519	0,783	0,408	0,430
NR5974	0,394	0,355	0,522	0,304	-0,025	0,235	0,291	0,323	0,126	0,246	-0,222	0,222
NR614	0,043	0,628	-0,025	0,534	0,578	0,513	-0,083	0,511	0,444	0,516	0,638	0,576
NR6150	0,005	0,542	0,324	0,493	-0,097	0,285	0,643	0,434	0,244	0,380	0,294	0,329
NR6287	0,664	0,626	0,812	0,651	0,774	0,508	0,756	0,503	0,692	0,564	0,662	0,366
NR6336	0,729	0,605	0,840	0,668	0,507	0,459	0,889	0,653	0,583	0,563	0,333	0,335
NR6372	0,104	0,707	-0,241	0,732	-0,348	0,518	0,000	0,527	-0,316	0,563	0,000	0,464
NR6480	0,725	0,692	0,598	0,536	0,856	0,652	0,513	0,618	0,789	0,468	0,680	0,453
NR6518	-0,842	0,617	-0,835	0,397	-0,410	0,387	-0,988	0,376	-0,534	0,335	-0,117	0,277
NR6623	-0,994	0,618	-0,952	0,497	-0,571	0,474	-0,777	0,501	-0,722	0,392	-0,315	0,318
NR6646	-0,230	0,430	-0,130	0,380	0,168	0,258	-0,011	0,357	0,096	0,276	0,251	0,250
NR6748	-0,915	0,506	-0,142	0,426	-0,554	0,218	0,247	0,313	-0,266	0,297	-0,301	0,223
NR6834	-0,117	0,469	-0,016	0,410	-0,101	0,297	-0,003	0,391	-0,142	0,320	-0,148	0,296
NR6868	-0,995	1,000	-0,831	0,774	-0,380	0,377	-0,875	0,833	-0,672	0,557	-0,368	0,380
NR7	0,003	0,574	0,001	0,491	0,413	0,363	-0,192	0,410	0,456	0,491	0,202	0,319
NR7448	-0,844	0,436	-0,999	0,355	-0,638	0,372	-0,461	0,405	-0,759	0,344	-0,264	0,323
NR745	0,089	0,394	0,163	0,345	-0,091	0,243	0,057	0,327	0,024	0,259	-0,112	0,240
NR7782	-0,211	0,504	0,290	0,518	0,074	0,277	0,963	0,781	0,419	0,366	0,502	0,271
NR7822	0,661	0,460	0,097	0,376	0,636	0,243	0,003	0,335	0,358	0,300	0,500	0,250
NR7863	0,000	0,398	-0,038	0,343	0,293	0,233	-0,001	0,336	0,176	0,249	0,264	0,224
NR8026	0,382	0,373	0,356	0,353	0,060	0,246	0,089	0,345	0,136	0,266	-0,071	0,242
NR8104	-0,293	0,424	0,003	0,344	-0,294	0,228	0,000	0,361	0,077	0,262	-0,200	0,243

Annexe 3 : Corrélations génétiques entre les caractères zootechniques et les taxons bactériens à l'héritabilité non-nulle selon le test du rapport de vraisemblance

Variable	Corrélations génétiques											
	Poids au sevrage	Erreur standard	Poids à 63 jours	Erreur standard	Indice de consommation	Erreur standard	GMQ	Erreur standard	Consommation	Erreur standard	Consommation résiduelle	Erreur standard
Genre : Alistipes	-0,293	0,530	-0,736	0,416	-0,297	0,343	<b>-0,906</b>	<b>0,392</b>	-0,579	0,316	-0,283	0,291
Phyla : Firmicutes	0,222	0,756	0,327	0,862	0,631	0,583	0,655	0,784	0,491	0,748	0,406	0,491
Phyla : Proteobacteria	0,717	0,379	0,673	0,379	0,247	0,259	0,389	0,387	0,448	0,292	0,103	0,262

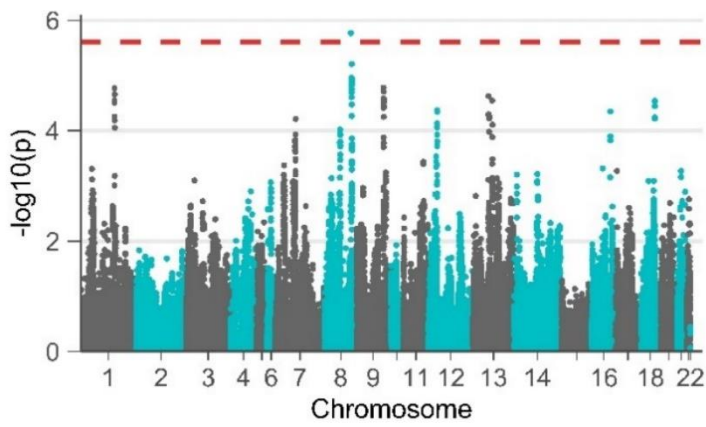
Annexe 4 : Corrélations génétiques entre les caractères zootechniques et l'indice de Shannon à l'héritabilité non-nulle selon le test du rapport de vraisemblance

Variable	Corrélations génétiques											
	Poids au sevrage	Erreur standard	Poids à 63 jours	Erreur standard	Indice de consommation	Erreur standard	GMQ	Erreur standard	Consommation	Erreur standard	Consommation résiduelle	Erreur standard
a-diversité: Indice de Shannon	0,952	0,651	0,700	0,514	0,338	0,383	0,937	0,747	0,464	0,373	0,230	0,369

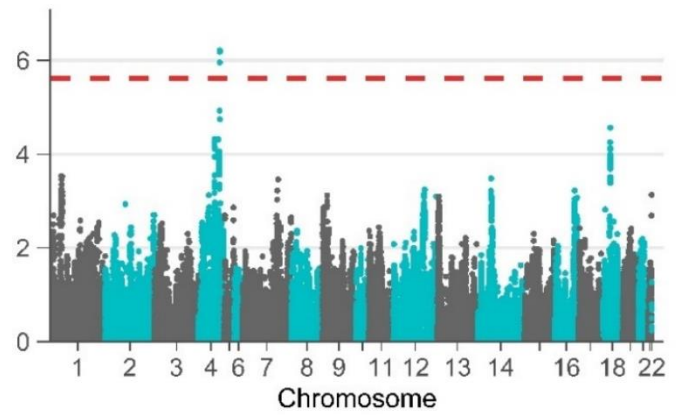


## Annexe 5 : Graphiques Manhattan plots pour les OTU ayant au moins un QTL détecté

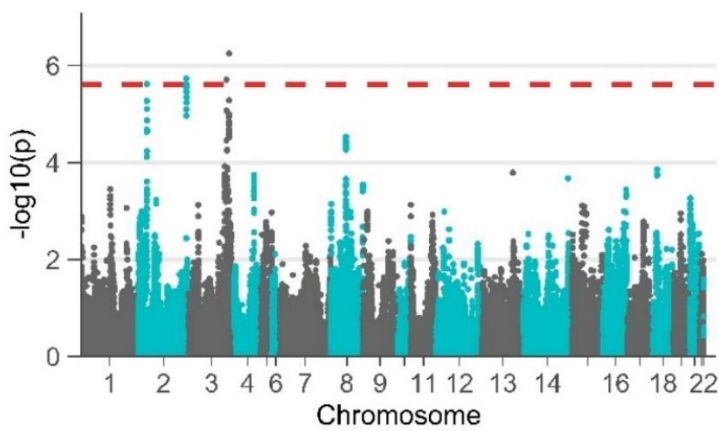
---



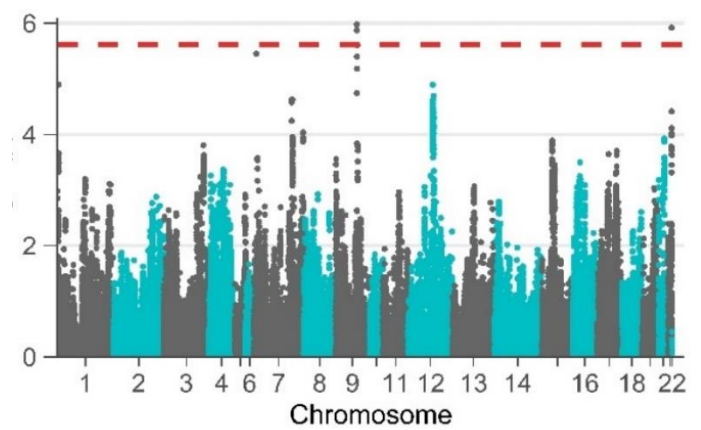
OTU 207532



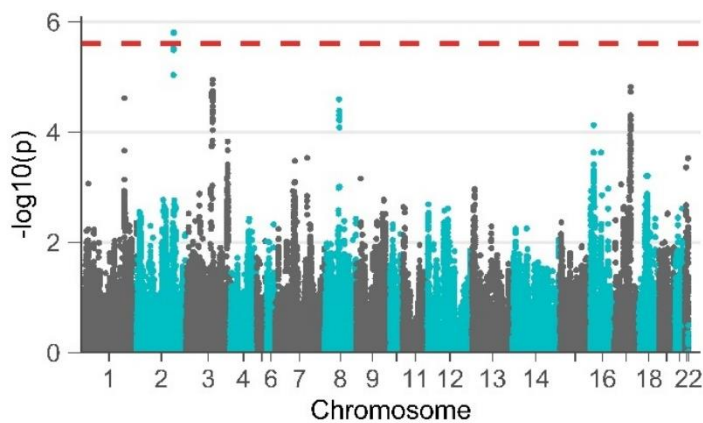
OTU 299902



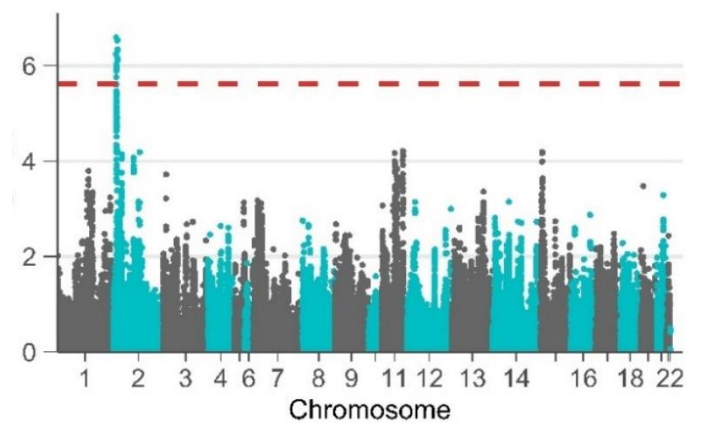
OTU 317315



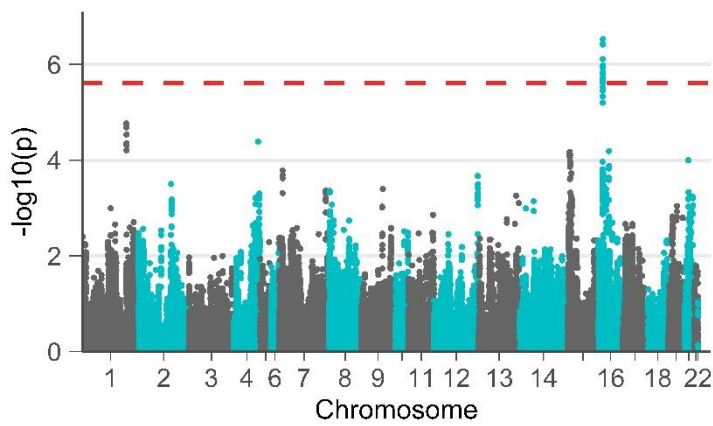
OTU 351768



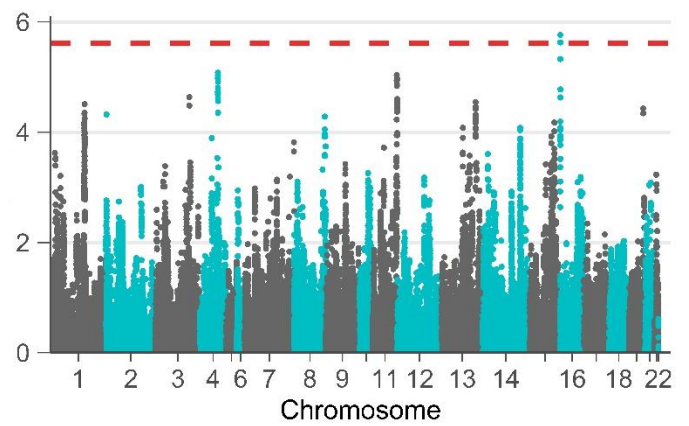
OTU 550894



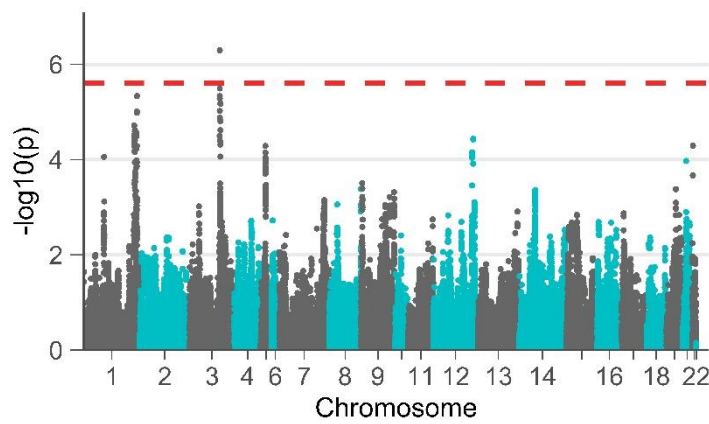
OTU 585989



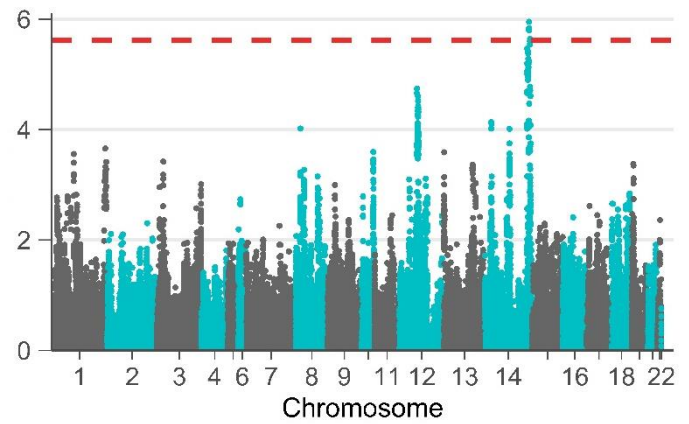
OTU 589277



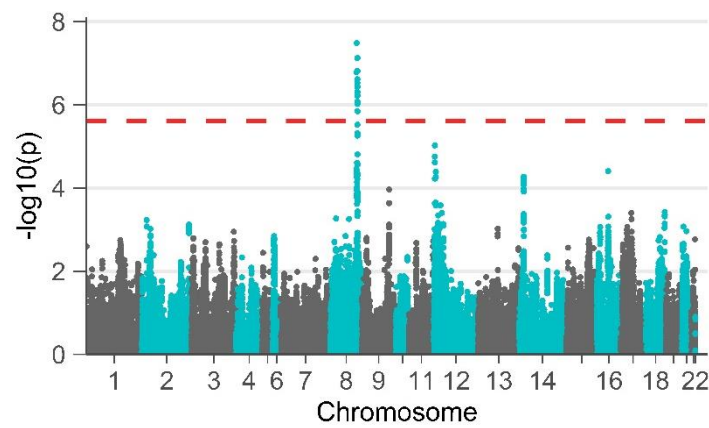
OTU 4377150



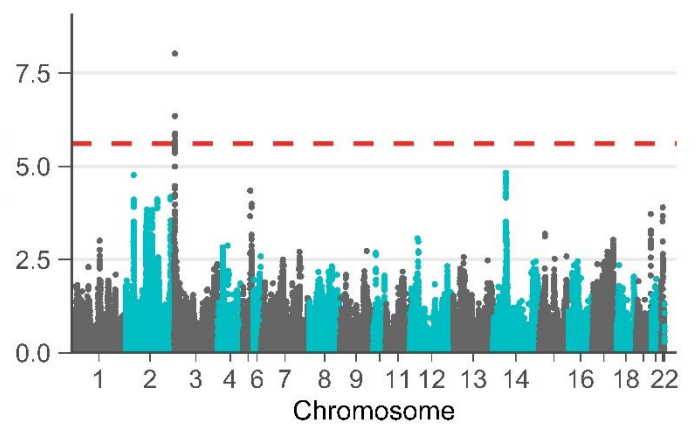
OTU NR614



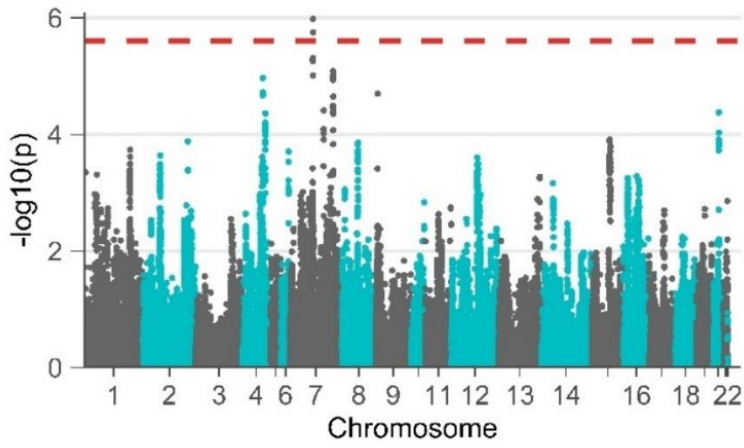
OTU NR1187



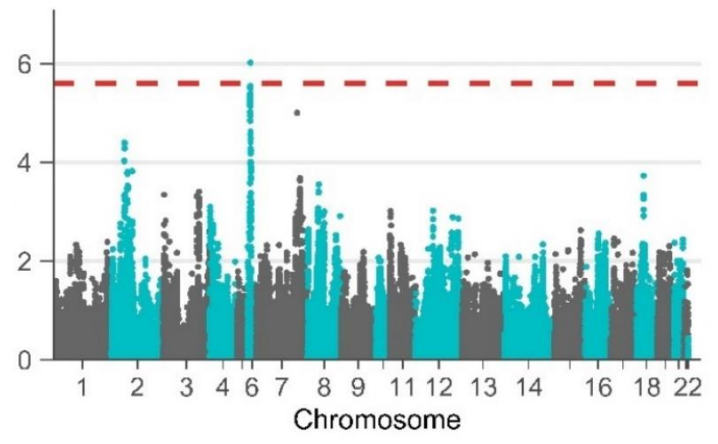
OTU NR2381



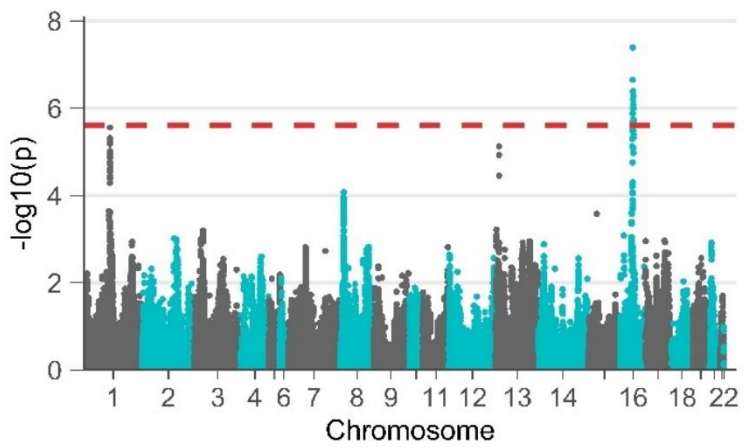
OTU NR2842



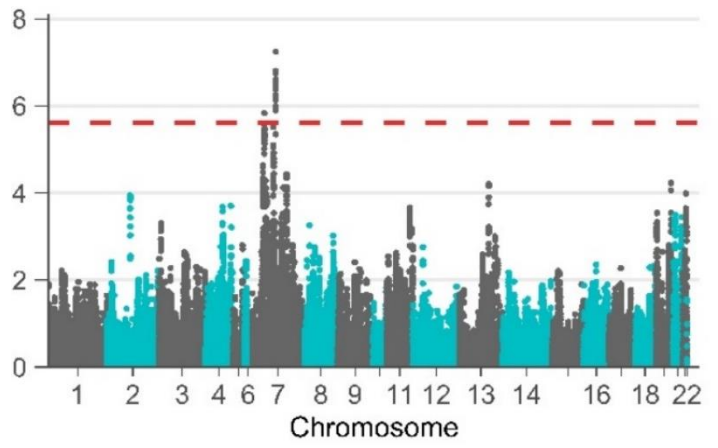
OTU NR4488



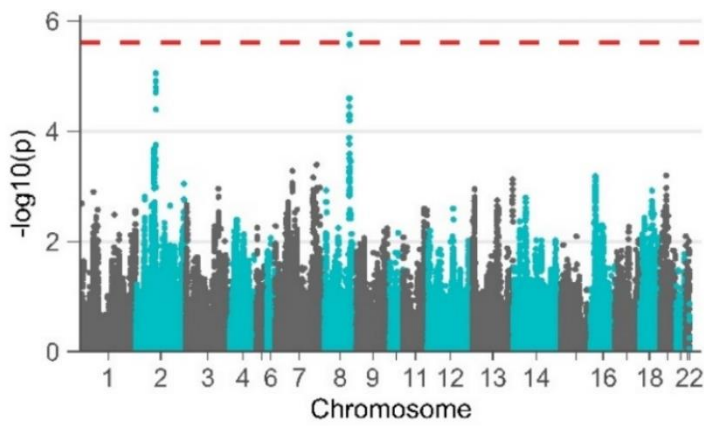
OTU NR4892



OTU NR5836



OTU NR6518



OTU NR6868

## Références

---

- Abecia, L., Fondevila, M., Balcells, J., McEwan, N. R. (2007). The effect of lactating rabbit does on the development of the caecal microbial community in the pups they nurture. *Journal of Applied Microbiology*, 103(3), 557-564.
- Adjiri, D., Bouillier, Oudot, M., Lebas, F., Candau, M. (1992) Simulation in vitro des fermentations caecales du lapin en fermenteur à flux semi-continu. 1. Rôle du prétraitement du substrat alimentaire. *Reproduction Nutrition Development* 32, 351–360.
- Aggrey, S., Rekaya, R. (2013). Dissection of Koch's residual feed intake: Implications for selection. *Poultry science*. 92, 2600-5, 10.3382/ps.2013-03302.
- Backhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L.V., Koh, G.Y., Nagy, A., Semenkovich, C.F., Gordon, J.I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 101, 15718–15723.
- Baselga, M., Blasco, A. (1989). *Mejora genética del conejo de producción de carne*. Madrid, Mundi Prensa, Número SF 454.2. B37 1989, 110 p.
- Bäuerl, C., Collado, M. C., Zúñiga, M., Blas, E., Martínez, G. P. (2014). Changes in cecal microbiota and mucosal gene expression revealed new aspects of epizootic rabbit enteropathy. *PLOS One* 9: e105707.
- Beaumont, M., Goodrich, J. K., Jackson, M. A., Yet, I., Davenport, E. R., Vieira-Silva, S., Debelius, J., Pallister, T., Mangino, M., Raes, J., Knight, R., Clark, A. G., Ley, R. E., Spector, T. D., Bell, J. T. (2016). Heritable components of the human fecal microbiome are associated with visceral fat. *Genome biology*, 17(1), 189.
- Belzer, C., de Vos, W.M. (2012). Microbes inside—from diversity to function: the case of *Akkermansia*. *ISME Journal*. 6, 1449–1458.
- Benjamini, Y., Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B57*, 289–300.
- Bennegadi, N., Fonty, G., Millet, L., Gidenne, T., Licois, D. (2003). Effects of age and dietary fibre level on caecal microbial communities of conventional and specific pathogen-free rabbits. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 5, 23-32.
- Bennegadi, N., Gidenne, T., Licois, L. (2001). Impact of fibre deficiency and sanitary status on non-specific enteropathy of the growing rabbit. *Animal Research*, 50, 401-413.
- Bergamaschi, M., Maltecca, C., Schillebeeckx, C., McNulty, N.P., Schwab, C., Shull, C., Fix, J., Tiezzi, F. (2020). Heritability and genome-wide association of swine gut microbiome features with growth and fatness parameters. *Science Reports* 10, 10134.

- Blasco, A., Nagy, I., Hernández, P. (2018). Genetics of growth, carcass and meat quality in rabbits. *Meat Science*, 145, 178-185.
- Blasco, A., Piles, M., Varona, L. (2003). A Bayesian analysis of the effect of selection for growth rate on growth curves in rabbits. *Genetics Selection Evolution*, 35(1), 21-41.
- Bokulich, N. A., Subramanian, S., Faith, J. J., Gevers, D., Gordon, J. I., Knight, R., Mills, D. A., Caporaso, J. G. (2013). Quality-filtering vastly improves diversity estimates from Illumina amplicon sequencing. *Nature methods*, 10(1), 57–59.
- Bolyen, E., Rideout, J. R., Dillon, M. R., Bokulich, N. A., Abnet, C. C., Al-Ghalith, G. A., Alexander, H., Alm, E. J., Arumugam, M., Asnicar, F., Bai, Y., Bisanz, J. E., Bittinger, K., Brejnrod, A., Brislawn, C. J., Brown, C. T., Callahan, B. J., Caraballo-Rodríguez, A. M., Chase, J., Cope, E. [...] K., Caporaso, J. G. (2019). Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nature biotechnology*, 37(8), 852–857.
- Bonnie, L., Maidak, Gary, J., Olsen, Larsen, N., Overbeek, R., McCaughey, M.J., Woese, C.R. (1996). The Ribosomal Database Project (RDP), *Nucleic Acids Research*, Volume 24, Issue 1, 1, Pages 82–85.
- Borton, M. A., Sabag-Daigle, A., Wu, J., Solden, L. M., O'Banion, B. S., Daly, R. A., Wolfe, R. A., Gonzalez, J. F., Wysocki, V. H., Ahmer, B., Wrighton, K. C. (2017). Chemical and pathogen-induced inflammation disrupt the murine intestinal microbiome. *Microbiome*, 5(1), 47.
- Box, G.E.P., Cox, D.R. (1964). An Analysis of Transformations (with Discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* 26(2), 211—252.
- Brennan, P. J., Tatituri, R. V., Brigl, M., Kim, E. Y., Tuli, A., Sanderson, J. P., Gadola, S. D., Hsu, F. F., Besra, G. S., Brenner, M. B. (2011). Invariant natural killer T cells recognize lipid self antigen induced by microbial danger signals. *Nature immunology*, 12(12), 1202–1211.
- Brody, S., Lardy, H. A. (1946). Bioenergetics and growth. *The Journal of Physical Chemistry*, 50(2), 168-169.
- Callahan, B.J., McMurdie, P.J., Rosen, M.J., Han, A.W., Johnson, A.J.A., Holmes, S.P. (2016). DADA2: high-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nature Methods*, 13(7), 581.
- Cantier, J., Vezin, It A., Duloir, P., Rouvier, R., (1974). Allométrie de croissance chez le lapin. IV. - Principaux muscles de la carcasse. *Annales de Biologie Animale Biochimie Biophysique*, 14, 271-292.
- Carabaño, R., Badiola, I., Licois, D., Gidenne, T. (2006). The digestive ecosystem and its control through nutritional feeding strategies. In: *Recent Advances in Rabbit Sciences*, Maertens, L., & Coudert, P., 211-227.

- Carabaño, R., Garcia, A.I., Blas, E., Falcao, L., Gidenne, T., Pinheiro, V. (2000). Collaborative studies on caecotrophy in adult rabbits: effect of feed intake and methodology. Proceedings of the 7th world rabbit congress 4-7 july. Valencia Spain Volume C, 153-159.
- Carneiro, M., Rubin, C.J., Di Palma, F., Albert, F.W., Alföldi, J., Barrio, A.M., Pielberg, G., Rafati, N., Sayyab, S., Turner-Maier, J., Younis, S., Afonso, S., Aken, B., Alves, J.M., Barrell, D., Bolet, G., Boucher, S., Burbano, H.A., Campos, R., Chang, J.L., Duranthon, V., Fontanesi, L., Garreau, H., Heiman, D., Johnson, J., Mage, R.G., Peng, Z., Queney, G., Rogel Gaillard, C., Ruffier, M., Searle, S., Villafuerte, R., Xiong, A., Young, S., Forsberg-Nilsson, K., Good, J.M., Lander, E.S., Ferrand, N., Lindblad-Toh, K., Andersson, L. (2014). Rabbit genome analysis reveals a polygenic basis for phenotypic change during domestication. *Science*, 345, 1074-1079.
- Chao, A., Chiu, C.-H., Jost, L. (2010). Phylogenetic diversity measures based on Hill numbers. *Philosophical Transactions of the Royal Society B, Biological Sciences* 365(1558), 3599–3609.
- Chapuis, H., (1997). Application des nouvelles méthodes d'évaluation génétique à la conduite d'un schéma de sélection de la dinde industrielle. Ecole Nationale Supérieure Agronomique de Rennes.
- Colwell, R.K., Coddington, J.A. (1994). Estimating terrestrial biodiversity through extrapolation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B, Biological Sciences* 345(1311), 101–118.
- Combes, S., Fortun-Lamothe, L., Cauquil, L., Gidenne, T. (2013). Engineering the rabbit digestive ecosystem to improve digestive health and efficacy. *Animal* 7, 429-1439.
- 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*, Volume 92, Issue 2, 652– 665.
- 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, 680–689.
- Commission Européenne (Page consultée le 31/03/2020). Food Security, Sustainable Agriculture and Forestry, Marine, Maritime and Inland Water Research and the Bioeconomy. Site de la bibliothèque de la commission Européenne, [en ligne]. Adresse URL : <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-section/food-security-sustainable-agriculture-and-forestry-marine-maritime-and-inland-water#Article>.
- Dai, Z. L., Wu, G., Zhu, W. Y. (2011). Amino acid metabolism in intestinal bacteria: links between gut ecology and host health. *Frontiers in BioScience*, 16, 1768–1786.
- Dalle Zotte, A. (2002). Perception of rabbit meat quality and major factors influencing the rabbit: Carcass and meat quality. *Livestock Production Science*, 75, 11–32.

- David, I., Bouvier, F., Banville, M., Canario, L., Flatres-Grall, L., Balmisse, E., Garreau, H. (2015). The direct-maternal genetic correlation has little impact on genetic evaluations. *Journal of Animal Science*, 93(12), 5639-5647.
- David, I., Canario, L., Demars, J., Combes, S. (2017). Comprendre pour contrôler les facteurs génétiques et non Génétiques de la transmission des caractères maternels. 17èmes journées de la recherche cunicole, 21 et 22 novembre 2017, Le Mans, France.
- Delgado, B., Bach, A., Guasch, I., González, C., Elcoso, G., Pryce, J.E., Gonzalez-Recio, O. (2019). Whole rumen metagenome sequencing allows classifying and predicting feed efficiency and intake levels in cattle. *Science Reports* 9, 11.
- Derrien, M., Vaughan, E. E., Plugge, C. M., de Vos, W. M. (2004). *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 54, 1469–1476.
- Díaz-Sánchez S, Perrotta AR, Rockafellow I, Alm EJ, Okimoto R, Hawken R, Hanning, I. (2019) Using fecal microbiota as biomarkers for predictions of performance in the selective breeding process of pedigree broiler breeders. *PLOS ONE* 14(5):e0216080.
- Difford, G. F., Lassen, J., Løvendahl, P. (2016). Genes and microbes, the next step in 576 dairy cattle breeding. In: *The 67th Annual Meeting of the European Federation of 577 Animal Science*, 285.
- Dinno, A. (2015). Nonparametric Pairwise Multiple Comparisons in Independent Groups using Dunn's Test. *The Stata Journal: Promoting Communications on Statistics and Stata*, 15(1), 292–300.
- Djukovic, A., Garcia-Garcera, M., Martínez-Paredes, E., Isaac, S., Artacho, A., Martinez, J., Ubeda, C. (2018). Gut colonization by a novel *Clostridium* species is associated with the onset of epizootic rabbit enteropathy. *Veterinary Research* 49, 123
- Drouilhet, L., Achard, C.S., Zemb, O., Molette, C., Gidenne, T., Larzul, C., Ruesche, J., Tircazes, A., Segura, M., Bouchez, T., Théau-Clément, M., Joly, T., Balmisse, E., Garreau, H., Gilbert, H., (2016). Direct and correlated responses to selection in two lines of rabbits selected for feed efficiency under ad libitum and restricted feeding: I. Production traits and gut microbiota characteristics. *Journal of Animal Science*, 94, 38-48.
- Drouilhet, L., Gilbert, H., Balmisse, E., Ruesche, J., Tircazes, A., Larzul, C., Garreau, H. (2013). Genetic parameters for two selection criteria for feed efficiency in rabbits. *Journal of Animal Science*. 91. 10.2527/jas.2012-6176.
- Dunn, O.J. (1964). Multiple comparisons using rank sums. *Technometrics*, 6, 241-252.

- Elghandour, M., Tan, Z., Abu Hafsa, S., Adegbeye, M., Greiner, R., Ugbogu, E., Cedillo Monroy, J., Salem, A. (2020), *Saccharomyces cerevisiae* as a probiotic feed additive to non and pseudo-ruminant feeding: a review. *Journal of Applied Microbiology*, 128, 658-674.
- English, S., Pen, I., Shea, N., Uller, T. (2015). The information value of non-genetic inheritance in plants and animals. *PLOS One* 10:e0116996.
- Ezinhet, A., Rouvier, R., Dulo, R.J.P., Cantier, J. (1972). Allométrie de croissance chez le lapin. III. - Principales régions du système musculaire. *Annales de Biologie Animale Biochimie Biophysique*, 12, 33-45.
- Falentin, H., Auer, L., Mariadassou, M., Pascal, G., Rué, O., Dugat-Bony, E., Delbès, C., Nicolas, A., Rifa, E., Mondy, S., Le Boulch, M., Cauquil, L., Hernandez-Raquet, G., Terrat, S., Abraham, A. (2019). Guide pratique à destination des biologistes, bioinformaticiens et statisticiens qui souhaitent s'initier aux analyses métabarcoding. *Le Cahier des Techniques de l'Inra* 2019 (97). Document disponible sur [https://www6.inrae.fr/cahier\\_des\\_techniques/content/download/5278/53753/version/2/file/CT97\\_Art4\\_Falentin+et+al.pdf](https://www6.inrae.fr/cahier_des_techniques/content/download/5278/53753/version/2/file/CT97_Art4_Falentin+et+al.pdf) (consulté le 29/07/2020).
- Fang, S., Xiong, X., Su, Y., Huang, L., Chen, C. (2017). 16S rRNA gene-based association study identified microbial taxa associated with pork intramuscular fat content in feces and cecum lumen. *BMC Microbiology* 17, 162.
- Feed-a-gene a (Page consultée le 31/03/2020). The Feed-a-Gene project. Site du projet européen Feed-a-gene, [en ligne]. Adresse URL : <https://www.feed-a-gene.eu/feed-a-gene-project>.
- Feed-a-gene b (Page consultée le 31/03/2020). WP5 Use of traits in animal selection. Site du projet européen Feed-a-gene, [en ligne]. Adresse URL : <https://www.feed-a-gene.eu/work-package/wp5-use-traits-animal-selection>.
- Fisher, R.A. (1925). *Statistical methods for research workers*. Oliver and Boyd, Edinburgh and London.
- Fonty, G., Chaucheyras-Durand, F. (2007). *Les écosystèmes digestifs*. Editions Lavoisier, Paris, France, 310p.
- Foulley, J.L. (1993). A simple argument showing how to derive restricted maximum likelihood. *Journal of Dairy Science* 76, 2320-2324.
- FranceAgriMer, 2019. Consommation des produits carnés en 2018. Document disponible en ligne sur <https://www.franceagrimer.fr/Actualite/Filieres/Viandes-rouges/2019/Publication-du-bilan-Consommation-des-produits-carnes-en-2018> (consulté le 30/03/2020).
- Gao, X., Starmer, J., Martin, E.R. (2008). A multiple testing correction method for genetic association studies using correlated single nucleotide polymorphisms. *Genetic Epidemiology* 32(4), 361-369.



- Garreau, H., David, I., Hurtaud, J., Drouilhet, L., Gilbert, H. (2014). Estimation of genetic parameters for growth and feed efficiency traits in two commercial lines. In: 10. World Congress on Genetics Applied to Livestock Production (WCGALP). American Society of Animal Science.
- Garreau, H., Ruesche, J., Gilbert, H., Balmisse, E., Benitez, F., Richard, F., David, I., Drouilhet, L., Zemb, O. (2019). Estimating direct genetic and maternal effects affecting rabbit growth and feed efficiency with a factorial design. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 136(3), 168-173.
- Gidenne, T. (1992). Effect of fibre level, particle size and adaptation period on digestibility and rate of passage as measured at the ileum and in the faeces in the adult rabbit. *British Journal of Nutrition* 67, 133–146.
- Gidenne, T. (1997). Caeco-colic digestion in the growing rabbit: impact of nutritional factors and related disturbances. *Livestock Production Science* 51, 73-88.
- Gidenne, T., Fortun-Lamothe, L., Bannelier, C., Molette, C., Gilbert, H., Chemit, M. L., Segura, M., benitez, F., Richard, F., Garreau, H., Drouilhet, L. (2017). Direct and correlated responses to selection in two lines of rabbits selected for feed efficiency under ad libitum and restricted feeding: III. Digestion and excretion of nitrogen and minerals. *Journal of Animal Science*, 95(3), 1301-1312.
- Gidenne, T., Fortun-Lamothe, L., Bannelier, C., Molette, C., Gilbert, H., Chemit, M.L. Segura, M., Benitez, F., Richard, F., Garreau, H. Drouilhet, L. (2016). Direct and correlated responses to selection in two lines of rabbits selected for feed efficiency under ad libitum and restricted feeding: III. Digestion and releases of nitrogen and minerals. *Journal of Animal Science* 95(3), 1301-1312.
- Gidenne, T., Garreau, H., Drouilhet, L., Aubert, C., Maertens, L. (2017). Improving feed efficiency in rabbit production, a review on nutritional, technico-economical, genetic and environmental aspects. *Animal Feed Science and Technology*, 225, 109-122.
- Gidenne, T., Garreau, H., Maertens, L., Drouilhet, L. (2019). Efficacité alimentaire en cuniculture : voies d'améliorations, impacts technico-économiques et environnementaux. *INRAE Productions Animales*, 32(3), 431-444.
- Gidenne, T., Pinheiro, V., Falcao, E., Cunha, L. (2000). A comprehensive approach of the rabbit digestion: consequences of a reduction in dietary fibre supply. *Livestock Production Science* 64, 225–237.
- Gidenne, T. (1994). Estimation of volatile fatty acids and of their energetic supply in the rabbit caecum: effect of the dietary fibre level, VIème Journées de la Recherche Cunicole, Paris, 293–299.

- Gihring, T. M., Green, S. J., Schadt, C. W. (2011). Massively parallel rRNA gene sequencing exacerbates the potential for biased community diversity comparisons due to variable library sizes. *Environmental Microbiology*, 14(2), 285–290.
- Gilbert, H., Bidanel, J. P., Billon, Y., Lagant, H., Guillouet, P., Sellier, Noblet, J., P., Hermes, S. (2012). Correlated responses in sow appetite, residual feed intake, body composition, and reproduction after divergent selection for residual feed intake in the growing pig. *Journal of Animal Science*, 90(4), 1097-1108.
- Gilbert, H., Ruesche, J., Muller, N., Billon, Y., Begos, V., Montagne, L. (2019). Responses to weaning in two pig lines divergently selected for residual feed intake depending on diet. *Journal of Animal Science*.
- Gilmour, A.R., Goegel, B.J., Cullis, B.R., Wellham, S.J., Thompson R. (2014). ASReml user release 4.1 functional specification. Hemel Hempstead, UK: VSN International Ltd.
- Greenberg, J.H. (1956). The measurement of linguistic diversity. *Language*, 32, 109-115.
- Greene, J.M., Ryan, P.L. (2017). L-arginine in the uterus and placenta and during gestation in mammals. In: L-arginine in clinical nutrition. Cham, Switzerland: Springer (Humana Press), 285-99
- Hartley, H.O., Rao, J.N.K. (1967). Maximum likelihood estimation for the mixed analysis of variance model. *Biometrika* 54, 93-108.
- Harville, D.A. (1977). Maximum Likelihood Approaches to Variance Components Estimation and to Related Problems. *Journal of the American Statistical Association*, 72, 320-338.
- Hase, K., Kawano, K., Nochi, T., Pontes, G. S., Fukuda, S., Ebisawa, M., Kaokura, K., Tobe, T., Fujimura, Y., Kawano, Yabashi, A., S., Waguri, S., Nakato, G., Kimura, S., Murakami, T., Imura, M., Hamura, K., Fukuoka, S.-I., Lowe, A.W., Itoh, K., Kyono, H., Ohno, H. (2009). Uptake through glycoprotein 2 of FimH+ bacteria by M cells initiates mucosal immune response. *Nature*, 462(7270), 226-230.
- Hayes, B. (2011). Ben Hayes Course Notes. Document disponible en ligne sur [http://snp.toulouse.inra.fr/~alegarra/ben\\_hayes\\_course/toulouse\\_course\\_notes.pdf](http://snp.toulouse.inra.fr/~alegarra/ben_hayes_course/toulouse_course_notes.pdf) (consulté le 30/08/2020).
- Hernández, P., Gondret, F. (2006). Rabbit meat quality. In: Maertens, L., Coudert, P. (Eds.). *Recent advances in rabbit sciences* (pp. 269–290). Melle, Belgium: ILVO.
- Hofer, A. (1998). Variance component estimation in animal breeding: A review. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 115, 247–265.
- Hornicke, H. (1981). Utilization of caecal digesta by caecotrophy (soft faeces ingestion) in the rabbit. *Livestock Production Science* 8(4), 361-366.

- Hu, L., Geng, S., Li, Y., Cheng, S., Fu, X., Yue, X., Han, X. (2018). Exogenous fecal microbiota transplantation from local adult pigs to crossbred newborn piglets. *Frontiers in microbiology*, 8, 2663.
- Hycole, s.d (Page consultée le 12/08/2020). Notre histoire. Site d'Hycole. URL : <http://www.hycole.com/notre-histoire.html>.
- Hypharm, 2020a (Page consultée le 12/08/2020). Mâle GP 25. Site d'Hypharm. URL : <https://hypharm.fr/lignes-reproducteurs-cunicoles/male-gp-25/>.
- Hypharm, 2020b (Page consultée le 12/08/2020). Femelle PS Hyla optima. Site d'Hypharm. URL : <https://hypharm.fr/lignes-reproducteurs-cunicoles/ps-hyla-optima/>.
- IFIP, 2010. Tout savoir sur les outils de gestion GTTT – GTE – Tableau de Bord Indices de consommation. Document disponible en ligne sur <https://www.ifip.asso.fr/PagesStatics/resultat/pdf/atout/FT%203-Indices%20de%20consommation.pdf> (consulté le 12/04/2020).
- IFIP, 2018. Mode de calcul des critères GTE – Version 1.4. Document disponible en ligne sur <https://www.ifip.asso.fr/PagesStatics/resultat/partenaire/tele/criteres%20GTE.pdf> (consulté le 21/04/2020).
- Illumina Inc., 2016. Nextera® DNA Library Prep Reference Guide. Document disponible en ligne sur [https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry\\_documentation/samplepreps\\_nextera/nexteradna/nextera-dna-library-prep-reference-guide-15027987-01.pdf](https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/samplepreps_nextera/nexteradna/nextera-dna-library-prep-reference-guide-15027987-01.pdf) (consulté le 29/07/2020).
- Illumina Inc., 2017. An introduction to Next-Generation Sequencing Technology. Document disponible en ligne sur [https://emea.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/illumina\\_sequencing\\_introduction.pdf](https://emea.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/illumina_sequencing_introduction.pdf) (consulté le 29/07/2020).
- Illumina Inc., 2020 (Page consultée le 29/07/2020). Nextera XT DNA Library Preparation Kit. Site d'Illumina. Adresse URL : <https://emea.illumina.com/products/by-type/sequencing-kits/library-prep-kits/nextera-xt-dna.html>.
- ITAVI, 2017. Structure et organisation des filières cunicoles en Europe - Analyse comparée des filières espagnole, italienne, hongroise, belge et néerlandaise. Document disponible en ligne sur <http://www.franceagrimer.fr/Bibliotheque/INFORMATIONS-ECONOMIQUES/VIANDES/VIANDES-BLANCHES/ETUDES-ET-SYNTHESES/2017/Etude-sur-la-structure-et-l-organisation-des-filieres-cunicoles-en-Europe> (consulté le 30/03/2020).
- ITAVI, 2018. Situation de la filière cunicole - Edition avril 2018. Document disponible en ligne sur <https://www.itavi.asso.fr/download/10327> (consulté le 30/03/2020).

- Jacquier, V., Combes, S., Pascal, G., Cauquil, L., Gabinaud, B., Segura, M., Bouchez, O., Balmisse, E., Lu, S., Estelle, J., Oswald, I., Rogel-Gaillard, C., Gidenne, T. (2015). Modulation de la composition l'écosystème digestif caecal du lapereau par voie alimentaire et relation avec son fonctionnement. 223-226.
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology* 21, 8787
- Jombart, T. (2008) adegenet: a R package for the multivariate analysis of genetic markers. *Bioinformatics* 24, 1403-1405.
- Jombart, T. (2012). A tutorial for Discriminant Analysis of Principal Components (DAPC) using adegenet 1.3-4. Document disponible sur <https://adegenet.r-forge.r-project.org/files/tutorial-dapc.pdf> (consulté le 14/08/2020).
- Jombart, T., & Ahmed, I. (2011). adegenet 1.3-1: new tools for the analysis of genome-wide SNP data. *Bioinformatics* 27(21), 3070–3071.
- Jombart, T., Devillard, S., Balloux, F. (2010). Discriminant analysis of principal components: a new method for the analysis of genetically structured populations. *BMC genetics*, 11, 94.
- Kanaya, T., Hase, K., Takahashi, D., Fukuda, S., Hoshino, K., Sasaki, I., Hemni, H., Knoop, K.A., Kumar, N., Sato, M., Katsuno, T., Yokosuka, O., Toyooka, K., Nakai, K., Sakamoto, A., Kitahara, Y., Jinozaki, T., McSorley, S.J., Kaisho, T., Williams, I.F., Ohno, H. (2012). The Ets transcription factor Spi-B is essential for the differentiation of intestinal microfold cells. *Nature immunology*, 13(8), 729-736.
- Kennedy, B.W., van der Werf, J.H., Meuwissen, T.H. (1993). Genetic and statistical properties of residual feed intake. *Journal of Animal Science*, 71(12), 3239-3250.
- Kimsé, M., Bayourthe, C., Monteils, V., Fortun-Lamothe, L., Cauquil, L., Combes, S., Gidenne, T. (2012). Live yeast stability in rabbit digestive tract: Consequences on the caecal ecosystem, digestion, growth and digestive health. *Animal Feed Science and Technology*, 173 (3-4), 235-243  
<https://prodinra.inra.fr/record/171858>.
- Koch, R. M., Swiger, L. A., Chambers, D., Gregory, K. E. (1963). Efficiency of feed use in beef cattle. *Journal of Animal Science*, 22, 486–494.
- Kohl, K., Weiss, R., Dale, C., Dearing, M. D. (2011). Diversity and novelty of the gut microbial community of an herbivorous rodent (*Neotoma bryanti*). *Symbiosis*, 54, 47-54, 10.1007/s13199-011-0125-3.
- Larzul, C., De Rochambeau, H. (2004). Comparison of ten rabbit lines of terminal bucks for growth, feed efficiency and carcass traits. *Animal Research*, 53, 535-545.

- Larzul, C., De Rochambeau, H., (2005). Selection for residual feed consumption in the rabbit. *Livestock Production Science*, 95, 67-72.
- Lebas, F. (2007). L'utilisation de la restriction alimentaire dans la filière cynicole. *Cuniculture magazine*. ASFC.
- Lebas, F., (2018). Performances moyennes des élevages cynicoles en France, pour l'année 2017. Résultats RENACEB. *Cuniculture Magazine*, 45, 22-36.
- Lebas, F., Coudert, P., Rochambeau, H., Thébault, R. G. (1997). *The rabbit: Husbandry, health, and production*. Rome: FAO.
- Lemos, L.N., Fulthorpe, R.R., Triplett, E.W., Roesch, L.F. (2011). Rethinking microbial diversity analysis in the high throughput sequencing era. *Journal of Microbiological Methods* 86(1), 42-51.
- Li, R., Li, X., Huang, T., Wang, Y., Xue, M., Sun, S., Yan, D., Song, G., Sun, G., Li, M. (2020b). Influence of cecotrophy on fat metabolism mediated by caecal microorganisms in New Zealand white rabbits. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 104(2), 749-757.
- Li, X., Huang, Y., Song, L., Xiao, Y., Lu, S., Xu, J., Li, J., Ren, Z. (2020a). *Lactobacillus plantarum* prevents obesity via modulation of gut microbiota and metabolites in high-fat feeding mice. *Journal of Functional Foods*, 73, 104103.
- Lozupone, C., Lladser, M., Knights, D., Stombaugh, J., Knight, R. (2011). UniFrac: an effective distance metric for microbial community comparison. *ISME Journal* 5, 169–172.
- Ludwig, J.A., Reynolds, J.F., (1988). *Statistical Ecology*. Wiley, New York.
- Lundin, D., Severin, I., Logue, J. B., Östman, Ö., Andersson, A. F., Lindström, E. S. (2012). Which sequencing depth is sufficient to describe patterns in bacterial  $\alpha$ - and  $\beta$ -diversity? *Environmental Microbiology Reports*, 4(3), 367–372.
- MacKenzie, D. I., Nichols, J. D., Royle, J. A., Pollock, K. H., Bailey, L., Hines, J. E. (2017). *Occupancy estimation and modeling: inferring patterns and dynamics of species occurrence*. Second Edition, Chapter 3, London, Elsevier.
- Mackie, R. I. (2002). Mutualistic fermentative digestion in the gastrointestinal tract: diversity and evolution. *Integrative and Comparative Biology* 42, 319–326.
- Maertens, L., Aerts, J., De Boever, J. (2004). Degradation of dietary oligofructose and inulin in the gastro-intestinal tract of the rabbit and the effects on caecal pH and volatile fatty acids. *World Rabbit Science*. 12(4)
- Margalef, R. (1968). *Perspectives in ecological theory*. University of Chicago Press, Chicago. viii + 111 pp. [2, 238, 691].

- Marlier, D. (2015). L'Entéropathie Epizootique des lapins : passé, présent et futur. Proceedings of the 16èmes Journées de la Recherche Cunicole. Le Mans, France, 7-15.
- Marlier, D., Dewree, R., Delleur, V., Licois, D., Lassence, C., Poulipoulis, A., Vindevogel, H. (2003). Description des principales étiologies des maladies digestives chez le lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*). *Annales de Médecine Vétérinaire*, 147, 385- 392.
- McCormack, U. M., Curião, T., Buzoianu, S. G., Prieto, M. L., Ryan, T., Varley, P., Crispie, F., Magowan, E., Metzler-Zebeli, B.U., Berry, D., Gardiner, G.E., Lawlor, P.G., O'Sullivan, O. (2017). Exploring a possible link between the intestinal microbiota and feed efficiency in pigs. *Applied and environmental microbiology*, 83(15).
- McCormack, U. M., Curião, T., Buzoianu, S. G., Prieto, M. L., Ryan, T., Varley, P., Crispie, F., Magowan, E., Metzler-Zebeli, B.U., Berry, D., Cotter, P.D., Gardiner, G.E., Lawlor, P.G., O'Sullivan, O. (2017). Exploring a possible link between the intestinal microbiota and feed efficiency in pigs. *Applied and environmental microbiology*, 83(15).
- McMurdie, P.J., Holmes, S. (2013). "phyloseq: An R package for reproducible interactive analysis and graphics of microbiome census data." *PLOS ONE*, 8(4), e61217.
- Meng, H., Zhang, Y., Zhao, L., Zhao, W., He, C., Honaker, C. F., Zhai, Z. Sun, Z., Siegel, P.B. (2014). Body weight selection affects quantitative genetic correlated responses in gut microbiota. *PLOS ONE* 9:e89862.
- Menni, C., Jackson, M., Pallister, T. Steves, C.J., Spector, T.D., Valdes, A.M. (2017). Gut microbiome diversity and high-fibre intake are related to lower long-term weight gain. *International Journal of Obesity* 41, 1099–1105.
- Michelland, R.J., Combes, S., Monteils, V., Cauquil, L., Gidenne, T., Fortun-Lamothe, L. (2010) Molecular analysis of the bacterial community in digestive tract of rabbit. *Anaerobe* 16, 61-65.
- Mignon-Grasteau, S., Narcy, A., Rideau, N., Chantry-Darmon, C., Boscher, M. Y., Sellier, N., Chalbault, M., Konsak-Ilievski, B., Le Bihan-Duval, E., Gabriel, I. (2015). Impact of selection for digestive efficiency on microbiota composition in the chicken. *PLOS ONE* 10:e0135488.
- Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, 2019 (Page consultée le 02/05/2020). Le bien-être et la protection des lapins. Site du Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, [en ligne]. Adresse URL : <https://agriculture.gouv.fr/le-bien-etre-et-la-protection-des-lapins>.
- Minvielle, F. (1990). Principes d'amélioration génétique des animaux domestiques. Presses Université Laval, 211 p.
- Molette, C., Gilbert, H., Larzul, C., Balmisse, E., Ruesche, J., Manse, H., Tircazes, A., Theau-Clément, M., Joly, T., Gidenne, T., Garreau, H. Drouilhet, L. (2016). Direct and correlated responses to selection in two lines of rabbits selected for feed efficiency under ad libitum and restricted feeding: II. Carcass and meat quality. *Journal of Animal Science*, 94(1),49-57.

- Morris, S. T., Chan, F. Y., Lopez-Villalobos, N., Kenyon, P. R., Garrick, D. J., Blair, H. T. (2014). Growth, feed intake and maternal performance of Angus heifers from high and low feed efficiency selection lines. *Animal production science*, 54(9), 1428-1431.
- Moura, A.S., Kaps, M., Vogt, D.W., Lamberson, W.R., (1997). Two-way selection for daily gain, feed conversion in a composite rabbit population. *Journal of Animal Science*, 75, 2344-2349.
- Mukhopadhy, I., Hansen, R., El-Omar, E. M., Hold, G. L. (2012). IBD—what role do Proteobacteria play?. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 9(4), 219.
- Nguyen, N., Warnow, T., Pop, M., White, B. (2016). A perspective on 16S rRNA operational taxonomic unit clustering using sequence similarity. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2, 16004.
- Niu, Q., Li, P., Hao, S., Zhang, Y., Kim, S. W., Li, H., Ma, X., Gao, S., He, L., Wu, W., Hua, J., Zhou, B., Huang, R., Huang, X. (2015). Dynamic distribution of the gut microbiota and the relationship with apparent crude fiber digestibility and growth stages in pigs. *Scientific reports*, 5, 9938.
- Ohno, H., Hase, K. (2010). Glycoprotein 2 (GP2) grabbing the fimH+ bacteria into m cells for mucosal immunity. *Gut microbes*, 1(6), 407-410.
- Oksanen, J., Guillaume Blanchet, F., Friendly, M., Kindt, R., Legendre, P., McGlenn, D., Minchin, P.R., O'Hara, R.B., Simpson, G.L., Solymos, P., Stevens, M.H.H., Szoecs E., Wagner, H. (2019). *vegan: Community Ecology Package*. R package version 2.5-6. <https://CRAN.R-project.org/package=vegan>.
- Orengo, J., Piles, M., Rafel, O., Ramon, J., Gomez, E.A., 2009. Crossbreeding parameters for growth, feed consumption traits from a five diallel mating scheme in rabbits. *Journal of Animal Science*, 87, 1896-905.
- Ouhayoun, J. (1989). La composition corporelle du lapin - Facteurs de variation. *INRA Productions Animales* 1989, 2 (3), 215-226.
- Owen, R. L., Jones, A. L. (1974). Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. *Gastroenterology*, 66(2), 189-203.
- Parada, A.E., Needham D.M., Fuhrman J.A. (2016). Every base matters: assessing small subunit rRNA primers for marine microbiomes with mock communities, time series and global field samples. *Environmental Microbiology*, 18(5),1403-1414.
- Patterson, H.D., Thompson, R. (1971). Recovery of interblock information when block size are unequal. *Biometrika* 58, 545-554.
- Perez, J.M., Gidenne, T., Bouvarel, I., Arveux, P., Bourdillon, A., Briens, C., Le Naour, J., Messenger B., Mirabito L. (2000). Replacement of digestible fiber by starch in the diet of the growing rabbit. II. Effects on performances and mortality by diarrhoea. *Annales de zootechnie*, 49, 369-377.

- Peterson, R.A. (2019). Ordered quantile normalization: a semiparametric transformation built for the cross-validation era. *Journal of Applied Statistics*, 1-16.
- Piles, M., David, I., Ramon, J., Canario, L., Rafel, O., Pascual, M., Sánchez, J. P. (2017). Interaction of direct and social genetic effects with feeding regime in growing rabbits. *Genetics Selection Evolution*, 49(1), 58.
- Piles, M., Gomez, E. A., Rafel, O., Ramon, J., Blasco, A. (2004). Elliptical selection experiment for the estimation of genetic parameters of the growth rate and feed conversion ratio in rabbits. *Journal of Animal Science*, 82(3), 654-660.
- Pohlert, T. (2014). The Pairwise Multiple Comparison of Mean Ranks Package (PMCMR). R package, <https://CRAN.R-project.org/package=PMCMR>.
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M.A.R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P.I.W., Daly, M.J., Sham, P.C. (2007). PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*, 81(3), 559–575.
- R Core Team. V3.6.1. (2019). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. <https://www.R-project.org>.
- Ramon, J., Gomez, E. A., Perucho, O., Rafel, O., Baselga, M. (1996). Feed efficiency and postweaning growth of several Spanish selected lines. In: *Proceedings of the 6th World Rabbit Congress, Toulouse, France (Volume. 2, pp. 351-353)*.
- Reese, A. T., Dunn, R. R. (2018). Drivers of Microbiome Biodiversity: A Review of General Rules, Feces, and Ignorance. *mBio*, 9(4), e01294-18.
- Reyer, H., Oster, M., McCormack, U.M., Muráni, E., Gardiner, G.E., Ponsuksili, S., Lawlor, P.G., Wimmers, K. (2020). Host-Microbiota Interactions in Ileum and Caecum of Pigs Divergent in Feed Efficiency Contribute to Nutrient Utilization. *Microorganisms*, 8, 563.
- Riva, A., Borgo, F., Lassandro, C., Verduci, E., Morace, G., Borghi, E., & Berry, D. (2017). Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environmental microbiology*, 19(1), 95-105.
- Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R. P., Kober, O. I., Juge, N., Avershina, E., Rudi, K., Narbad, A., Jenmalm, M.C., Marchesi, J. R., Collado, M.C. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial ecology in health and disease*, 26(1), 26050.
- Rodriguez-R, L., Konstantinidis, K. (2014). Estimating coverage in metagenomic data sets and why it matters. *ISME Journal* 8, 2349–2351.
- Rossiter, M. (1994). Maternal effects hypothesis of herbivore outbreak. *BioScience*. 44, 752–763.



- Saintilan, R., Mérour, I., Brossard, L., Tribout, T., Dourmad, J. Y., Sellier, P., Bidanel, J., van Milgen, J., Gilbert, H. (2013). Genetics of residual feed intake in growing pigs: Relationships with production traits, and nitrogen and phosphorus excretion traits, *Journal of Animal Science*, Volume 91, Issue 6, 2542–2554
- Sakamoto, M., Tanaka, Y., Benno, Y., Ohkuma, M. (2014). *Butyricimonas faecihominis* sp. nov. and *Butyricimonas paravirosa* sp. nov., isolated from human faeces, and emended description of the genus *Butyricimonas*. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 64(9), 2992-2997.
- Schloss, P.D. Handelsman, J. (2005). Introducing DOTUR, a computer program for defining operational taxonomic units and estimating species richness. *Applied and Environmental Microbiology*, 71, 1501–1506.
- Searle, S.R. (1979). Notes on variance components estimations. A detailed account of maximum likelihood and kindred methodology. Cornell University, Ithaca, Paper BU-673-M.
- Shah, T.M., Patel, J.G., Gohil, T.P., Blake, D.P., Joshi, C.G. (2019). Host transcriptome and microbiome interaction modulates physiology of full-sibs broilers with divergent feed conversion ratio. *NPJ Biofilms Microbiomes* 5, 24.
- Shah, T.M., Patel, J.G., Gohil, T.P., Blake, D.P., Joshi, C.G. (2019). Host transcriptome and microbiome interaction modulates physiology of full-sibs broilers with divergent feed conversion ratio. *NPJ Biofilms Microbiomes* 5, 24
- Shannon, C. E. (1948). A mathematical theory of communications. *Bell System Technical Journal* 27: 379-423. [209, 212].
- Si, J., Feng, L., Gao, J., Huang, Y., Zhang, G., Mo, J., Zhu, S., Qi, W., Ling, J., Lan, G. (2020). Evaluating the association between feed efficiency and the fecal microbiota of early-life Duroc pigs using 16S rRNA sequencing. *AMB Express* 10, 115.
- Simpson, E.H., (1949). Measurement of diversity. *Nature* 163, 688.
- Singh, K. M., Shah, T., Deshpande, S., Jakhesara, S. J., Koringa, P. G., Rank, D. N., Joshi, C. G. (2012). High through put 16S rRNA gene-based pyrosequencing analysis of the fecal microbiota of high FCR and low FCR broiler growers. *Molecular biology reports*, 39(12), 10595-10602.
- Sonnenburg, E., Smits, S., Tikhonov, M., Higginbottom, S.K., Wingreen, N.S., Sonnenburg, J.L. (2016). Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 529, 212–215.
- Stackebrandt, E., Goebel, B.M. (1994). Taxonomic note: a place for DNA–DNA reassociation and 16S rRNA sequence analysis in the present species definition in bacteriology. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 44, 846–849.

- Sun, X., Shen, J., Liu, C., Li, S., Peng, Y., Chen, C., Yuan, B., Gao, Y., Meng, X., Jiang, H., Zhang, J. (2019). L-Arginine and N-carbamoylglutamic acid supplementation enhance young rabbit growth and immunity by regulating intestinal microbial community. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 33(1), 166–176.
- Taylor, S.C. (1980). Genetic size-scaling rules in animal growth. *Animal Science*, 30(2), 161-165.
- Taylor, S.C. (2009). Genetic size-scaling. Resource allocation theory applied to farm animal production, 147-168.
- Thompson, C. L., Holmes, A. J. (2009). A window of environmental dependence is evident in multiple phylogenetically distinct subgroups in the faecal community of piglets. *FEMS microbiology letters*, 290(1), 91-97.
- Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R., Gordon, J.I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 444(7122), 1027-103.
- Ulor, J.P., Vfzinhet, A., Cantier, J., Rouvier, R., (1976). Allométrie de croissance chez le lapin (*Oryctolagus cuniculus*). V. - Le squelette. In : *Annales de Biologie Animale Biochimie Biophysique* (Volume 16, No. 4, pp. 569-577). EDP Sciences.
- Velasco-Galilea, M., Piles, M., Viñas, M., Rafel, O., González-Rodríguez, O., Guivernau, M., Sánchez, J. P. (2018a). Rabbit microbiota changes throughout the intestinal tract. *Frontiers in microbiology*, 9, 2144.
- Velasco-Galilea, M., Piles, M., Viñas, M., Rafel, O., González-Rodríguez, O., Guivernau, M., Sánchez, J.P. (2018b). Determinismo genético de la microbiota intestinal del conejo. In: XIX Reunión Nacional de Mejora Genética Animal. León, Spain.
- Watanabe, Y., Nagai, F., Morotomi, M. (2012). Characterization of *Phascolarctobacterium succinatutens* sp. nov., an asaccharolytic, succinate-utilizing bacterium isolated from human feces. *Applied and environmental microbiology*, 78(2), 511-518.
- Xiccato, G., Trocino, A., (2010). Feed and energy intake in rabbits and consequences on farm global efficiency. The 6th International Conference on Rabbit Production in Hot Climate, Assiut, Egypt.
- Yan, W., Sun, C., Yuan, J., Yang, N. (2017). Gut metagenomic analysis reveals prominent roles of *Lactobacillus* and cecal microbiota in chicken feed efficiency. *Science Reports* 7, 45308.
- Yates, A. D., Achuthan, P., Akanni, W., Allen, J., Allen, J., Alvarez-Jarreta, J., ... Flicek, P. (2020). Ensembl 2020. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D682–D688.

- Young, J. M., Bergsma, R., Knol, E.F., Patience, J.F., Dekkers, J.C.M. (2010). Effect of selection for residual feed intake on sow reproductive performance and lactation efficiency. Proceedings of the 9th WCGALP. Paper #223.
- Zened, A., Meda, B., Ponchant, P., Wilfart, A., Arroyo, J., Gidenne, T., Combes, S., Fortun-Lamothe, L. (2013). Conséquences d'une restriction alimentaire chez le lapereau sevré sur les impacts environnementaux de la production de viande de lapin. 15èmes Journées de la Recherche Cunicole. Le Mans, France, 19-20.
- Zeng, B., Han, S., Wang, P., Win, B., Jian, W., Guo, W., Yu, Z., Du, D., Fu, X., Kong, F., Yang, M., Si, X., Zhao, J., Li, Y. (2015). The bacterial communities associated with fecal types and body weight of rex rabbits. *Science Reports* 5, 9342.
- Zhou, X., Stephens, M. (2012). Genome-wide efficient mixed-model analysis for association studies. *Nature Genetics* 44, 821-824.
- Zomeño, C, Hernández, P, Blasco, A. (2013). Divergent selection for intramuscular fat content in rabbits. I. Direct response to selection. *Journal of Animal Science*; 91(9), 4526-4531.

# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>I LA SELECTION DE L'EFFICACITE ALIMENTAIRE, UN ENJEU EN CUNICULTURE .....</b>	<b>3</b>
I.A L'IMPORTANCE DE L'EFFICACITE ALIMENTAIRE POUR LA DURABILITE DE LA CUNICULTURE .....	3
I.B L'AMELIORATION DE L'EFFICACITE ALIMENTAIRE GRACE A LA SELECTION GENETIQUE .....	5
I.B.1 <i>Les principes de l'amélioration génétique animale.....</i>	<i>5</i>
I.B.2 <i>Les stratégies de sélection existantes et leur impact sur l'efficacité alimentaire chez le lapin en croissance .....</i>	<i>6</i>
I.B.2.a La diversité des caractères étudiés.....	6
I.B.2.b Des stratégies de sélection diversifiées .....	7
I.B.3 <i>L'étude de l'efficacité alimentaire selon différents caractères zootechniques .....</i>	<i>9</i>
I.B.3.a Les avantages et inconvénients de ces caractères dans le cadre de la sélection.....	9
I.B.3.b L'influence du choix du critère sur les résultats de la sélection pour l'efficacité alimentaire .....	10
I.B.3.b.i L'impact sur le poids au sevrage, le poids final et la maturité à l'abattage .....	10
I.B.3.b.ii L'impact sur l'amélioration de l'indice de consommation .....	10
I.B.3.b.iii L'impact sur la qualité des carcasses et de la viande .....	11
I.B.3.b.iv L'impact sur la digestibilité et les rejets .....	12
I.C LE MICROBIOTE, UNE NOUVELLE PISTE QUI RESTE A EXPLORER POUR AMELIORER L'EFFICACITE ALIMENTAIRE CHEZ LE LAPIN	13
I.C.1 <i>Le lapin, un hôte hébergeant des communautés microbiennes.....</i>	<i>13</i>
I.C.2 <i>Le rôle clé du microbiote lors de la digestion chez le lapin .....</i>	<i>14</i>
I.C.2.a Le rôle majeur du microbiote dans la digestion.....	14
I.C.2.b La composition du microbiote et son influence sur la digestion .....	14
I.C.3 <i>Est-il possible de sélectionner selon la composition du microbiote ?.....</i>	<i>16</i>
I.C.3.a Une transmission plurifactorielle.....	16
I.C.3.b Le microbiote est-il génétiquement héritable ? .....	16
<b>II ETUDE DU DISPOSITIF EXPERIMENTAL MICRORABBIT.....</b>	<b>18</b>
II.A MATERIEL ET METHODES.....	18
II.A.1 <i>Les caractéristiques du dispositif Microrabbit .....</i>	<i>18</i>
II.A.1.a Le design expérimental.....	18
II.A.1.a.i La population étudiée .....	18
II.A.1.a.ii L'élevage des animaux .....	18
II.A.1.a.iii Les facteurs enregistrés .....	19
II.A.1.b Les caractères zootechniques étudiés .....	20
II.A.1.b.i Mesures et estimations .....	20
II.A.1.c Le microbiote caecal .....	20
II.A.1.c.i Méthodes d'extraction et de séquençage.....	20
II.A.1.c.ii Regroupement par OTU .....	21
II.A.1.c.iii Transformations et filtrage des données .....	21
II.A.1.c.iv Indices d'alpha-diversité .....	23

<b>II.A.2</b>	<b><i>Les analyses statistiques et génétiques</i></b> .....	<b>24</b>
II.A.2.a	L'étude des lignées et de leurs impacts sur les caractères zootechniques et le microbiote .....	24
II.A.2.a.i	Les caractères zootechniques .....	24
II.A.2.a.ii	Le microbiote .....	25
II.A.2.a.ii.1	La composition du microbiote.....	25
II.A.2.a.ii.2	Les indices d'alpha-diversité du microbiote.....	26
II.A.2.b	Estimations de paramètres génétiques .....	26
II.A.2.b.i	Le modèle linéaire mixte .....	26
II.A.2.b.ii	La méthode du REML appliquée à la génétique quantitative .....	27
II.A.2.d.i	L'estimation des paramètres génétiques des caractères zootechniques .....	28
II.A.2.d.ii	L'estimation des paramètres génétiques liés à la composition du microbiote.....	29
II.A.2.d.ii.1	Les estimations par OTU .....	29
II.A.2.d.ii.2	Les estimations pour les taxons et les indices d'alpha-diversité.....	30
<b>II.A.3</b>	<b><i>Etudes d'association pangénomique pour trouver des QTL liés à la composition du microbiote</i></b> ..	<b>31</b>
II.A.3.a	Le génotypage des animaux .....	32
II.A.3.b	Le contrôle qualité.....	32
II.A.3.c	Le modèle linéaire mixte.....	32
II.A.3.d	L'interprétation des résultats .....	33
<b>II.B</b>	<b>RESULTATS ET DISCUSSION.....</b>	<b>34</b>
<b>II.B.1</b>	<b><i>Les résultats des analyses descriptives</i></b> .....	<b>34</b>
II.B.1.a	L'influence de la sélection pour la consommation résiduelle sur les caractères zootechniques.....	34
II.B.1.a.i	Distinguer l'influence de la lignée de la mère adoptive, de celle de la lignée du lapereau sur les caractères zootechniques .....	34
II.B.1.a.ii	L'impact de la sélection résiduelle sur les caractères zootechniques .....	36
II.B.1.b	L'influence des lignées sur microbiote .....	38
II.B.1.b.i	L'effet des lignées sur la composition du microbiote .....	38
II.B.1.b.ii	Les indices d'alpha-diversité .....	40
<b>II.B.2</b>	<b><i>Les estimations d'héritabilité</i></b> .....	<b>42</b>
II.B.2.a	Les héritabilités estimées pour les caractères zootechniques .....	42
II.B.2.b	La composition du microbiote est-elle héritable ? .....	43
II.B.2.b.i	Les héritabilités estimées pour les OTU.....	43
II.B.2.b.ii	Les héritabilités estimées pour différents taxons bactériens .....	47
II.B.2.b.iii	Les héritabilités estimées pour les indices d'alpha diversité .....	49
<b>II.B.3</b>	<b><i>Les caractères zootechniques et la composition du microbiote sont-ils corrélés génétiquement ?</i></b> .....	<b>49</b>
II.B.3.a	Les corrélations entre caractères zootechniques .....	49
II.B.3.b	Les corrélations entre la composition du microbiote et les caractères zootechniques.....	51
II.B.3.b.i	Les corrélations entre les caractères zootechniques et les OTU.....	51
II.B.3.b.ii	Les corrélations entre les caractères zootechniques, les taxons et les indices d'alpha-diversité .....	54
<b>II.B.4</b>	<b><i>L'identification de QTL liés à la composition du microbiote</i></b> .....	<b>54</b>
<b>CONCLUSION</b>	.....	<b>57</b>
<b>ANNEXE 1 : DISTRIBUTION DES OBSERVATIONS POUR LES PERFORMANCES ZOOTECHNIQUES</b>	.....	<b>61</b>

<b>ANNEXE 2 : AFFILIATION TAXONOMIQUE ET HERITABILITE DES 99 OTU AYANT UNE HERITABILITE NON-NULLE SELON LE TEST DU RAPPORT DE VRAISEMBLANCE.....</b>	<b>62</b>
<b>ANNEXE 3 : CORRELATIONS GENETIQUES ENTRE LES CARACTERES ZOOTECHNIQUES ET LES 99 OTU A L'HERITABILITE NON-NULLE SELON LE TEST DU RAPPORT DE VRAISEMBLANCE.....</b>	<b>64</b>
<b>ANNEXE 3 : CORRELATIONS GENETIQUES ENTRE LES CARACTERES ZOOTECHNIQUES ET LES TAXONS BACTERIENS A L'HERITABILITE NON-NULLE SELON LE TEST DU RAPPORT DE VRAISEMBLANCE .....</b>	<b>66</b>
<b>ANNEXE 4 : CORRELATIONS GENETIQUES ENTRE LES CARACTERES ZOOTECHNIQUES ET L'INDICE DE SHANNON A L'HERITABILITE NON-NULLE SELON LE TEST DU RAPPORT DE VRAISEMBLANCE .....</b>	<b>66</b>
<b>ANNEXE 5 : GRAPHIQUES MANHATTAN PLOTS POUR LES OTU AYANT AU MOINS UN QTL DETECTE .....</b>	<b>67</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>70</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>86</b>