

Évolution de la sensibilité à l'insuline au cours du cycle de reproduction chez la truie

Michel ÉTIENNE, Marie-Christine PÈRE

Unité Mixte de Recherches sur le Veau et le Porc, INRA, 35590 Saint-Gilles, France
avec la collaboration technique de Valérie BEAUMAL, Chrystèle DAVID, Jean-Claude HULIN, Yves LEBRETON

Evolution de la sensibilité à l'insuline au cours du cycle de reproduction chez la truie

Une expérience destinée à étudier l'évolution de la sensibilité à l'insuline des truies a été réalisée sur 10 femelles primipares Landrace x Large White cathétérisées à 50 jours de gestation. Trois types de tests étaient pratiqués vers 59 et 106 jours de gestation, 17 jours de lactation et 9 jours après le sevrage : repas test, de 1,3 kg à tous les stades, test de tolérance au glucose, clamps hyperinsulinémiques euglycémiques au cours desquels 20 et 50 ng d'insuline.kg⁻¹.min⁻¹ étaient perfusés. La glycémie à jeun est plus faible en lactation. La glycémie et l'insulinémie augmentent après le repas puis décroissent pour retrouver leur niveau basal. La glycémie postprandiale et l'aire sous la courbe d'insuline sont plus élevées en lactation qu'aux autres stades. Elles tendent à être plus élevées à la fin qu'au milieu de la gestation et qu'après le sevrage. Les taux d'AGL circulants sont beaucoup plus élevés en lactation, aussi bien avant qu'après le repas. La demi vie du glucose est plus élevée en lactation, plus faible au milieu de la gestation et après le sevrage, et intermédiaire en fin de gestation. La sécrétion d'insuline au cours des tests de tolérance semble différée pendant la lactation, et dans une moindre mesure en fin de gestation par rapport aux autres stades. La quantité de glucose perfusée au cours des clamps ne diffère pas entre le milieu de la gestation et le post-sevrage, et est plus élevée qu'en fin de gestation et qu'en lactation. La truie se trouve donc dans un état de résistance à l'insuline en fin de gestation qui s'accroît en lactation, puis se retrouve dans une situation normale après le sevrage. Cette évolution constitue une adaptation permettant de faire face aux besoins élevés en glucose de l'utérus gravide, ou de la mamelle pendant la lactation. Ses implications éventuelles dans les problèmes de retour en œstrus des truies après le sevrage sont discutées.

Evolution of insulin responsiveness during the reproductive cycle in sows

The evolution of insulin responsiveness of sows during the reproductive cycle was studied in an experiment involving 10 primiparous Landrace x Large White sows. They were catheterised at 50 days of pregnancy, and three different tests were done at about 59 and 106 days of pregnancy, 17 days of lactation and 9 days after weaning : meal test amounting 1.3 kg at all stages, glucose tolerance test, and hyperinsulinemic euglycemic clamps during which 20 and 55 ng insulin.kg⁻¹.min⁻¹ were perfused. The fasting glycaemia was lower in lactation. Glycaemia and insulinemia increased after meal intake and then decreased to their basal level. The postprandial glycaemia and the area under the insulin curve were higher during lactation than at other stages. They tended to be higher in late than in mid-pregnancy and after weaning. The NEFA level was much higher in lactation than at other stages before as well as after the meal. Glucose half life was higher in lactation, lower in mid pregnancy and after weaning, and intermediary in late pregnancy. Compared to other stages, insulin secretion during the tolerance tests seemed to be delayed in lactation and in a lower extent in late pregnancy. The amounts of glucose perfused during the clamps did not differ between mid-pregnancy and post weaning, and were higher than in late pregnancy and in lactation. Sows in late pregnancy are then in an insulin resistant state that accentuates during lactation. This evolution is an adaptation allowing to face to the high glucose requirements of the pregnant uterus or even more of the lactating udder. Its possible implications in the delay of return into oestrus after weaning are discussed.

INTRODUCTION

L'augmentation des besoins nutritionnels des femelles reproductrices qui résulte du développement des fœtus ou de la production de lait nécessite la mise en place d'adaptations physiologiques et métaboliques permettant d'y faire face. La période de gestation a été la plus étudiée. Dans la plupart des espèces, le débit sanguin dans l'utérus augmente tout au long de la gestation : chez la brebis (CATON et al., 1983), la vache (REYNOLDS et FERRELL, 1987) ou la truie (PERE et ETIENNE, 2000). Le développement d'un état de résistance à l'insuline pendant le dernier tiers de la gestation a également été mis en évidence chez la femme, la rate, la cobaye, la lapine ou la brebis (LETURQUE et al., 1987 ; GILBERT et al., 1993). Cette situation permet d'augmenter la part du glucose transféré vers les fœtus, dont il constitue la principale source d'énergie. Une telle adaptation a bien été démontrée chez la truie (PERE et al., 2000), mais elle semble plus limitée que dans les espèces étudiées précédemment, ce qui contribue à expliquer les faibles réserves énergétiques du porc nouveau-né.

La lactation est une période de mobilisation intense en raison des besoins importants pour la sécrétion lactée. On peut donc penser que durant cette phase également, les femelles sont résistantes à l'insuline afin de favoriser le transfert du glucose vers la mamelle. Il existe assez peu de données sur ce point, mais un état de résistance à l'insuline a bien été mis en évidence en début de lactation chez la chèvre (GRIZARD et al., 1988 ; DEBRAS et al., 1989). La présente expérience avait pour but d'étudier l'évolution de la sensibilité à l'insuline chez la truie au cours du cycle de reproduction.

1. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1.1. Animaux et alimentation

L'expérience portait sur 10 truies nullipares croisées Landrace x Large White inséminées à 230 ± 5 jours d'âge (moyenne $\pm$ écart-type de la moyenne). Elles recevaient 2,6 kg/jour d'un aliment renfermant 3,00 Mcal ED/kg, 13 % de protéines et 0,6 % de lysine en 2 repas par jour. Pendant la lactation de $22,9 \pm 0,7$ jours, un aliment de lactation renfermant 3,14 Mcal ED/kg, 17,4 % de protéines et 0,9 % de lysine était distribué en 2 repas par jour, en quantité croissante après la mise bas jusqu'à un maximum de 5 kg/jour atteint au 4^{ème} jour de lactation. Après le sevrage, les truies recevaient à nouveau 2,6 kg/jour de l'aliment de gestation. Pendant toute la durée de l'expérience, les truies étaient maintenues à l'attache sur un flat-deck, en loges de mise bas.

1.2. Mesures et prélèvements

Vers 50 jours de gestation, une intervention chirurgicale était pratiquée sous anesthésie générale afin d'implanter un cathéter en silicone dans une veine jugulaire pour les perfusions, et un cathéter en polyvinyle dans une artère carotide pour les prélèvements de sang. Ils étaient maintenus fonctionnels par rinçage 3 fois/semaine avec du sérum physiolo-

gique hépariné (200 UI/ml). Trois types de mesures étaient effectués à $59,2 \pm 0,6$ (stade MG : mi-gestation) et $105,8 \pm 0,6$ jours de gestation (stade FG : fin de gestation), à $16,6 \pm 1,3$ jours de lactation (stade L : lactation) et à $8,8 \pm 0,6$ jours après le sevrage (stade PS : post-sevrage). Le poids moyen des truies était respectivement de $181,8 \pm 3,7$, $214,7 \pm 2,3$, $195,7 \pm 3,5$ et $179,8 \pm 4,4$ kg aux quatre stades.

La variation postprandiale des concentrations plasmatiques en glucose et insuline était déterminée sur des échantillons de sang prélevés 15 et 5 min avant le repas, puis 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180 et 240 min après. Les acides gras libres (AGL) étaient dosés sur les prélèvements de sang effectués aux temps -15, -5, 15, 30, 45, 60, 75, 105, 135, 180 et 240 min. Quel que soit le stade de mesure, une même quantité de 1,3 kg d'aliment était distribuée lors de ce repas test.

Des tests de tolérance au glucose étaient réalisés à jeun par injection d'une solution à 30 % de glucose, à raison de 0,5 g de glucose/kg de poids vif, dans la veine jugulaire. La durée de l'injection était d'environ 5 min, le temps 0 correspondant à la fin de l'injection. Des prélèvements sanguins sériés étaient effectués 30 et 15 min avant l'injection, et à 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80 et 90 min après afin d'étudier l'évolution de la glycémie et de l'insulinémie.

Des clamps hyperinsulinémiques euglycémiques étaient également pratiqués sur les truies à jeun selon la technique de DE FRONZO et al. (1979) et BURNOL et al. (1983b). Il s'agit de perfuser simultanément une solution d'insuline à un débit fixe, et une solution de glucose dont le débit est ajusté en permanence afin de maintenir la glycémie constante. La glycémie basale, déterminée sur 4 échantillons prélevés au cours de l'heure précédant la perfusion d'insuline, était utilisée comme référence euglycémique. La quantité de glucose perfusé permet d'évaluer la sensibilité à l'insuline de l'animal. La solution d'insuline (insuline humaine purifiée ; Actrapid 40 U/ml) était perfusée pendant 150 min à l'aide d'un pousse-seringue KDS programmable, le temps 0 correspondant au début de la perfusion. Pendant le clamp, la glycémie était contrôlée périodiquement toutes les 5 min (analyseur automatique de glucose YSI), et maintenue à sa valeur basale par perfusion de glucose 30 % grâce à une pompe péristaltique calibrée Ismatec. Son débit était ajusté en fonction de la glycémie mesurée à chaque prélèvement. Deux clamps distincts, correspondant à des quantités d'insuline perfusée différentes, étaient réalisés aux 4 stades physiologiques étudiés. Les débits de perfusion d'insuline utilisés, préalablement déterminés au cours d'essais sur des truies nullipares non gestantes, étaient ceux qui provoquaient la réponse maximale et la moitié de cette réponse (respectivement 55 et 20 ng d'insuline.kg⁻¹.min⁻¹). Les dilutions d'insuline étaient calculées pour que le débit de perfusion de la solution soit le même quels que soient la concentration d'insuline et le poids de la truie (182 ± 1 µl/min). La quantité de glucose perfusé était mesurée à partir du débit de la pompe et de la variation de poids du flacon contenant la solution de glucose, placé sur une balance.

1.3. Calculs et analyses statistiques

Les résultats étaient analysés par analyse de la variance à l'aide du modèle linéaire généralisé (SAS, 1990). Les effets du stade physiologique et du temps sur les concentrations plasmatiques de glucose, d'insuline et d'AGL pour les repas tests et les tests de tolérance au glucose, et sur la glycémie, l'insulinémie et la quantité de glucose perfusé pour les clamps, étaient étudiés suivant un schéma en split-plot par rapport à la résiduelle truie intra stade. Leurs variations entre les différents temps de prélèvement étaient analysées en utilisant l'option repeated de la procédure GLM (SAS, 1990). La demi-vie du glucose était déterminée pour chaque test de tolérance. Pour les profils postprandiaux comme pour les tests de tolérance au glucose, l'aire sous la courbe d'insuline était calculée en interpolant l'évolution de l'insulinémie entre les mesures, et en prenant l'insulinémie basale comme ligne de base. Cette estimation était effectuée entre le temps 0 et le moment où l'insulinémie retrouvait le niveau basal pour les tests de tolérance, et entre 0 et 135 min ou 0 et 240 min après le repas test. Les temps nécessaires pour que le quart, la moitié ou les trois-quarts de cette aire soient atteints étaient estimés par interpolation dans le cas des tests de tolérance. Les quantités moyennes de glucose perfusé pendant les clamps étaient déterminées au cours des périodes 60-90, 90-120, 120-150 et 60-150 min. L'effet du stade physiologique sur toutes ces valeurs était analysé par analyse de la variance et les moyennes comparées par un test de Duncan (SAS, 1990).

2. RÉSULTATS

2.1. Repas test

La glycémie à jeun des truies est plus faible en lactation qu'à tous les autres stades physiologiques ($P < 0,001$; figure 1). Elle augmente significativement à partir de 30 min après le repas à tous les stades, est maximale à 30 min au stade post sevrage, et à 45 min aux autres stades. Pendant la lactation, elle reste élevée et ne diffère pas du maximum entre les

Figure 1 - Evolution postprandiale de la glycémie (MG, mi-gestation ; FG, fin de gestation ; L, lactation ; PS, post-sevrage)

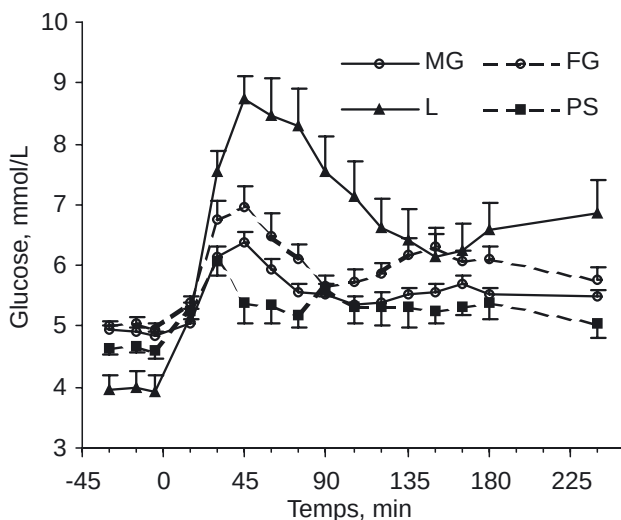
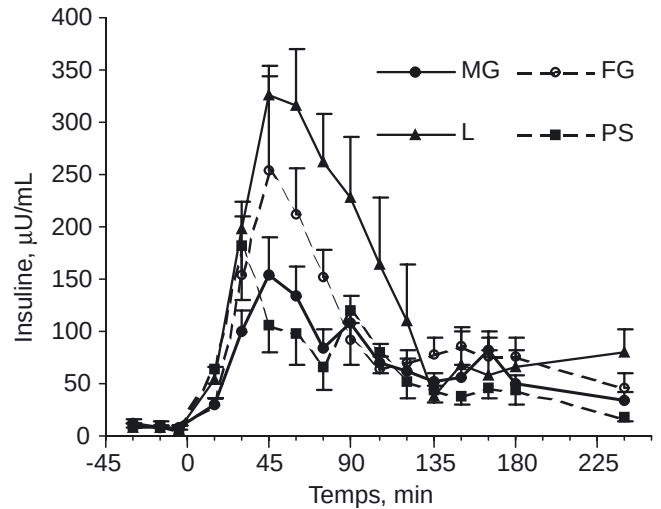


Figure 2 - Evolution postprandiale de l'insulinémie (MG, mi-gestation ; FG, fin de gestation ; L, lactation ; PS, post-sevrage)



temps 30 et 90 min. Elle diminue au-delà mais reste plus élevée qu'à jeun, sauf au stade PS où le niveau basal est retrouvé à 240 min après le début du repas. La glycémie des truies est plus élevée en lactation qu'aux autres stades entre 30 et 240 min. Elle tend à être plus élevée à la fin de la gestation qu'au milieu de 30 à 60 min et de 120 à 165 min, alors qu'elle tend à être plus faible après le sevrage.

L'insulinémie à jeun ne diffère pas entre les stades (figure 2). Elle augmente significativement à partir de 30 min après le repas, est maximale à ce moment au stade PS, et à 45 min aux autres stades. Elle retrouve un niveau ne différant pas des concentrations basales à partir de 90 min en fin de gestation et après le sevrage, de 105 min à mi-gestation, et de 120 min en lactation. L'insulinémie est plus élevée en lactation qu'aux autres stades physiologiques entre 60 et 90 min après le repas ($P < 0,05$ à $P < 0,01$), alors qu'elle ne diffère pas significativement entre les autres stades physiologiques. L'aire sous la courbe d'insuline entre 0 et 135 ou 0 et 240 min

Figure 3 - Evolution postprandiale des AGL plasmatiques (MG, mi-gestation ; FG, fin de gestation ; L, lactation ; PS, post-sevrage)

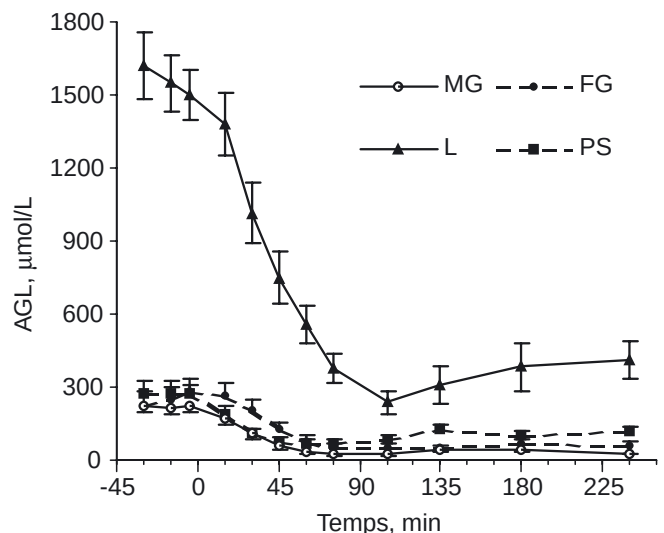


Tableau 1 - Temps nécessaire (min) pour atteindre 25, 50 et 75 % de l'aire sous la courbe d'insuline et tolérance au glucose (min) mesurés lors des tests de tolérance au glucose

Stade physiologique ¹	MG	FG	L	PS	RSD ²	Sign. Stat.
25 % de l'aire	7,5 a	8,2 ab	9,0 b	6,0 c	1,2	0,08
50 % de l'aire	13,4 ab	15,4 bc	17,6 d	11,7 a	2,2	0,0001
75 % de l'aire	19,5 a	23,3 b	27,4 c	17,7 a	3,2	0,0001
Demi vie du glucose	12,0a	14,7b	22,4c	10,8a	3,0	0,0001

¹ MG, mi-gestation ; FG, fin de gestation ; L, lactation ; PS, post-sevrage

² Ecart-type moyen résiduel.

240 min dépend du stade ($P < 0,05$). Elle est plus élevée en lactation qu'à mi-gestation ou après le sevrage, et intermédiaire en fin de gestation.

La concentration plasmatique en AGL est maximale à jeun (figure 3). Elle décroît à partir de 15 min après le repas à mi-gestation et après le sevrage, de 30 min en lactation et de 45 min en fin de gestation. A tous les temps, elle est plus élevée en lactation qu'aux autres stades ($P < 0,001$).

2.2. Tests de tolérance au glucose

Comme avant le repas test, la glycémie à jeun est plus faible en lactation qu'aux autres stades (figure 4). L'injection de glucose provoque une hyperglycémie similaire aux quatre stades ($27,4 \pm 0,4$ mmol/l) qui diminue très rapidement après la fin de l'injection, retrouve le niveau basal 25 min après au milieu de la gestation et après le sevrage, et 30 min après en fin de gestation. Elle continue à décroître à ces trois stades, devenant plus faible qu'à jeun, puis remonte pour retrouver le niveau basal 60 min (stades FG et PS) ou 80 min (stade MG) après la fin de la perfusion. En lactation, les truies atteignent le niveau basal à partir de 60 min, mais ne sont jamais en hypoglycémie par la suite. De 9 à 50 min, la glycémie est plus élevée en lactation qu'aux autres stades.

De 9 à 45 min, elle est plus élevée en fin de gestation qu'à mi-gestation, et la plus faible de 6 à 45 min au stade post-sevrage.

L'injection de glucose provoque une hyperinsulinémie qui atteint un maximum à 12 min en fin de gestation, entre 12 et 15 min à mi-gestation, entre 3 et 15 min après le sevrage, et entre 0 et 30 min en lactation (figure 5). Puis elle décroît et retrouve le niveau basal 25 min après la fin de l'injection de glucose au stade PS, 30 min pendant la gestation, et 35 min en lactation. Elle est significativement plus élevée pendant la lactation entre les temps 25 et 60 min qu'aux autres stades physiologiques. L'aire sous la courbe d'insuline calculée entre le début de l'injection et le moment où l'insulinémie retrouve sa valeur basale ne diffère pas significativement entre les quatre stades physiologiques. Le temps nécessaire pour atteindre 50 ou 75 % de cette aire dépend cependant du stade ($P < 0,001$; tableau 1). Il est le plus élevé en lactation, plus élevé à la fin qu'au milieu de la gestation, et le plus faible après le sevrage.

La demi-vie du glucose évolue de façon significative entre les quatre stades (tableau 1). Elle est plus élevée en lactation, plus faible au milieu de la gestation et après le sevrage, et intermédiaire en fin de gestation.

Figure 4 - Evolution de la glycémie pendant les tests de tolérance au glucose (MG, mi-gestation ; FG, fin de gestation ; L, lactation ; PS, post-sevrage)

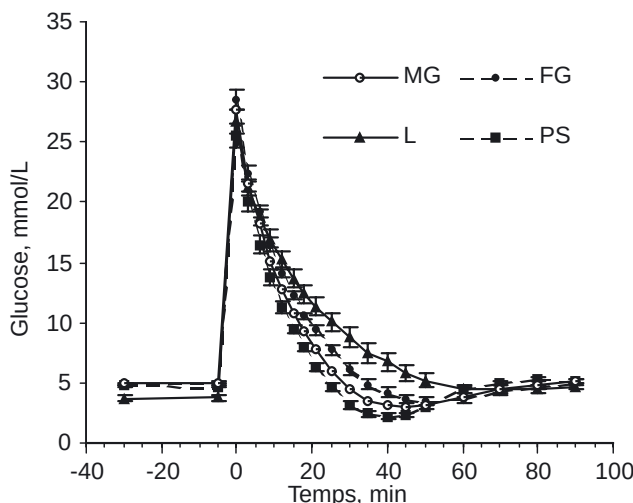


Figure 5 - Evolution de l'insulinémie pendant les tests de tolérance au glucose (MG, mi-gestation ; FG, fin de gestation ; L, lactation ; PS, post-sevrage)

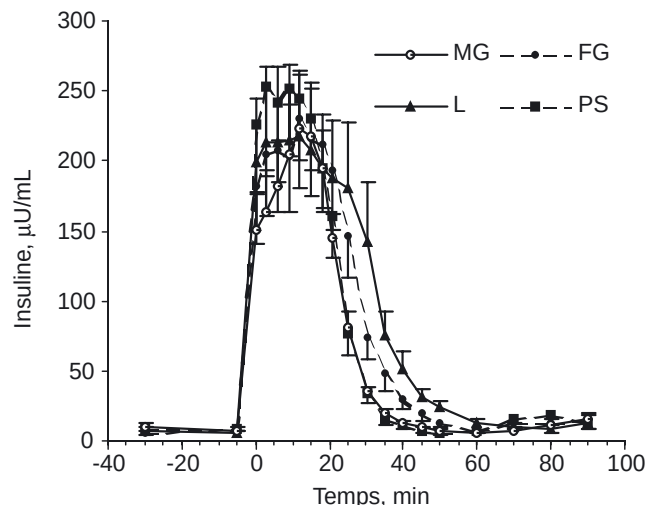
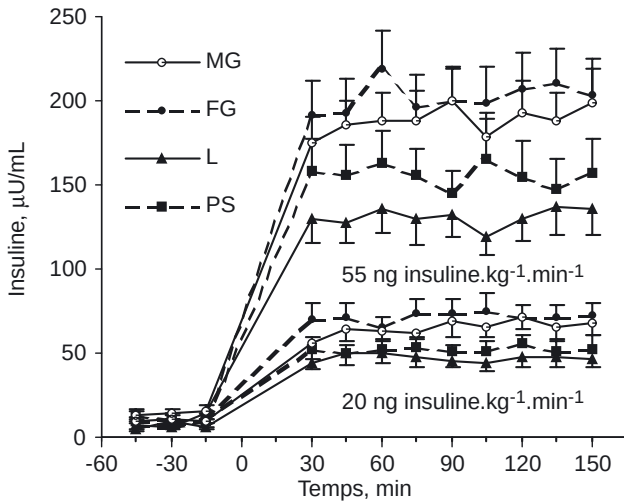


Figure 6 - Evolution de l'insulinémie pendant les clamps hyperinsulinémiques euglycémiques pour les doses 20 et 55 ng d'insuline.kg⁻¹.min⁻¹ (MG, mi-gestation ; FG, fin de gestation ; L, lactation ; PS, post-sevrage)



2.3. Clamps hyperinsulinémiques euglycémiques

Les niveaux d'hyperinsulinémie provoqués par les perfusions d'insuline demeurent constants pendant les clamps de 30 à 150 min (figure 6). Ils diffèrent selon la dose d'insuline perfusée ($P < 0,001$) et dépendent du stade physiologique ($P < 0,05$) : quelle que soit la concentration d'insuline perfusée, l'insulinémie est plus élevée en fin de gestation qu'en lactation, et intermédiaire à mi-gestation et après le sevrage.

Pendant la gestation, les clamps ont été réalisés en maintenant la glycémie au niveau moyen mesuré à jeun. Les glycémies basales étant plus faibles en lactation, la moyenne des valeurs mesurées en gestation sur chaque truie a été prise comme référence. Les glycémies recherchées ont été atteintes

Figure 7 - Evolution de la glycémie et de la quantité de glucose perfusé pendant les clamps hyperinsulinémiques euglycémiques pour la perfusion de 55 ng d'insuline.kg⁻¹.min⁻¹ (MG, mi-gestation ; FG, fin de gestation ; L, lactation ; PS, post-sevrage)

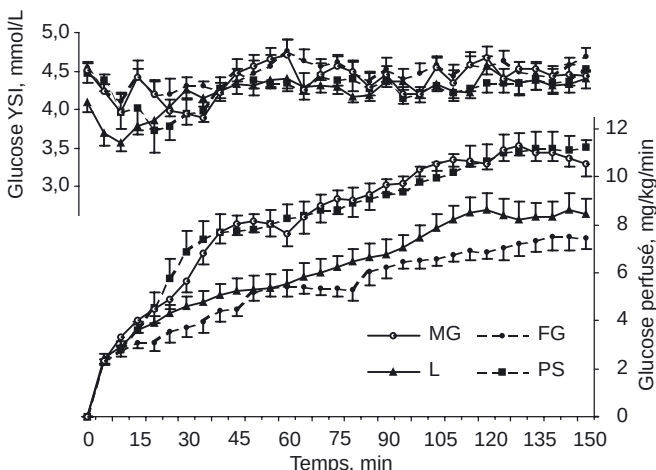
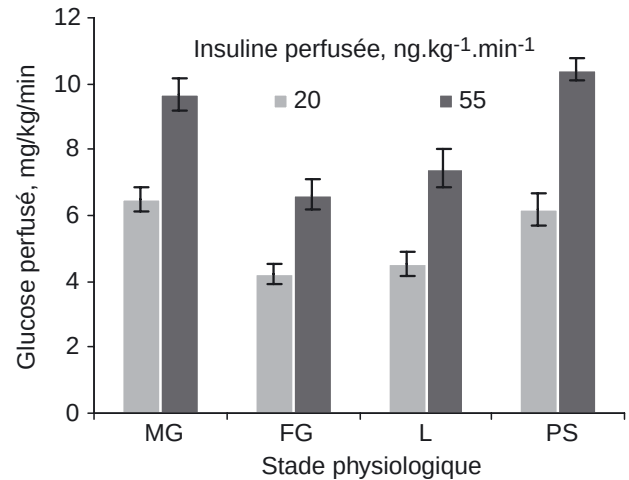


Figure 8 - Effet du stade physiologique et de la dose d'insuline perfusée (20 ou 55 ng.kg⁻¹.min⁻¹) sur la quantité de glucose perfusé pendant les clamps hyperinsulinémiques euglycémiques entre 60 et 150 min (MG, mi-gestation ; FG, fin de gestation ; L, lactation ; PS, post-sevrage)



et maintenues stables pendant les clamps (figure 7). En raison du temps nécessaire pour atteindre l'euglycémie, les quantités de glucose qu'il est nécessaire de perfuser n'ont été considérées qu'après les 60 premières min du clamp. De plus, les quantités de glucose perfusées lorsque les truies se levaient ou étaient agitées devenaient beaucoup plus importantes et les valeurs ont été supprimées. Quels que soient le stade physiologique et la dose d'insuline, les quantités de glucose perfusées augmentent régulièrement au cours du clamp, et sont plus élevées entre 120 et 150 min qu'entre 60 et 90 min ($P < 0,05$). Quelles que soient la dose d'insuline et la période du clamp considérées, la quantité de glucose perfusé est affectée de la même manière par le stade physiologique ($P < 0,001$) : elle ne diffère pas entre le milieu de la gestation et le post-sevrage ou entre la fin de la gestation et la lactation, et est plus faible pendant ces deux derniers stades (figure 8).

3. DISCUSSION

La cinétique de la glycémie postprandiale est similaire à celles obtenues chez la femme enceinte (PIVA et al., 1991 ; KÜHL, 1991) ou chez des truies nullipares gravides (LE COZLER et al., 1998 ; PERE, 2001). Elle diffère de celle qui avait été établie chez des truies multipares gestantes (PERE et al., 2000) consommant une quantité comparable (1,25 kg/repas) du même aliment. La glycémie à jeun était plus faible (4,4 vs 5,0 mmol/l), le pic d'hyperglycémie était beaucoup moins marqué (respectivement 5,0 et 5,2 mmol/l au milieu et à la fin de la gestation, contre 6,4 et 7,0 mmol/l dans la présente expérience) et suivi d'une hypoglycémie transitoire avant de retrouver le niveau basal. Par contre, l'insulinémie évolue de façon similaire dans les deux expériences. Chez les truies primipares, l'insuline semble donc moins efficace pour réguler la glycémie que chez les multipares, ce qui suggère que les truies âgées seraient plus sensibles à l'insuline que les plus jeunes.

Comme chez les truies multipares (PERE et al., 2000), la glycémie à jeun n'est pas affectée par le stade de gestation, alors qu'elle augmente à l'approche de la parturition dans d'autres espèces (humain : SPELLACY et GOETZ, 1963 ; rat : LETURQUE et al., 1981 ; lapin : GILBERT et al., 1984). Elle est par contre plus faible en lactation qu'en gestation, en accord avec LE COZLER et al. (1998) chez la truie, ou BURNOL et al. (1983a) chez la rate. Ceci traduit certainement les prélèvements importants de glucose par la mamelle pour la synthèse du lait (DOURMAD et al., 2000). D'ailleurs, les taux plasmatiques d'AGL sont considérablement plus élevés en lactation qu'aux autres stades, aussi bien à jeun qu'après le repas. Ceci révèle une mobilisation intense des lipides corporels, complémentaire des apports alimentaires, afin de subvenir aux besoins énergétiques importants des truies pendant la lactation (ETIENNE et al., 1985) et d'économiser le glucose pour la mamelle.

Bien que les profils postprandiaux aient été déterminés après un repas de même importance, l'évolution de la glycémie et de l'insulinémie diffère selon les stades physiologiques. C'est aux stades où l'hyperglycémie postprandiale est la plus élevée que l'insulinémie et l'aire sous la courbe d'insuline sont les plus importantes, ce qui traduit une efficacité moindre de l'insuline à stimuler l'utilisation du glucose. C'est surtout le cas en lactation où les écarts avec les autres stades sont les plus marqués. La situation est intermédiaire en fin de gestation, tandis que les hyperglycémies les plus modérées sont observées à mi-gestation et après le sevrage, associées à une sécrétion moindre d'insuline. Les effets hypoglycémisants de l'insuline chez les truies primipares sont donc plus faibles en fin de gestation qu'au milieu, tout comme chez les truies multipares (PERE et al., 2000). L'effet est bien plus marqué en lactation, alors qu'après le sevrage, la situation redevient similaire à celle qui prévalait au milieu de la gestation précédente. Les résultats des tests de tolérance au glucose permettent de conclure dans le même sens. La courbe de décroissance de la glycémie après la perfusion d'une même quantité de glucose diffère entre les stades physiologiques. La vitesse de disparition du glucose, estimée par sa demi-vie, est la plus faible en lactation, la plus rapide au milieu de la gestation et après le sevrage, et intermédiaire en fin de gestation. Les valeurs mesurées pendant la gestation sont comparables à celles qui avaient été obtenues à des stades similaires chez les truies multipares (PERE et al., 2000) et leur augmentation à l'approche de la parturition est en accord avec les résultats de GEORGE et al. (1978), BOUILLON HAUSMAN et al. (1986) et SCHAEFFER et al. (1991) chez la truie. LE COZLER et al. (1998) trouvaient une demi-vie du glucose plus élevée à 13 jours de lactation qu'à 106 jours de gestation (18.9 vs 13.0 min) chez des truies disposant de réserves corporelles importantes. La quantité d'insuline sécrétée au cours des tests de tolérance, estimée par l'aire sous la courbe d'insuline, ne varie pas significativement au cours du cycle de reproduction, mais sa production est retardée pendant la lactation, et dans une moindre mesure en fin de gestation. La même constatation avait été faite en fin de gestation chez la truie par les auteurs précédents, et chez la rate par LETURQUE et al. (1980). Nos résultats confirment donc la mise en place

d'un état de résistance à l'insuline chez la truie au cours de la gestation. Cette adaptation s'accroît fortement pendant la lactation, avec l'accroissement des besoins des animaux. Ceci peut être relié aux concentrations importantes d'AGL en lactation. Chez la lapine, l'augmentation des concentrations d'AGL au cours de la gestation contribue au développement d'une insulino-résistance (GILBERT et al., 1991, 1993). Notre étude montre enfin qu'après le sevrage, l'insulino-résistance disparaît rapidement. Chez les ruminants, la résistance à l'insuline en fin de gestation se poursuit au début de la lactation et diminue par la suite (DEBRAS et al., 1989 ; BELL, 1995 ; BELL et BAUMAN, 1997). Au contraire, la sensibilité à l'insuline augmente pendant la lactation chez la rate (BURNOL et al., 1983a, 1986 ; KOITER et al., 1989), principalement en raison de la présence d'une glande mammaire active (BURNOL et al., 1987), bien qu'une augmentation de la sensibilité à l'insuline aux niveaux hépatique et périphérique ait aussi été observée (BURNOL et al., 1986).

Comme les autres tests, les clamps montrent également une résistance à l'insuline en fin de gestation et en lactation. Mais contrairement aux résultats précédents, l'intensité de cette résistance ne semble pas différer entre ces deux stades. Cependant, deux raisons peuvent l'expliquer : une même dose d'insuline provoque une insulinémie plus faible en lactation qu'en fin de gestation, peut-être en raison d'une clairance métabolique de l'hormone plus élevée pendant la lactation comme chez la chèvre (GRIZARD et al., 1988). De plus, pendant la lactation, l'euglycémie de référence était la même qu'en gestation, alors que la glycémie basale était inférieure. La quantité de glucose perfusé aurait donc été plus faible si l'on avait maintenu la glycémie au niveau basal mesuré en lactation. Quoi qu'il en soit, ceci confirme bien que la truie reste résistante à l'insuline pendant la lactation, et qu'elle redevient sensible à cette hormone après le sevrage. Cette évolution est à la fois importante et rapide. Mais on peut se demander si l'état de résistance à l'insuline ne pourrait pas se prolonger après la lactation chez les truies ayant mobilisé de façon importante leurs réserves corporelles, ce qui pourrait contribuer à expliquer les problèmes de retour en œstrus chez ces femelles. En effet, l'insuline intervient dans la croissance et la prolifération des cellules de la granulosa (BOOTH, 1990), et des études *in vivo* (COX et al., 1987) suggèrent qu'elle stimulerait la folliculogénèse. La persistance de la résistance des truies à l'insuline après le sevrage atténuerait l'action de cette hormone et expliquerait l'absence d'effet positif de son injection à des truies rationnées en lactation dans certaines expériences (QUESNEL et PRUNIER, 1998). La plus grande sensibilité à l'insuline des truies multipares que des primipares, alors que celles-ci présentent davantage de problèmes de reproduction après le premier sevrage, va dans le même sens. Mais il s'agit là d'hypothèses demandant à être vérifiées.

CONCLUSION

Cette expérience confirme que la truie gestante devient résistante à l'insuline à l'approche de la parturition, mais de façon moins marquée que chez les autres espèces étudiées.

Cette évolution se poursuit et s'amplifie après la parturition, comme chez les ruminants, sans doute en relation avec l'accroissement des besoins importants en glucose et en substrats énergétiques occasionnés par la production de lait. La truie retrouve après le sevrage le niveau de sensibilité à l'insuline qu'elle avait au début de la gestation précédente. Des adaptations métaboliques se mettent donc bien en place tout au long du cycle de reproduction chez le porc de façon à orienter davantage le flux de glucose vers les organes qui en ont le plus besoin, l'utérus en gestation et la mamelle en lactation. Les tissus maternels utilisent alors davantage d'autres substrats énergétiques pour leurs propres besoins, comme les

acides gras libres dont le niveau circulant devient extrêmement élevé après la parturition. Il faudrait rechercher dans quelle mesure des différences de sensibilité à l'insuline au sevrage pourraient être impliquées dans les problèmes de retour en œstrus, notamment chez les truies qui se trouvaient auparavant en situation de catabolisme intense.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Jean GRIZARD, de l'Unité Nutrition et Métabolisme Protéique de l'INRA de Theix, pour ses précieux conseils dans la réalisation de ce travail.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BELL A.W., 1995. *J. Anim. Sci.*, 73, 2804-2819.
- BELL A.W., BAUMAN D.E., 1997. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2, 265-278.
- BOOTH P.J., 1990. *J. Reprod. Fertil., Suppl.* 40, 89-100.
- BOUILLON HAUSMAN D., KASSER T.R., SEERLEY R.W., MARTIN R.J., 1986. In TUMBLESON E.M. (ed.) *Swine in Biochemical Research*, 561-572, Plenum Press, New York.
- BURNOL A.F., FERRE P., LETURQUE A., GIRARD J., 1987. *Am. J. Physiol.*, 252, E183-E188.
- BURNOL A.F., LETURQUE A., FERRE P., GIRARD J., 1983a. *Am. J. Physiol.*, 245, E351-E358.
- BURNOL A.F., LETURQUE A., FERRE P., GIRARD J., 1983b. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, 23, 429-435.
- BURNOL A.F., LETURQUE A., FERRE P., KANDE J., GIRARD J., 1986. *Am. J. Physiol.*, 251, E537-E541.
- CATON D., PENDERGAST J.F., BAZER F.W., 1983. *Am. J. Physiol.*, 245, 850-852.
- COX N.M., STUART M.J., ALTHEN T.G., BENNETT W.A., MILLER H.W., 1987. *J. Anim. Sci.*, 64, 507-516.
- DEBRAS E., GRIZARD J., AINA E., TESSERAUD S., CHAMPREDON C., ARNAL M., 1989. *Am. J. Physiol.*, 19, E295-E302.
- DE FRONZO R.A., TOBIN J.D., ANDRES R., 1979. *Am. J. Physiol.*, 237, E214-E223.
- DOURMAD J.Y., MATTE J.J., LEBRETON Y., FRONTIN M.L., 2000. *Journées Rech. Porcine en France*, 32, 265-273.
- ETIENNE M., NOBLET J., DESMOULIN B., 1985. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, 25, 341-344.
- GEORGE P.B., ENGLAND D.C., SIERS D.G., STANTON H.C., 1978. *J. Anim. Sci.*, 46, 1694-1700.
- GILBERT M., HAY W.W., JOHNSON R.L., BATTAGLIA F.C., 1984. *Pediat. Res.*, 18, 854-859.
- GILBERT M., PERE M.C., BAUDELIN A., BATTAGLIA F.C., 1991. *Am. J. Physiol.*, 260, E938-E945.
- GILBERT M., PERE M.C., HAUGUEL S., GIRARD J.R., 1993. In : DIAMOND M.C. and NAFTOLIN (ed.), *Metabolism in the female life cycle. Frontiers in endocrinology*, Vol. 1, 235-246. Ares-Sereno Symposium Publications, Rome, Italy.
- GRIZARD J., CHAMPREDON C., AINA E., SORNET C., DEBRAS E., 1988. *Horm. Metab. Res.*, 20, 71-76.
- KOITER T.R., POELSTRA K., SCHERINGA M., VAN DER SCHAAF-VERDONK G.C., STEFFENS A.B., SCHUILLING G.A., 1989. *Physiol. Behav.*, 46, 881-887.
- KÜHL C., 1991. *Diabetes*, 40 (Suppl. 2), 18-24.
- LE COZLER Y., DAVID C., BEAUMAL V., JOHANSEN S., DOURMAD J.Y., 1998. *Reprod. Nutr. Dev.*, 38, 377-390.
- LETURQUE A., FERRE P., SATABIN P., KERVIRAN A., GIRARD J.R., 1980. *Diabetologia*, 19, 521-528.
- LETURQUE A., GILBERT M., GIRARD J., 1981. *Biochem. J.*, 196, 633-636.
- LETURQUE A., HAUGUEL S., FERRE P., GIRARD J., 1987. *Biol. Neonate*, 51, 64-69.
- PERE M.C., 2001. *Reprod. Nutr. Dev.*, 41, sous presse.
- PERE M.C., ETIENNE M., 2000. *Reprod. Nutr. Dev.*, 40, 369-382.
- PERE M.C., ETIENNE M., DOURMAD J.Y., 2000. *J. Anim. Sci.*, 78, 2933-2941.
- PIVA I., ERLE G., THIÉLLA M., LORA L., STRAZZABOSCO M., SICOLO N., FEDERSPIG G., 1991. *J. Endocrinol. Invest.*, 14, 807-814.
- QUESNEL H., PRUNIER A., 1998. *Anim. Reprod. Sci.*, 51, 119-129.
- REYNOLDS L.P., FERRELL C.L., 1987. *Am. J. Physiol.*, 253, R735-R739.
- SAS, 1990. *SAS User's Guide : Statistics*. SAS Inst. Inc., Cary, NC, USA.
- SCHAEFFER A.L., TONG A.K.W., SATHER A.P., BELTRANENA E., PHARAZYN A., AHERNE F.X., 1991. *Can. J. Anim. Sci.*, 71, 69-77.
- SPELLACY W.N., GOETZ F.C., 1963. *N. Engl. J. Med.*, 268, 991-998.