

# INSULINÉMIE ET COMPOSITION CORPORELLE CHEZ LE POULET

Rideau Nicole

INRA, Station de Recherches Avicoles 37380 Nouzilly

## Résumé

Les travaux effectués à la Station de Recherches Avicoles mettent en évidence une perturbation de la régulation insulinaire dans différentes situations liées à un engraissement excessif des poulets. Cet engraissement peut être d'origine génétique - chez des poulets d'une lignée grasse sélectionnée pour un taux élevé de gras abdominal ou, chez des poulets porteurs du gène (dw) lié au sexe ; d'origine environnementale liée au stress - chez des poulets recevant une injection chronique de corticostérone, ou chez des poulets élevés à haute température pendant la croissance ; d'origine pathologique - chez des poulets obèses développant une hypothyroïdie d'origine auto-immune. Les relations complexes existant entre les hormones pancréatiques et l'axe thyroïde/somatotrope apparaissent clairement dans ces exemples. Pour aller plus loin dans la compréhension des mécanismes qui régulent la croissance et le métabolisme, il apparaît maintenant nécessaire de préciser les mécanismes régulant la sécrétion de l'insuline au niveau cellulaire chez le poulet.

Les hormones pancréatiques (insuline et glucagon) sont les régulateurs primordiaux du métabolisme intermédiaire chez les oiseaux. L'insuline, hormone anabolique hypoglycémisante, stimule les différents métabolismes : glucidique (augmentation de la synthèse de glycogène), lipidique (stimulation de la lipogénèse hépatique et de l'accumulation de graisses corporelles) et protéique (stimulation de l'entrée des acides aminés et de la synthèse protéique et inhibition de la protéolyse dans la plupart des cellules). A l'opposé le glucagon, hormone catabolique hyperglycémisante puissante, stimule la lipolyse au niveau du tissu adipeux et en conséquence augmente le taux des acides gras libres dans le sang. Le rapport insuline /glucagon (I/G) joue un rôle important dans l'orientation du métabolisme : un rapport élevé favorise une augmentation de l'anabolisme tandis qu'un rapport bas active le catabolisme. De ce fait, les hormones pancréatiques sont très directement impliquées dans le contrôle de la composition corporelle chez le poulet, comme chez les mammifères.

Plusieurs travaux antérieurs du laboratoire ont montré que la régulation insulinaire est perturbée chez des poulets présentant un engraissement excessif, qu'il soit d'origine génétique, pathologique ou dû à des conditions d'élevage particulières. Dans le premier paragraphe, on examinera les relations *in vivo* entre la glycémie et l'insulinémie, observées dans différents modèles d'engraissement, à l'état basal ou après un test de stimulation destiné à révéler tout changement dans la sensibilité du pancréas au glucose ("test de tolérance au glucose") ou dans celle des tissus à l'insuline (injection d'insuline exogène). Pour comprendre l'origine des modifications

observées, les travaux en cours cherchent à préciser les mécanismes régulant la sécrétion d'insuline *in vitro*. Ils seront brièvement décrits dans le deuxième paragraphe.

## Relations entre la composition corporelle des poulets et l'équilibre glycémie-insulinémie.

La glycémie basale des Oiseaux est deux fois plus élevée que celle des Mammifères alors que l'insulinémie est comparable. Cette différence encore inexpiquée résulte vraisemblablement de propriétés particulières de l'insuline aviaire, de son mode de sécrétion et/ou de son mode d'action au niveau cellulaire ; ces domaines sont encore peu explorés à l'heure actuelle. La glycémie des Oiseaux est toutefois très finement régulée (autour de 2 g/l) par l'insuline et toute rupture de l'équilibre glycémie-insulinémie provoque ou reflète une altération de la croissance et de la composition corporelle qui se manifeste par un engraissement excessif, comme le montrent les exemples suivants.

La différence de composition corporelle entre poulets maigres ou gras sélectionnés à la SRA sur le pourcentage de graisses abdominales s'explique au moins en partie par une modification de l'équilibre glucose-insuline (Leclercq et al., 1980) : à jeun ou à l'état nourri, les poulets gras présentent une hypoglycémie légère (mais significative) et une insulinémie semblable (ou un peu plus élevée, mais non significativement) à celles des poulets maigres. En réponse à une surcharge orale de glucose ("test de tolérance au glucose") les poulets gras libèrent

significativement plus d'insuline que les poulets maigres : la vitesse de disparition de cette surcharge de glucose (qui résulte de "l'utilisation du glucose" par les tissus et traduit "la tolérance de l'animal au glucose") est normale ou accélérée dans la lignée grasse. Par ailleurs, de l'insuline exogène injectée à jeun diminue la glycémie significativement plus dans le génotype gras que le génotype maigre, ce qui montre que les poulets gras sont en fait un peu plus sensibles à l'insuline exogène que les poulets maigres (Simon, 1988). Ce résultat s'oppose à ce que l'on observe généralement chez les mammifères obèses qui sont hyperinsulinémiques (sécrétant donc plus d'insuline) et peu sensibles à l'insuline (soit "résistants à l'insuline"). Les poulets de la lignée grasse sécrétant plus d'insuline mais demeurant encore sensibles à l'insuline resteraient donc dans un état de préobésité sans atteindre une obésité franche.

Le gène (*dw*) récessif et lié au sexe entraîne chez des poulets adultes une réduction de la taille des os longs des pattes et une diminution du poids corporel. Par ailleurs, l'efficacité alimentaire et le métabolisme basal sont diminués tandis que la lipogénèse hépatique augmente et qu'un engraissement excessif apparaît au cours de la croissance (Tixier-Boichard et al., 1989). A 5 semaines, la glycémie et l'insulinémie sont identiques chez les poulets à jeun, normaux (*DW*) ou nains (*dw*) ; par contre, les poulets nains, nourris, présentent une diminution significative des deux indices. Au même âge, après une nuit de jeûne, une surcharge orale de glucose augmente l'insulinémie significativement moins chez les poulets nains que chez les poulets normaux mais la tolérance au glucose ne diffère pas entre les deux génotypes. Enfin, l'injection d'insuline exogène diminue significativement plus la glycémie chez les poulets nains que chez les poulets normaux (Guéritault et al., 1990). En conclusion, la sécrétion d'insuline est diminuée tandis que la sensibilité des tissus à l'insuline est augmentée chez les poulets (*dw*).

D'autres types d'engraissement résultent de défauts dans les interactions entre hormones pancréatiques et extrapancréatiques. C'est ainsi que l'hypothyroïdie favorise l'engraissement, tandis que l'hyperthyroïdie exerce un effet opposé. Ces modifications résulteraient en partie de variations dans la concentration plasmatique en hormones pancréatiques (Cogburn, 1991) et de changements dans la sensibilité des tissus à l'insuline (Buyse et al., 1990). Des poulets devenus hypothyroïdiens et "obèses" à la suite d'une thyroïdite d'origine autoimmune présentent en effet un rapport insulinémie/glucagonémie significativement plus élevé que des poulets euthyroïdiens (Raheja, 1986). De même, l'insulinémie à jeun ou la réponse insulinique à une surcharge orale de glucose sont selon les conditions expérimentales normales (Buyse

et al., 1990) ou, augmentées (Cogburn, 1991 ; Klandorf, (1988) ; Raheja et al., 1986) chez des poulets rendus hypothyroïdiens par injection de propylthiouracil ou après thyroïdectomie.

L'injection quotidienne de corticostérone modifie fortement la croissance des poulets et le développement musculaire et provoque un engraissement excessif sans changer la prise alimentaire (Simon, 1984). Chez les poulets soumis à ce traitement, une surcharge orale de glucose stimule la sécrétion d'insuline de façon significativement plus marquée que chez les témoins ; la disparition du glucose est normale ou un peu plus rapide (Simon, 1984). La sensibilité des tissus à l'insuline mesurée en réponse à une injection d'insuline exogène est toutefois fortement diminuée (Taouis et al., 1993), ce qui montre qu'un traitement chronique à la corticostérone induit une résistance à l'insuline chez le poulet, comme chez les mammifères.

Une chaleur anormalement élevée (32 °C entre 4 et 6 semaines) diminue la consommation alimentaire et la croissance des poulets mais augmente significativement leur engraissement (Geraert et al., 1996). La glycémie et l'insulinémie basale des poulets soumis à la chaleur ne sont pas modifiées. Après une surcharge de glucose, la réponse insulinique est fortement réduite et l'utilisation du glucose très retardée. L'insuline exogène est moins hypoglycémiante chez les poulets exposés à la chaleur que chez les poulets témoins (Padilha et al., 1996), ce qui témoigne d'une insulino-résistance.

Ces différents exemples montrent que la sécrétion d'insuline et son action sont impliquées (mais pas toujours dans le même sens) dans diverses perturbations métaboliques qui accompagnent ou induisent des défauts de croissance et/ou un engraissement excessif des poulets. Pour comprendre le rôle de l'insuline dans ces modifications il est nécessaire de préciser d'une part, le mode d'action du glucose (et des autres nutriments) sur la cellule  $\beta$  pancréatique (qui synthétise et sécrète l'insuline) et d'autre part, le mode d'action de l'insuline sur ses cellules cibles. Le paragraphe suivant illustre comment l'étude *in vitro* de la sécrétion d'insuline chez les poulets maigres ou gras peut apporter des éléments nouveaux pour comprendre les mécanismes impliqués dans la régulation de la composition corporelle des poulets.

#### Sécrétion d'insuline *in vitro* à partir du pancréas isolé de poulets des lignées maigres ou grasses

Pour savoir si la sélection divergente pour l'engraissement avait effectivement augmenté la

sensibilité du pancréas au glucose chez les poulets gras par rapport aux poulets maigres, il était nécessaire d'isoler le pancréas de poulets des deux lignées pour comparer leur réponse *in vitro*, en perfusion.

Chez les Mammifères, le glucose est le stimulus majeur de la sécrétion d'insuline. *In vitro*, le seuil de réponse se situe autour de 1,5 g/l de glucose et une concentration de 3 g/l déclenche une réponse maximale. Cette réponse est biphasique, composée d'une première phase de sécrétion d'apparition rapide (5 minutes) mais brève suivie d'une chute abrupte puis d'une augmentation plus progressive de la sécrétion pour atteindre un plateau soutenu pendant tout le temps où le glucose est présent (Ashcroft, 1981). Une modification de cet aspect biphasique typique est un signe de dysfonctionnement de la cellule b pancréatique (Porte, 1991).

Chez les poulets (dont la glycémie est double de celle des mammifères) des concentrations de glucose beaucoup plus fortes et non physiologiques sont nécessaires pour déclencher une sécrétion d'insuline *in vitro* : le seuil de réponse se situe autour de 5 g/l de glucose et la concentration de 7 g/l ne déclenche qu'une réponse modeste (Colca et al., 1981 ; Honey et al., 1980 ; King et al., 1976 ; Naber et al., 1977 ; Rideau et al., 1986). En outre, l'aspect biphasique de la sécrétion n'est pas présent dans toutes les souches de poulets. Ainsi, dans les deux lignées maigres ou grasses, la seconde phase de réponse est quasiment absente ; en outre, le pancréas des poulets gras libère significativement moins d'insuline que celui des poulets maigres au cours de la première phase en réponse au glucose ou à un mélange de glucose + arginine (Rideau et al., 1986). Ces résultats suggèrent un dysfonctionnement de la cellule b pancréatique chez les poulets de la lignée grasse. D'autres études conduites sur pancréas isolés et perfusés de poulets de souche chair ont permis de révéler d'autres particularités : outre le glucose, d'autres substrats énergétiques fortement insulinothrops chez les mammifères (tels que le D-glyceraldehyde, le mannose, la leucine ou son dérivé désaminé l'acide  $\alpha$ -cetoisocaproïque), apparaissent peu actifs ou totalement inactifs sur pancréas isolé et perfusé de poulet (Rideau et al., 1989a ; 1989b ; 1992 ; 1993). Cela signifie que le métabolisme de la cellule b pancréatique de poulet et de Mammifères diffèrent. Pour comprendre les différences, il s'avère maintenant nécessaire de poursuivre l'étude sur les îlots de Langerhans eux mêmes, isolés du pancréas de poulet. La caractérisation des deux types d'îlots (îlots à insuline et îlots à glucagon) est en cours au laboratoire (Ruffier et al., 1996).

## Références

- Ashcroft S.J.H. (1981) In : The Islets of Langerhans. Cooperstein S.J, Watkins D. Eds. 117-148. Academic Press, New York (USA).
- Buyse J, Decuypere E & Simon J (1990). *Reprod. Nutr. Dev.* **30** 683-692.
- Colca J.R., Hazelwood R.L. (1981). *Gen. Comp. Endocrinol.* **45** 482-490.
- Cogburn L.A (1991). *Crit. Rev. Poultry Biol.* **3** 283-305.
- Geraert P.A, Padilha J.C.F and Guillaumin S (1996). *Br. J. Nutr.* **75** 000-000 (in press).
- Guéritault I, Simon J, Chevalier B, Derouet M, Tixier-Boichard M and Mérat P (1990). *J. Endoc.* **126** 67-74.
- Honey R.N., Fallon M.B., Weir G.C. (1980). *Metabolism* **29** 1242-1246.
- King D.L., Hazelwood R.L. (1976). *Amer. J. Physiol.* **231** 1830-1839.
- Klandorf H (1988) *Gen. Comp. Endocrinol.* **69** 226.
- Leclercq B., Blum J.C., Boyer J.P. (1980). *Br. Poult. Sci.* **21** 107-113.
- Naber S.P., Hazelwood R.L. (1977). *Gen. Comp. Endocrinol.* **32** 495-504.
- Padilha J.C.F, Geraert P.A, Guillaumin S, Crochet S, Ain Baziz H and Rideau N (1996). *In press*
- Porte D. (1991). *Diabetes* **40** 166-180.
- Raheja K.L, Linscheer W.G., Coulson R, Wentworth S and Fineberg S.E. (1980). *Horm. Metab. Res.* **12** 51.
- Raheja K.L, Linscheer W.G. and Patel DG (1986). *Horm. Metab. Res.* **18** 153.
- Rideau N, Simon J, Leclercq B (1986). *Endocrinol.* **119** 2635-2640.
- Rideau N, Simon J (1989a) *Gen. Comp. Endocrinol.* **73** 129-135.
- Rideau N, Simon J (1989b). *Amer. J. Physiol.* **257** E15-E19
- Rideau N, Simon J (1992). *Comp. Biochem. Physiol.* **103A** 739-745.
- Rideau N, Simon J (1993) *Comp. Biochem. Physiol.* **106A** 837-843
- Ruffier L, Crochet S, Rideau N (1996). 18<sup>e</sup> CECE Rouen, France
- Simon J (1984). *Diab. Metabol.* **10** 211-217.
- Simon J (1988); in: *Leanness in Domestic Birds*, Leclercq B and Whitehead, C.C. Eds, Butterworths, London.
- Taouis M, Derouet M, Chevalier B and Simon J (1993). *Gen. Comp. Endocrinol.* **89** 167-175.
- Tixier-Boichard M, Huybrechts L.M, Kühn E, Decuypere E, Charrier J & Mongin P (1989). *Gén. Sév. Evol.* **1** 217-234.