

La leptine chez le poulet

Chez le poulet comme chez les mammifères, la leptine joue un rôle dans le contrôle de l'ingestion et de l'adiposité. La sécrétion de cette hormone est régulée par de nombreux facteurs nutritionnels et hormonaux. Cet article fait le point des connaissances sur la leptine chez le poulet, espèce pour laquelle une meilleure maîtrise de l'état d'engraissement représente un enjeu économique majeur.

Chez les animaux domestiques, le contrôle de l'adiposité revêt une importance capitale. En effet, le développement excessif du tissu adipeux a des répercussions néfastes sur le métabolisme, la reproduction et peut également affecter la qualité de la viande. Chez le poulet, la sélection génétique a entraîné un accroissement rapide de la vitesse de croissance, des changements de la composition corporelle et a nettement amélioré les performances de reproduction. Cependant la sélection sur la vitesse de croissance des poulets de chair s'est accompagnée d'une augmentation de l'adiposité des animaux.

D'un point de vue métabolique, le poulet diffère des espèces mammifères par son hyperglycémie (1,8 - 2,0 g/l) et une relativement faible sensibilité à l'administration d'insuline hétérologue (Opdyke 1942). Chez le poulet en croissance, la lipogenèse se déroule presque exclusivement dans le foie, la capacité lipogé-

nique des adipocytes étant très faible (Leveille *et al* 1968). Dans ce contexte, la compréhension des mécanismes contrôlant les réserves énergétiques, la prise alimentaire et la dépense énergétique, présente un intérêt spécifique pour l'élevage des espèces aviaires.

1 / De la théorie lipostatique à la découverte de la leptine

Le contrôle du bilan énergétique implique des régulations complexes de la prise alimentaire et de la dépense énergétique. Ces régulations mettent en jeu des signaux centraux et périphériques de type aigu ou chronique, générant des réponses rapides ou à plus long terme. Kennedy (1953) fut le premier à émettre l'hypothèse de l'existence d'un facteur issu du tissu adipeux dont la fonction serait d'informer le système nerveux central de l'état des réserves énergétiques corporelles et d'engendrer des variations appropriées de la prise alimentaire, de la dépense énergétique ou de la partition des nutriments afin de maintenir le bilan énergétique. Cette théorie, dite lipostatique, fut étayée par la réalisation d'expériences de circulation croisée, ou parabiose, entre des rats normaux et des rats rendus obèses par lésions hypothalamiques. Ces expériences montraient une réduction de la prise alimentaire et une perte de poids des rats normaux (Hervey 1958). De même, des expériences de circulation croisée entre des souris génétiquement obèses et des souris normales ont permis de mettre en évidence de façon indirecte l'existence d'un facteur présent dans le sang des souris normales et capable d'entraîner une réduction de la prise alimentaire et un amaigrissement des souris obèses (Hausberger 1959). Ce facteur

Résumé

Chez les volailles, le contrôle du bilan énergétique représente un enjeu économique majeur dans la mesure où la sélection des espèces aviaires sur la vitesse de croissance s'est accompagnée d'un développement excessif de l'engraissement. Connue chez les mammifères pour son action sur le contrôle de la prise alimentaire et de la dépense énergétique, la leptine pourrait également jouer un rôle important dans le contrôle du bilan énergétique des volailles. Chez le poulet, la leptine est exprimée dans le tissu adipeux mais surtout dans le foie. Cette expression hépatique est probablement à mettre en relation avec le rôle joué par cet organe dans la lipogenèse chez les volailles. Comme chez les mammifères, la leptine reflète l'adiposité du poulet et l'expression de la leptine peut être régulée par l'état nutritionnel ou la composition du régime alimentaire. La leptine inhibe la prise alimentaire en agissant probablement sur des récepteurs situés au niveau de l'hypothalamus. Modulée par de nombreuses hormones impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire et des réserves énergétiques, les effets de la leptine chez le poulet semblent être similaires à ceux décrits chez les mammifères.

lipostatique fut découvert par Zhang *et al* en 1994. Produit du gène « obèse, ob » et appelé leptine, ce facteur lipostatique est une protéine de 16 kDa (146 acides aminés) synthétisée principalement par le tissu adipeux et sécrétée dans le sang. Chez les souris ob/ob, le gène codant pour la leptine comporte une mutation non-sens faisant apparaître un codon stop. Le gène muté code donc pour une protéine tronquée qui ne peut être reconnue par son récepteur.

Identifié en 1995, le récepteur de la leptine est une protéine transmembranaire (Tartaglia *et al* 1995). Le gène codant pour le récepteur de la leptine s'exprime dans l'hypothalamus et les plexus choroïdes, mais également dans divers organes périphériques comme le foie, le tissu adipeux, et les cellules β pancréatiques (Lollmann *et al* 1997). Plusieurs formes ont été mises en évidence et se différencient par la longueur de leur domaine intra-cytoplasmique (Lee *et al* 1996). Chez les souris db/db, le gène codant pour la forme longue du récepteur de la leptine comporte une mutation ponctuelle qui supprime l'expression de cette forme de récepteur, altérant ainsi la voie de signalisation. Ceci explique qu'à la différence des souris ob/ob, déficientes en leptine, les souris db/db ne maigrissent pas si leur circulation sanguine est croisée avec celle de souris normales (Coleman et Hummel 1969).

Depuis la découverte des gènes codant pour la leptine et son récepteur, de nombreuses études ont mis en évidence le rôle fondamental joué par cette hormone, non seulement dans la régulation de la prise alimentaire, mais également dans la dépense énergétique (Baile *et al* 2000).

2 / La leptine et son récepteur chez les oiseaux

2.1 / La leptine

Bien que Zhang *et al* (1994) suggéraient l'existence d'un gène codant pour la leptine chez le poulet, l'évidence de l'existence de ce gène ne fut apportée qu'en 1998 par Taouis *et al*. L'ADNc codant pour la leptine de poulet est proche de celui des mammifères : plus de 90 % d'homologie de séquence avec l'ADNc de la leptine murine et environ 80 % pour les autres leptines mammaliennes. Toutefois, la leptine de poulet présente un certain nombre de différences par rapport aux leptines des mammifères. D'un point de vue structural, la leptine de poulet comporte un acide aminé de moins que celle des mammifères (145 au lieu de 146) et se caractérise par la présence d'un résidu cystéine supplémentaire situé en position 3 (protéine mature). Cette cystéine pourrait jouer un rôle important dans la conformation de l'hormone. La séquence de l'ADNc de la leptine de poulet obtenue par Taouis *et al* (1998) a été confirmée par Ashwell *et al* (1999a) et plus récemment par Sato *et al* (2000). De même, l'ADNc de la leptine de dinde a été cloné et présente une très forte homologie de séquence avec celui de la leptine de poulet (Genbank AF082501).

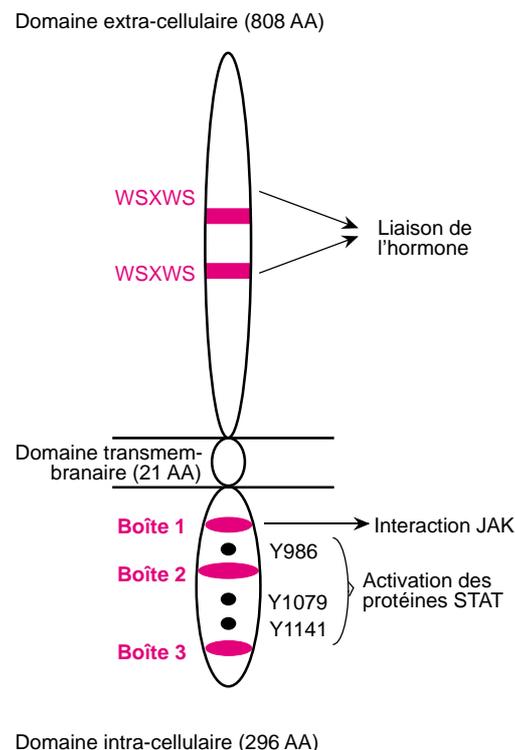
Une autre particularité de la leptine de poulet repose sur le fait que son gène s'exprime non seulement dans le tissu adipeux mais surtout dans le foie (Taouis *et al* 1998, Ashwell *et al* 1999a, Richards *et al* 2000). Cette expression majoritairement hépatique est probablement liée au rôle essentiel joué par le foie dans la lipogénèse chez les volailles (Leveille *et al* 1968).

2.2 / Le récepteur de la leptine

Cloné successivement par Ohkubo *et al* (2000) puis Horev *et al* (2000), le récepteur de la leptine de poulet se compose de 1148 acides aminés et ne présente que 60 % d'homologie de séquence avec les récepteurs de la leptine des mammifères. Bien que ce pourcentage soit relativement faible, la très haute conservation des motifs et des résidus tyrosine impliqués dans la liaison de l'hormone et dans l'activation des éléments de la voie de signalisation JAK-STAT confirme qu'il s'agit bien de la forme longue du récepteur de la leptine et que celle-ci est potentiellement fonctionnelle (figure 1). Tout comme chez les mammifères, ce récepteur est exprimé dans l'hypothalamus ainsi que dans de nombreux organes périphériques comme les ovaires, l'intestin, le foie, le rein et le pancréas (Benomar *et al* 2000, Ohkubo *et al* 2000).

Figure 1. Représentation schématique du récepteur de la leptine de poulet.

Le récepteur de la leptine de poulet est une protéine transmembranaire appartenant à la super-famille des récepteurs des cytokines de classe I. Les boîtes 1, 2 et 3 ainsi que les résidus tyrosine Y986, Y1079 et Y1141 représentent des éléments conservés entre les différents récepteurs de cette super-famille. Les motifs WSXWS sont impliqués dans la liaison de l'hormone. La boîte 1 représente la zone d'interaction avec la Janus Kinase JAK. Les résidus tyrosine Y986, Y1079 et Y1141 sont impliqués dans l'activation des facteurs de transcription STAT.



Sachant que l'engraissement excessif des poulets représente un enjeu économique important pour la filière avicole, différentes études ont été menées afin de déterminer le rôle de cette hormone dans le contrôle de l'équilibre énergétique chez le poulet.

3 / Facteurs de variations de la sécrétion et rôle de la leptine chez le poulet

3.1 / Etat nutritionnel et leptine

L'impact de l'état nutritionnel sur la leptinémie a été démontré chez les mammifères ; la prise alimentaire induit une augmentation du taux de leptine circulante alors que celui-ci diminue avec l'état de jeûne chez l'Homme (Boden *et al* 1996). De même, la sous-alimentation des bovins et des ovins conduit à une diminution de la leptinémie (Chilliard *et al* 1999). Une baisse de la leptinémie est également observée lors du rationnement alimentaire des jeunes truies (Louveau *et al* 2000). La réalisation d'études similaires chez le poulet a nécessité la mise au point de techniques de dosage de la leptine circulante. Ainsi, un dosage radio-immunologique spécifique de la leptine de poulet a été développé (Dridi *et al* 2000b) grâce à la production de leptine recombinante de poulet (Raver *et al* 1998) et au développement de sérums polyclonaux spécifiquement dirigés contre cette protéine recombinante. Parallèlement, une autre technique basée sur la détection par Western-blot de la leptine circulante à l'aide d'un sérum polyclonal a été mise au point par Richards *et*

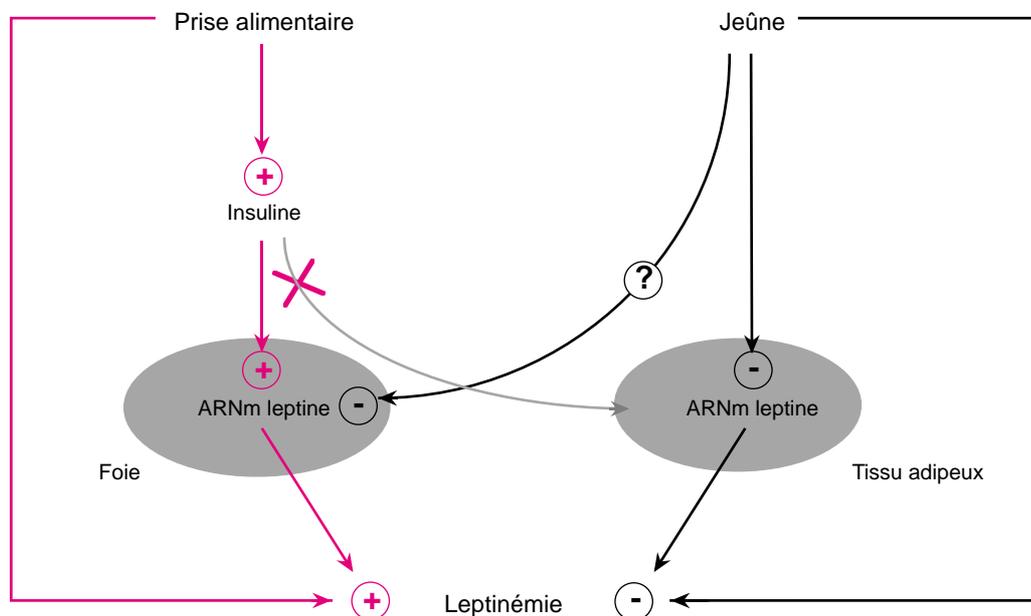
al (2000). L'utilisation de ces techniques a permis de démontrer que chez le poulet, le jeûne diminue significativement la leptinémie. Cette diminution semble être liée à une modification du niveau d'expression des ARN messagers (ARNm) codant pour la leptine. En effet, un jeûne de 24 heures réduit significativement le taux d'ARN messagers codant pour la leptine dans le tissu adipeux chez le poulet et la réalimentation permet un retour progressif aux taux d'origine (Sato *et al* 2000). Ces résultats sont en accord avec les études précédemment réalisées chez les ruminants : on observe une réduction importante de l'expression des ARNm codant pour la leptine après un jeûne de 48 heures chez la vache (Tsuchiya *et al* 1998) et l'agneau (Kumar *et al* 1998). Ces résultats peuvent être mis en relation avec le rôle joué par l'insuline dans la régulation de l'expression de la leptine. En effet, chez le poulet comme chez les mammifères, l'insuline est capable de stimuler l'expression du gène de la leptine par le foie (Ashwell *et al* 1999a). Or, tout comme la leptinémie, l'insulinémie est négativement régulée par le jeûne et positivement par la réalimentation. Ainsi, l'hyperinsulinémie induite par la réalimentation pourrait contribuer à l'augmentation concomitante de l'expression de la leptine (figure 2).

La composition de l'aliment, et plus particulièrement la composition lipidique du régime alimentaire, pourrait également influencer l'expression de la leptine chez le poulet. En effet, un régime riche en trioléine 18:1 (n-9) induit une augmentation significative de l'expression des ARNm codant pour la leptine comparé à des régimes riches en trilinoléine

Chez le poulet, la leptine est synthétisée dans le foie et dans le tissu adipeux.

Figure 2. Régulation de la synthèse et de la sécrétion de la leptine par l'état nutritionnel chez le poulet ; interaction avec l'insuline.

La prise alimentaire augmente la leptinémie alors que le jeûne la réduit. L'insuline augmente l'expression des ARNm codant pour la leptine dans le foie mais pas dans le tissu adipeux. Dans ce contexte, l'hyperinsulinémie induite par la prise alimentaire pourrait contribuer à l'augmentation de l'expression et de la sécrétion de la leptine par le foie. Le jeûne induit une diminution de l'expression des ARNm codant pour la leptine dans le tissu adipeux. L'effet du jeûne sur l'expression hépatique de la leptine reste à démontrer.



18:2 (n-6) ou trilinoléine 18:3 (n-3). Sachant que l'hydrolyse des lipoprotéines par la lipoprotéine lipase du poulet est négativement corrélée au degré d'insaturation des lipides alimentaires (Sato *et al* 1999), l'expression de la leptine par le tissu adipeux pourrait être corrélée à l'activité de la lipoprotéine lipase et par conséquent à l'accumulation des lipides dans ce tissu. De plus, les acides gras alimentaires poly-insaturés de type n-3 diminuent la concentration des triglycérides plasmatiques et l'accumulation de lipides dans le tissu adipeux en réduisant directement l'expression de l'acide gras synthétase (Fukuda *et al* 1997). Par conséquent, il est possible que l'expression de la leptine chez le poulet puisse être modifiée par un régime riche en acides gras poly-insaturés de type n-3. Cette modification serait associée à des variations de la synthèse des acides gras par le foie.

Sur le long terme, la régulation de la synthèse et de la sécrétion de la leptine est principalement liée au degré d'adiposité des mammifères. Ainsi chez l'Homme, la leptinémie est fortement corrélée à l'indice de masse corporelle ainsi qu'au développement du tissu adipeux (Considine *et al* 1996). De même, chez les bovins, la leptinémie augmente avec la taille des adipocytes et est un bon indicateur de l'adiposité de ces animaux (Chilliard *et al* 1999). Chez la poule reproductrice lourde, la leptinémie augmente avec l'âge et atteint son maximum chez l'adulte à la ponte du premier œuf (Dridi *et al* 2000b ; tableau 1). Sachant que l'adiposité des poules reproductrices lourdes augmente également de façon importante avec l'âge (Yu *et al* 1992), l'adiposité, comme c'est le cas chez les mammifères, est probablement un élément majeur de la régulation de l'expression de la leptine chez les volailles.

Tableau 1. Évolution avec l'âge de la leptinémie (dosage radio-immunologique spécifique de la leptine de poulet) chez la poule reproductrice de type chair (Dridi *et al* 2000b).

| Age (semaines) | Leptinémie (ng/ml) Moyenne \pm SEM | n |
|----------------|---|----|
| 15 | 1,48 \pm 0,10 | 8 |
| 18 | 1,49 \pm 0,06 | 20 |
| 22 | 2,71 \pm 0,17* | 18 |

* P<0,001 lorsque la leptinémie à 22 semaines est comparée à celles déterminées à 15 ou 18 semaines.

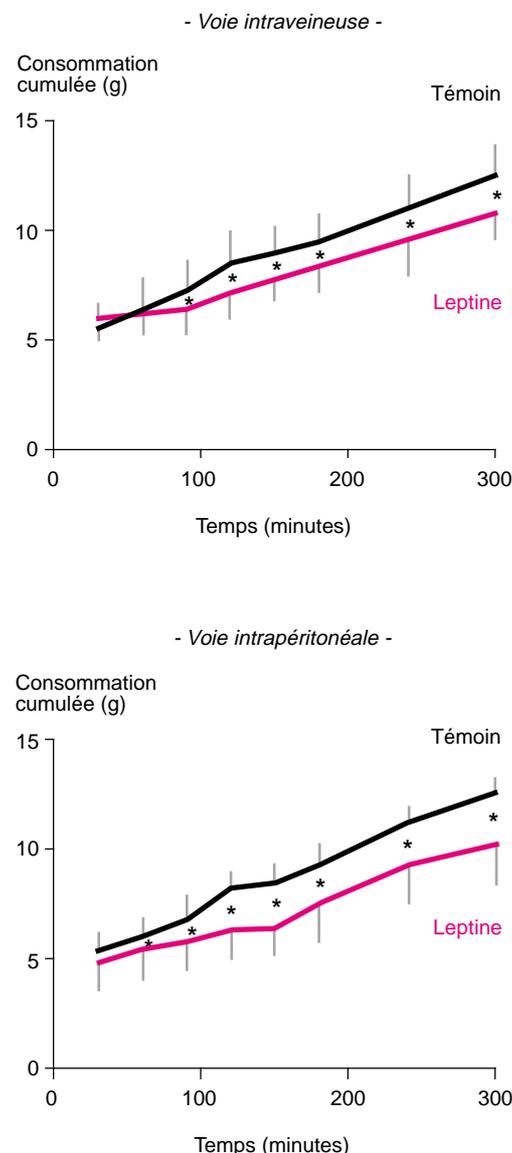
3.2 / Régulation de la prise alimentaire par la leptine

Le rôle de la leptine le plus étudié chez les mammifères concerne la régulation de la prise alimentaire. Chez l'Homme et les rongeurs, l'hyperphagie peut être un symptôme de déficience en leptine ou d'une défaillance de la voie de signalisation de cette hormone. Chez le poulet, différentes études ont été réalisées afin de déterminer le rôle de la leptine dans la régulation de l'ingestion. Ainsi, l'administration de leptine recombinante de poulet par voie intra-péri-

tonéale ou intraveineuse réduit la prise alimentaire de poulets préalablement mis à jeun pendant 2 heures puis réalimentés 30 minutes après l'injection de leptine. Chez les poulets de chair âgés de 9 jours, l'injection par voie intraveineuse de 1 mg de leptine/kg de poids vif induit une réduction de la prise alimentaire cumulée d'environ 49 % (Raver *et al* 1998 ; figure 3). De même, chez les poulets de souche ponte âgés de 5 semaines, l'injection intrapéritonéale de lepti-

Figure 3. Effet d'une injection intraveineuse ou intrapéritonéale de leptine recombinante de poulet sur la prise alimentaire du poulet de chair âgé de 9 jours (8 poulets par traitement ; adapté de Raver *et al* 1998).

Les poulets ont été mis à jeun quotidiennement pendant 3 jours de 9h00 à 11h00. Le jour de l'expérience, les animaux ont été mis à jeun pendant 90 minutes avant de recevoir une injection de leptine (temps 0) de 10 mg/kg de poids vif par voie intraveineuse ou intrapéritonéale. Les animaux ont été réalimentés 30 minutes après l'injection et leur consommation alimentaire a été mesurée toutes les 30 minutes. Les animaux témoins ont été traités par une solution saline. Le cumul de la prise alimentaire à 0,5 heure débute entre 4 et 6 g car la mesure de la prise alimentaire prend en compte l'aliment consommé pendant la nuit précédant l'injection.



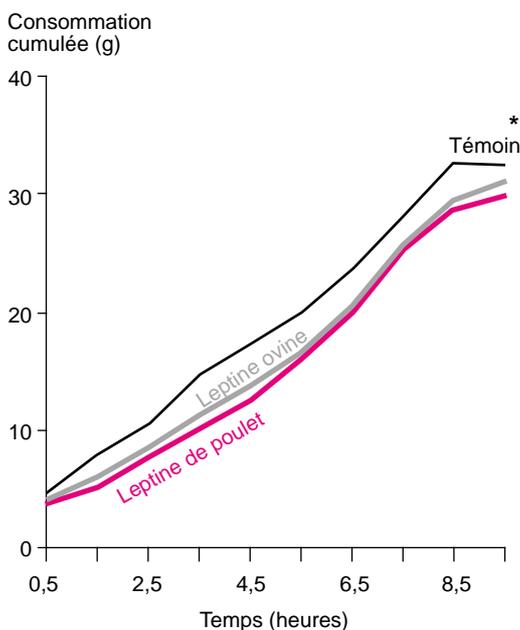
ne recombinante de poulet ou de leptine ovine (1 mg/kg) provoque une diminution comparable de l'ingestion de l'ordre de 20 à 31 % au cours des 8 heures qui suivent la réalimentation. L'effet maximal de la leptine est atteint après 4 heures de réalimentation. La prise alimentaire cumulée est alors réduite de 31,5 % pour la leptine de poulet et de 24,6 % avec la leptine ovine (Dridi *et al* 2000a ; figure 4).

La leptine de poulet et la leptine ovine exercent des effets comparables sur le comportement alimentaire du poulet. En effet, on observe une réduction du temps passé à manger similaire avec les deux hormones ainsi qu'une absence d'effet sur le nombre d'approches de la mangeoire. Par conséquent, il semble que chez le poulet, la réduction de la prise alimentaire induite par une injection de leptine résulte d'une diminution de la durée moyenne des repas plutôt que d'une modification de leur fréquence. Ce comportement

Figure 4. Effet d'une injection intrapéritonéale de leptine recombinante de poulet ou de leptine ovine sur la prise alimentaire du poulet de souche ponte âgé de 5 semaines (adapté de Dridi *et al* 2000a).

Les poulets (2 groupes de 9 individus) ont été mis à jeun quotidiennement pendant 3 jours de 9h00 à 11h00. Le premier jour de l'expérience, les animaux ont été mis à jeun pendant 90 minutes avant de recevoir une injection de solution saline puis ont été réalimentés 30 minutes plus tard. La prise alimentaire a été mesurée en continu pendant 24 heures. Le deuxième jour (temps 0), les deux groupes de poulets ont reçu une injection de leptine recombinante de poulet ou de leptine ovine (1 mg/kg de poids vif). Les animaux ont été réalimentés 30 minutes après l'injection et leur consommation alimentaire a été mesurée comme pour le premier jour de l'expérience. Le troisième jour, les traitements effectués le deuxième jour ont été inversés entre les deux groupes de poulets. Ainsi, les courbes correspondent aux valeurs moyennes de la prise alimentaire cumulée de 18 poulets par traitement.

* les valeurs du témoin sont significativement différentes de celles des poulets traités.



alimentaire diffère quelque peu de celui observé chez les rongeurs chez qui une injection de leptine inhibe la prise alimentaire en réduisant la taille des repas sans affecter la durée ou la fréquence des repas (Flynn et Plata-Salaman 1999). Bien que les doses de leptine utilisées chez la souris aient été plus faibles que celles administrées aux poulets, il semble que l'effet de la leptine sur l'inhibition de la prise alimentaire soit plus importante et plus durable chez la souris que chez le poulet (Rentsch *et al* 1995). Cet effet pourrait s'expliquer par la différence d'affinité de ces deux hormones pour leur propre récepteur.

Afin de déterminer l'importance de la présence d'une cystéine supplémentaire (position 3) dans la séquence de la leptine sur l'activité de cette hormone chez le poulet, ce résidu cystéine a été muté en résidu alanine (C4S), et la protéine recombinante ainsi mutée (leptine C4S) a été produite (Dridi *et al* 2000a). Injectée par voie intraveineuse à des poulets de chair âgés de 9 jours ou par voie intrapéritonéale à des poulets de souche « ponte » de 5 semaines, la leptine mutée induit une réduction de la prise alimentaire similaire à celle obtenue avec la leptine native de poulet. Il semble donc que la présence de cette cystéine n'affecte pas l'efficacité de l'hormone en ce qui concerne la régulation de la prise alimentaire. Le rôle spécifique de cette cystéine, s'il existe, reste donc à déterminer.

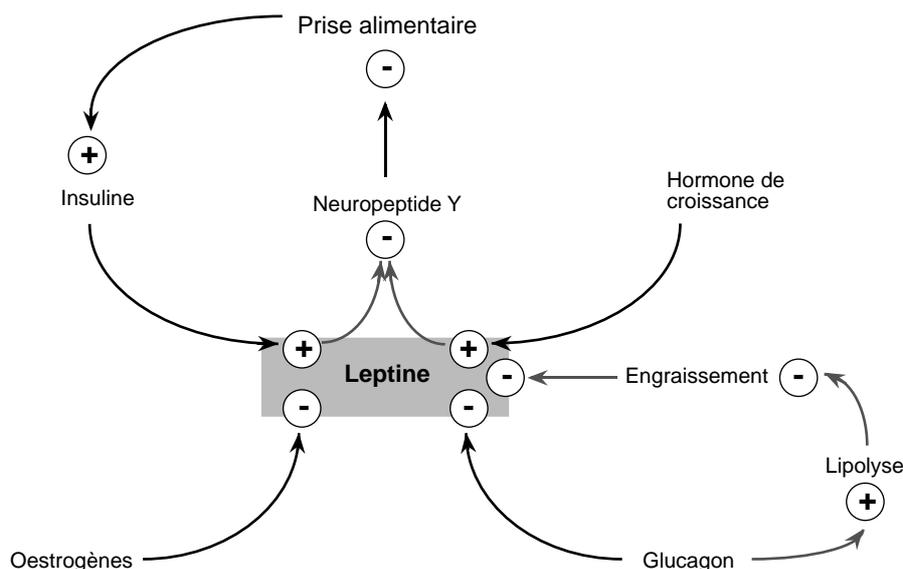
3.3 / Modes d'action de la leptine (figure 5)

Chez les mammifères, la leptine réduit la prise alimentaire en agissant sur l'hypothalamus où elle régule l'expression d'un certain nombre de neuromédiateurs impliqués dans le contrôle de l'ingestion. Ainsi, la leptine réduit l'expression du gène codant pour le neuropeptide Y (NPY), un puissant stimulateur de l'appétit. Cependant, la leptine module également l'appétit et l'adiposité par des voies de contrôle indépendantes du NPY. En effet, les souris dont le gène codant pour le NPY a été inactivé, présentent une prise alimentaire et un poids corporel normaux et répondent à une injection de leptine de façon similaire à des souris normales (Erickson *et al* 1996). Chez le poulet, l'implication du NPY dans le contrôle de la prise alimentaire par la leptine n'a pas encore été clairement démontrée. Toutefois, il semble que l'action de la leptine sur la prise alimentaire fasse intervenir, comme chez les mammifères, le système nerveux central et plus particulièrement l'hypothalamus. En effet, il a été démontré que l'injection intra-cérébroventriculaire de leptine humaine induit une réduction de la prise alimentaire aussi bien chez des poulets à croissance rapide (broiler) que chez des poulets de souche ponte à croissance lente (Denbow *et al* 2000 ; figure 6). Ces résultats sont comparables à ceux précédemment obtenus dans l'espèce porcine (Barb *et al* 1998). Cependant, il est important de signaler que des résultats contradictoires à ceux publiés par Denbow *et al* (2000) avaient été obtenus par Bungo *et al* en 1999. Les résultats divergents obtenus par ces deux équipes

L'action de la leptine sur la prise alimentaire ferait intervenir le système nerveux central et plus particulièrement l'hypothalamus.

Figure 5. Interaction de la leptine avec certains régulateurs de la prise alimentaire et de l'engraissement chez le poulet.

Chez le poulet, la leptine réduit la prise alimentaire en inhibant probablement l'expression du neuropeptide Y. L'insuline, l'hormone de croissance, les oestrogènes et le glucagon sont impliqués dans la régulation de la prise alimentaire chez le poulet ainsi que dans la régulation de l'expression du gène codant pour la leptine. Chez le poulet, l'adiposité augmente la leptinémie. Les facteurs lipolytiques comme le glucagon pourraient participer à la réduction de l'expression de la leptine. Les interactions démontrées sont illustrées par des flèches noires et les interactions probables par des flèches grises.



Plusieurs hormones sont impliquées dans la régulation de l'ingestion. Elles interviendraient en modulant l'expression du gène codant pour la leptine.

pourraient être attribués à la source de leptine utilisée ou à l'âge des animaux, 2 jours pour l'étude réalisée par Bungo *et al* contre 4 à 7 semaines pour celle effectuée par Denbow *et al*. Il est tout à fait possible que la sensibilité du poulet à la leptine ne s'établisse qu'à partir d'un certain âge. Par conséquent, il semble que chez le poulet, tout comme chez les mammifères, la leptine agisse via l'hypothalamus, mais son mode d'action reste encore à préciser. La localisation du NPY dans l'hypothalamus et son effet avéré sur l'appétit chez le poulet laisse supposer que la leptine agit sur le noyau arqué pour inhiber l'expression du NPY (Kuenzel *et al* 1987, Kuenzel et McMurtry 1988).

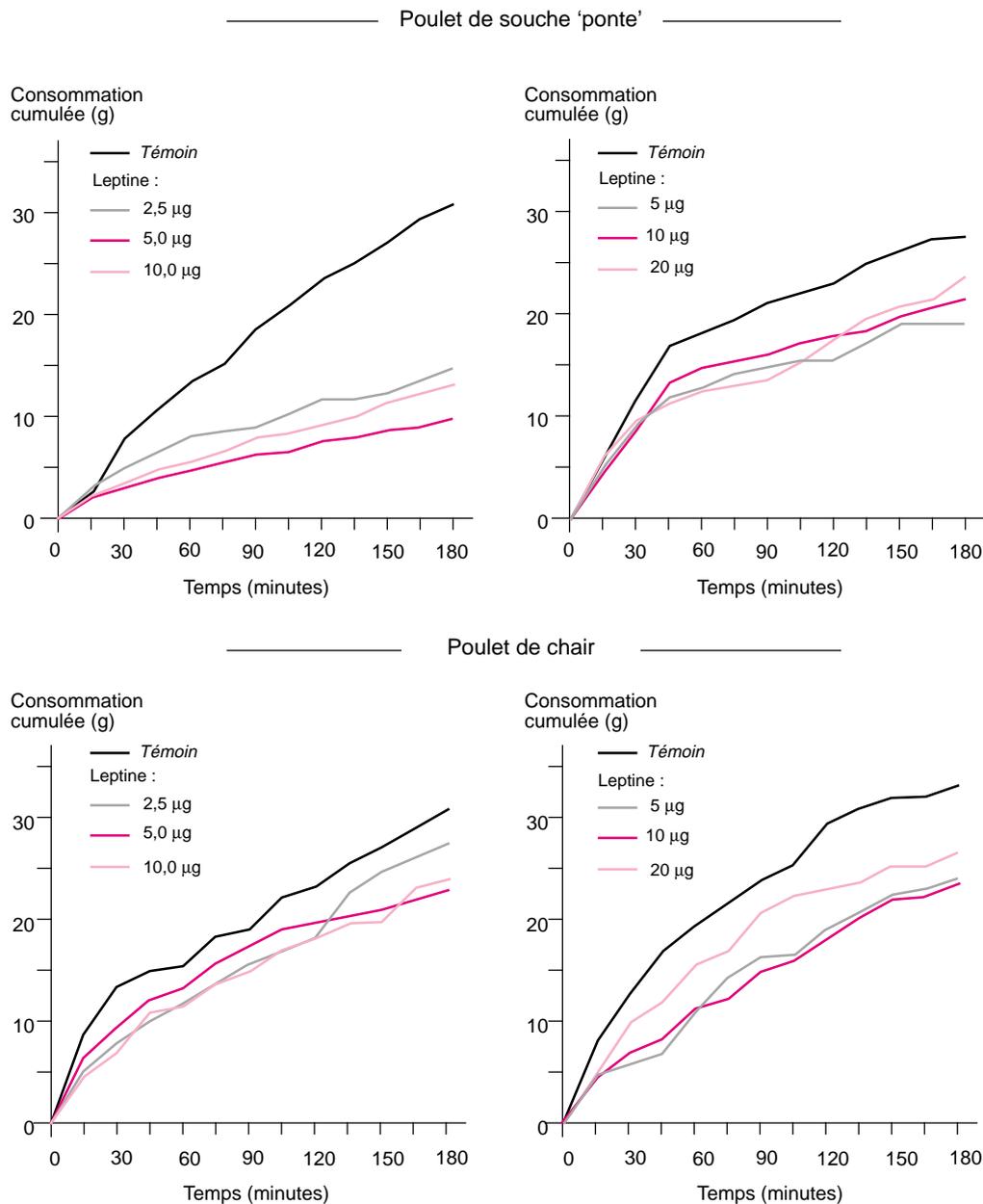
La leptine n'est pas la seule hormone impliquée dans le contrôle de l'ingestion. Le rôle de l'insuline, de l'hormone de croissance, du glucagon et des oestrogènes dans le contrôle de l'ingestion et des réserves corporelles a déjà été démontré chez les mammifères et les espèces aviaires. L'action de ces diverses hormones pourrait être liée à celle de la leptine. Ainsi l'insuline jouerait un rôle important dans la régulation de la sécrétion de la leptine. Une augmentation du taux circulant d'hormone de croissance (GH) pourrait réduire la prise alimentaire du poulet de plus de 30 % (Rosebrough *et al* 1991). Cependant le mode d'action de la GH pour réduire la prise alimentaire reste à déterminer, aussi bien chez le poulet que chez les mammifères. Plusieurs études ont tenté d'établir un lien entre la régulation de la prise alimentaire par la leptine et la GH. Chez le poulet, la perfusion chronique de GH pendant 7 jours augmente l'expression de la leptine hépatique (Ashwell *et al* 1999b). Ce résultat est en accord avec ceux rapportés chez le bouvillon (Houseknecht *et al* 1998) et

les ovins (Raymond *et al* 1997). L'effet de la GH sur l'expression de la leptine est direct et n'est pas dû à la réduction concomitante de la prise alimentaire. Comme chez le rat Zucker (Isozaki *et al* 1999), il semble peu probable que l'action de la GH sur l'expression de la leptine hépatique soit médiée par IGF-1, car le traitement de poulet par une perfusion d'IGF-1 ne modifie pas l'expression de la leptine (Ashwell *et al* 1999a). Il a également été mis en évidence qu'un traitement par la GH recombinante de poulet induisait une diminution de l'expression hypothalamique du NPY (Wang *et al* 1998). Ainsi, il est possible que la GH réduise la prise alimentaire du poulet en provoquant une augmentation de la synthèse de leptine inhibant à son tour l'expression du NPY (cf figure 5).

Contrairement à l'insuline et à la GH, les oestrogènes réduisent l'expression de la leptine dans le foie et le tissu adipeux du poulet (Ashwell *et al* 1999a). Ceci pourrait être mis en relation avec le rôle joué par les oestrogènes dans le contrôle de la prise alimentaire et le transfert des phospholipides chez le poulet (Takahashi et Jensen 1985, Rusinol et Bloj 1989). Il est également possible que la leptine participe au contrôle de la fonction de reproduction. Dans ce cadre, l'interaction entre les oestrogènes et la leptine revêt un intérêt particulier d'un point de vue économique dans la mesure où la production d'œufs chez les poules reproductrices de chair s'accompagne d'une augmentation de leur appétit nettement supérieur à leurs besoins. Il est donc nécessaire de rationner ces animaux afin de limiter le développement de l'adiposité et éviter l'apparition des troubles de la reproduction et locomoteurs (Bornstein *et al* 1984).

Figure 6. Effet d'injections intra-cérébroventriculaires de leptine recombinante humaine sur la prise alimentaire du poulet de souche ponte de 7 semaines et du poulet de chair de 4 semaines (adapté de Denbow et al 2000).

Sous anesthésie (pentobarbital, 25 mg/kg de poids vif), une canule a été implantée dans le ventricule latéral droit de chaque animal. Les injections ont débuté au minimum 3 jours après l'implantation des canules. Pour chaque souche de poulet utilisée, l'expérience a été réalisée suivant un modèle en carré latin basé sur 8 individus. Les valeurs témoins ont été obtenues après injection de fluide cérébro-spinal artificiel (aCSF). Pour chaque souche, deux expériences ont été réalisées avec des doses différentes de leptine. Pendant les 3 heures suivant l'injection, la prise alimentaire a été mesurée toutes les 15 minutes.



Chez le poulet, le glucagon, qui joue un rôle essentiel dans le contrôle de la lipolyse, est capable d'inhiber l'expression de la leptine (Ashwell *et al* 1999a). L'AMPc pourrait être impliqué dans cette inhibition. En effet, chez le poulet, la stimulation de la lipolyse par le glucagon s'accompagne d'une augmentation simultanée, faible mais soutenue, du niveau d'AMPc (Kitabgi *et al* 1976). Or, chez les mammifères, l'AMPc inhibe directement la transcription du gène de la leptine du fait de la présence d'un élément de réponse à l'AMPc dans son promoteur (Gong *et al* 1996). Le promoteur du gène de la leptine de poulet n'étant

pas encore connu, l'action directe du glucagon via l'AMPc sur l'expression du gène de la leptine reste à confirmer.

Conclusion

La sécrétion de la leptine de poulet est régulée par de nombreux facteurs d'ordre nutritionnel et hormonaux. Cette hormone joue un rôle important dans le contrôle de la prise alimentaire tout comme cela a été précédemment décrit chez la plupart des espèces mammifères. Probable relais de nombreuses hormones impliquées dans le contrôle de l'inges-

tion et de l'adiposité, la leptine de poulet peut également être considérée comme un facteur lipostatique informant le système nerveux central du niveau des réserves énergétiques de l'animal.

Chez l'Homme et les animaux dont l'obésité et l'hyperphagie sont liées à une déficience génétique en leptine, l'administration de leptine exogène conduit à une diminution importante de la prise alimentaire et de la masse corporelle. Toutefois, dans les nombreux cas d'obésité ayant d'autres origines, le rôle de la leptine reste assez obscur. Chez les mammifères comme chez le poulet, la synthèse et la sécrétion de leptine augmentent avec l'accroissement des réserves adipeuses, ce qui suggère l'existence d'un phénomène de résistance à la leptine. Ainsi chez le poulet, la lep-

tinémie augmente avec l'âge mais la prise alimentaire n'est pas pour autant réduite. S'il apparaît comme difficile d'agir sur la prise alimentaire du poulet via la leptine, il est peut-être possible d'orienter les actions physiologiques de cette hormone vers une diminution de l'engraissement, une utilisation préférentielle des nutriments par le muscle et/ou une augmentation de la dépense énergétique. En effet, Sato *et al* (2000) ont démontré que la composition lipidique du régime pouvait influencer l'expression de la leptine et l'accumulation des lipides dans le tissu adipeux. Ainsi, la recherche de nouvelles stratégies nutritionnelles modulant la synthèse et la sécrétion de la leptine pourrait apporter des solutions intéressantes au problème de l'engraissement des volailles.

Remerciements

Les auteurs remercient Rosa Peresson, Karine Bigot et Michel Derouet pour l'aide

essentielle qu'ils leur ont apportée dans la préparation de ce manuscrit.

Références

- Ashwell CM, Czerwinski SM, Brocht DM, McMurtry JP, 1999a. Hormonal regulation of leptin expression in broiler chickens. *Am. J. Physiol.*, 276, R226-R232.
- Ashwell CM, McMurtry JP, Wang XH, Zhou Y, Vasilatos-Youken R, 1999b. Effects of growth hormone and pair-feeding on leptin mRNA expression in liver and adipose tissue. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 17, 77-84.
- Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ, 2000. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Annu. Rev. Nutr.*, 20, 105-127.
- Barb CR, Yan X, Azain MJ, Kraeling RR, Rampacek GB, Ramsay TG, 1998. Recombinant porcine leptin reduces feed intake and stimulates growth hormone secretion in swine. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 15, 77-86.
- Benomar Y, Taouis M, Rideau N, 2000. La leptine inhibe la sécrétion d'insuline du poulet. *Nutrition Clinique et Métabolisme (Tours, France)*, 14 (suppl. 2), C07-127.
- Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I, 1996. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 3419-3423.
- Bornstein S, Plavnik I, Lev Y, 1984. Body weight and/or fatness as potential determinants of the onset of egg production in broiler breeder hens. *Br. Poult. Sci.*, 25, 323-341.
- Bungo T, Shimojo M, Masuda Y, Tachibanab T, Tanaka S, Sugahara K, Furuse M, 1999. Intracerebroventricular administration of mouse leptin does not reduce food intake in chicken. *Brain Res.*, 817, 196-198.
- Chilliard Y, Bocquier F, Delavaud C, Faulconnier Y, Bonnet M, Guerre-Millo M, Martin P, Ferlay A, 1999. La leptine chez le ruminant. Facteurs de variation physiologiques et nutritionnels. *INRA Prod. Anim.*, 12, 225-237.
- Coleman DL, Hummel KP, 1969. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am. J. Physiol.*, 217, 1298-1304.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas, Stephens TW, Nyce MR, et al., 1996. Serum immunoreactive-leptin concentration in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. of Med.*, 334, 292-295.
- Denbow DM, Meade S, Robertson A, McMurtry JP, Richards M, Ashwell CM, 2000. Leptin-induced decrease in food intake in chickens. *Physiol. Behav.*, 69, 359-362.
- Dridi S, Raver N, Gussakovsky EE, Derouet M, Picard M, Gertler A, Taouis M, 2000a. Biological activities of recombinant chicken leptin C4S analog compared with unmodified leptins. *Am. J. Physiol.*, 279, E116-E123.
- Dridi S, Williams J, Bruggeman V, Onagbesan M, Raver N, Decuyper E, Djiane J, Gertler A, Taouis M, 2000b. A chicken leptin-specific radioimmunoassay. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 18, 325-335.
- Erickson JC, Hollopeter G, Palmiter RD, 1996. Attenuation of the obesity syndrome of ob/ob mice by the loss of neuropeptide Y. *Science*, 274, 1704-1707.
- Flynn MC, Plata-Salaman CR, 1999. Leptin (OB protein) and meal size. *Nutrition*, 508-509.
- Fukuda H, Iritani N, Noguchi T, 1997. Transcriptional regulatory regions for expression of fatty acid synthase. *FEBS Lett.*, 406, 243-248.
- Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weitraub BD, 1996. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *J. Biol. Chem.*, 271, 3971-3974.
- Hausberger FX, 1959. Parabiosis and transplantation experiments in hereditarily obese mice. *Anat. Rec.*, 130, 313-320.
- Hervey GR, 1958. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J. Phys.*, 145, 336-352.
- Horev G, Einat P, Aharoni T, Eshdat Y, Friedman-Einat M, 2000. Molecular cloning and properties of the chicken leptin receptor (CLEPR) gene. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 162, 95-106.
- Houseknecht KL, Portocarrero CP, Ji S, Lemenager RP, Spurlock ME, 1998. Growth hormone (GH) regulation of leptin gene expression in bovine adipose tissue: in vitro and in vivo studies. *Int. J. Obesity*, 22 (suppl. 3), S166 (Abstract).
- Isozaki O, Tsushima T, Miyakawa M, Nozoe Y, Demura H, Seki H, 1999. Growth hormone directly inhibits leptin gene expression in visceral fat tissue of Zucker rats. *J. Endocrinol.*, 161, 511-516.
- Kennedy GC, 1953. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc. R. Soc.*, 140, 578-592.

- Kitabgi P, Rosselin G, Bataille D, 1976. Interactions of glucagon and related peptides with chicken adipose tissue. *Horm. Metab. Res.*, 8, 266.
- Kuenzel WJ, McMurtry JP, 1988. Neuropeptide Y : brain localization and central effects on insulin plasma level in chicks. *Physiol. Behav.*, 44, 669-678.
- Kuenzel WJ, Douglass LW, Davison BA, 1987. Robust feeding following central administration of neuropeptide Y and peptide YY in chicks. *Peptides*, 8, 823-828.
- Kumar B, Francis SM, Suttie JM, Thompson MP, 1998. Expression of obese mRNA in genetically lean and fat selection lines of sheep. *Comp. Biochem. Physiol.*, 120(B), 543-548.
- Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM, 1996. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature (London)*, 379, 632-635.
- Leveille GA, O'Hea EK, Chakrabarty K, 1968. In vivo lipogenesis in the domestic chicken. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 128, 398-401.
- Lollmann B, Gruninger S, Stricker-Krongrad A, Chiesi M, 1997. Detection and quantification of the leptin receptor splice variants Ob-Ra, b, and e in different mouse tissues. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 238, 648-652.
- Louveau I, Quesnel H, Prunier A, 2000. GH and IGF-I binding sites in adipose tissue, liver, skeletal muscle and ovaries of feed-restricted gilts. *Reprod. Nutr. Dev.*, 40, 571-578.
- Ohkubo T, Tanaka M, Nakashima K, 2000. Structure and tissue distribution of chicken leptin receptor (cOb-R) mRNA. *Biochim. Biophys. Acta*, 1491, 303-308.
- Opdyke DF, 1942. Response of fasted and non fasted chicks to insulin. *Endocrinology*, 31, 363.
- Raver N, Taouis M, Dridi S, Derouet M, Simon J, Robinson B, Djiane J, Gertler A, 1998. Large-scale preparation on biologically active recombinant chicken obese protein (leptin). *Protein Expr. Purif.*, 14, 403-408.
- Raymond SR, Thomas MG, Carroll JA, Matteri RL, Keisler DH, 1997. Zeranol and growth hormone treatment differentially influenced mRNA levels of the obesity protein, leptin, and the GH receptor in growth wethers. *J. Anim. Sci.*, 75, Suppl. 1, 225.
- Rentsch J, Levens N, Chiesi M, 1995. Recombinant ob-gene product reduces food intake in fasted mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 214, 131-136.
- Richards MP, Caperna TJ, Elsasser TH, Ashwell CM, McMurtry JP, 2000. Design and application of a polyclonal peptide antiserum for universal detection of leptin protein. *J. Biochem. Biophys. Methods*, 45, 147-156.
- Rosebrough RW, McMurtry JP, Vasilatos-Youken R, 1991. Effect of pulsatile or continuous administration of pituitary-derived chicken growth hormone (pcGH) on lipid metabolism in broiler pullets. *Comp. Biochem. Physiol.*, 99, 207-214.
- Rusinol AE, Bloj B, 1989. Estrogen treatment increases phospholipid transfer activities in chicken liver. *J. Biol. Chem.*, 264, 6612-6614.
- Sato K, Takahashi T, Takahashi Y, Shiono H, Katoh N, Akiba Y, 1999. Preparation of chylomicron and VLDL with monoacid-rich triacylglycerol and characterization of kinetic parameters in lipoprotein lipase hydrolysis in chickens. *J. Nutr.*, 129, 126-131.
- Sato K, Nishida M, Takahashi T, Akiba Y, 2000. Nutritional regulation of leptin expression in adipose tissues of broiler chickens. *XXI World's Poultry Congress August 2000 (Montreal, Canada)*, 17, p 27.
- Takahashi K, Jensen LS, 1985. Liver response to diet and estrogen in White Leghorn and Rhode Island Red chickens. *Poult. Sci.*, 64, 955-962.
- Taouis M, Chen JW, Daviaud C, Dupont J, Derouet M, Simon J, 1998. Cloning the chicken leptin gene. *Gene*, 208, 239-242.
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Snker S, Moriarty A, Moore KJ, Tepper RI, 1995. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 83, 1263-1271.
- Tsuchiya T, Nagao Y, Ozawa A, Matsumoto M, Sugahara K, Kubo T, Kato H, 1998. Decrease of the obese gene expression in bovine subcutaneous adipose tissue by fasting. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 62, 2068-2069.
- Wang XH, Day JR, Beard JL, Zhou Y, Vasilatos-Youken, 1998. Evidence for mediation of the depressive effect of growth hormone on voluntary feed intake by neuropeptide Y and monoamines. *Poult. Sci.*, 77 (suppl. 1), 33.
- Yu MW, Robinson FE, Robblee AR, 1992. Effect of feed allowance during rearing and breeding on female broiler breeders. 1. Growth and carcass characteristics. *Poultry Sci.*, 71, 1739-1749.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM, 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature (London)*, 372, 425-432.

Abstract

Leptin in chicken.

In poultry, whole-body energy homeostasis control is economically essential, since poultry selection for growth is associated with an increased body fat storage. In mammals, leptin is involved in the regulation of food intake and body energy expenditure. In chicken, this hormone may play a similar role. In chicken, the leptin gene is expressed not only by adipose tissue but especially by the liver. Hepatic expression of leptin in the chicken is most likely associated with the almost exclusive role played by this organ in lipogenesis. As in mammals, chicken leptin level reflects body fat store

and the expression of this hormone may be regulated by the nutritional status of the animal and composition of its diet. Acting probably on a receptor located in the hypothalamus, leptin inhibits food intake of chicken. Modulated by several factors also involved in the regulation of food intake and energy expenditure in the chicken, leptin effects seem to be similar in chicken and mammalian species.

CASSY S., DRIDI S., PICARD M., TAOUIS M., 2001. La leptine chez le poulet. *INRA Prod. Anim.*, 14, 161-169.

